



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0071118
(43) 공개일자 2011년06월28일

(51) Int. Cl.

A61K 31/155 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7011030

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년10월21일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년05월16일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/063771

(87) 국제공개번호 WO 2010/046375
국제공개일자 2010년04월29일

(30) 우선권주장
0857146 2008년10월21일 프랑스(FR)

(71) 출원인

삐에르화브르데르모-코스메띠끄
프랑스공화국블로뉴92100벨라스아벨강스45

(72) 발명자

쉬쓰노이 소피
프랑스, 에프-59000 릴르, 뤼 레오나르 다넬 2
드로느와 말렌
프랑스, 에프-31290 쓰살레, 보르드 노블
(뒷면에 계속)

(74) 대리인

한인열

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 손발톱 건선 치료용 우레아-기반 막-형성 용액

(57) 요약

본 발명은 손발톱 균류 감염 및 손발톱 건선 치료용 막-형성 용액에 관한 것이며, 이는: 10 내지 20 % 우레아, 5 내지 15 % 막-형성 중합체, 45 내지 65 % 극성용매, 1 내지 20 % 공-용매, 0.01 내지 5%, 예를들면 0.01% 내지 1%, 예를들면 0.5 내지 5%, 예를들면 0.5 내지 1% 가소제 또는 제2 공-용매 및 100%까지의 물을 포함한다.

(72) 발명자

꾸브뜨르귀에 헬라

프랑스, 에프-31240 셰느-장, 엥파쓰 장 까쭈 6

르프랑끄와 파스칼

프랑스 에프-81500 라보르, 뤼 뒤 페르 끌렝 21

특허청구의 범위

청구항 1

10 내지 20 % 우레아, 5 내지 15 % 막-형성 중합체, 45 내지 65 % 극성용매, 1 내지 20 % 공-용매, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 세바케이트, 디부틸 프탈레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트 및 폴리에틸렌 글리콜에서 선택되는 0.01 내지 5% 가소제, 및 전체 100%를 이루도록 나머지는 물을 포함하는, 막-형성 용액.

청구항 2

제1항에 있어서, 우레아 13-17%를 포함하는, 막-형성 용액.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 우레아 15%를 포함하는, 막-형성 용액.

청구항 4

선행 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 막-형성 중합체 8 내지 12%, 극성용매 45 내지 50%, 공-용매 1 내지 5%, 가소제 0.5 내지 1% 및 나머지 물을 포함하는, 막-형성 용액.

청구항 5

선행 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 막-형성 중합체는 유드라지트인, 막-형성 용액.

청구항 6

제5항에 있어서, 막-형성 중합체는 유드라지트 E100, 유드라지트 RL/RS, 유드라지트 L100, 유드라지트 S100 및 유드라지트 L100-55에서 선택되는, 막-형성 용액.

청구항 7

선행 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 극성용매는 에탄올인, 막-형성 용액.

청구항 8

선행 항들 중 어느 하나의 항에 있어서, 공-용매는 프로필렌 글리콜, 글리세린, 솔비톨 및 폴리에틸렌 글리콜 200에서 선택되는, 막-형성 용액.

청구항 9

제1항에 있어서, 우레아 10 내지 20%, 96% 에탄올 45 내지 65%, 프로필렌 글리콜 5 내지 15%, 유드라지트 E100 5 내지 15%, 디에틸 프탈레이트 0.5 내지 1% 및 나머지는 물을 포함하는, 막-형성 용액.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 우레아 15 %, 96% 에탄올 48.69 %, 프로필렌 글리콜 4.4 %, 유드라지트 E100 10 %, 디에틸 프탈레이트 0.63 % 및 물 21.28 %을 포함하는, 막-형성 용액.

청구항 11

질환적 손발톱 각질화 물질 제거 용도의 선행 항들 중 어느 하나에 의한 막-형성 용액.

청구항 12

제11항에 있어서, 질환적 손발톱 각질화 물질은 건선 또는 조갑건선에 기인하는, 막-형성 용액.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 병리적 손발톱 과다각화증 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 많은 질환이 손발톱에 발생하고 환자를 고통스럽게 한다. 특히, 손발톱 건선 및 조갑건선이 언급된다. 건선은 상당한 통증 및 이환율을 유발시키는 만성질환이다. 건선 질환의 10-50%가 손발톱 질환이고 (Scher, 1985; van Laborde 및 Scher, 2000), 건선 환자 80 내지 90%가 손발톱 질환을 가지는 것으로 추정된다 (De Berker, 2000). 피부 질환을 동반하지 않는 손발톱 건선 환자는 1 내지 5%에 달한다 (van Laborde 및 Scher, 2000).

[0003] 손발톱 건선은 고통스럽고 환자를 무기력하게 한다. 50% 이상의 환자는 손발톱 건선으로 인한 손발톱 변화를 겪고, 약 60%는 손발톱 건선이 일상 활동을 제약한다고 생각하며 93%는 손발톱 건선을 미적 장애라고 생각한다 (De Jong 등, 1996).

[0004] 손톱 건선은 발톱 건선 보다 빈번히 발생한다.

[0005] 오늘날 완치 방법이 없으므로 손발톱 건선 치료는 질환의 기능적 및 심리사회적 측면에 집중되어 있다. 최근 피부 건선 치료에 진전이 있기는 하지만, 손발톱 건선 치료는 아주 제한적이다. 질환에 따라, 국소, 전신 및 병변 내 주사 부신피질호르몬을 이용한 치료법, 또는 PUVA 치료법 간에 차이가 있다. 전신치료는 전신적 부작용 및 약물 상호작용에 대한 단점이 있다 (Murdan, 2002). 부신피질호르몬의 병변 내 주사는 손발톱 기질 건선의 일부 경우에는 효과가 있지만 극심한 통증을 유발하고 국소적 부작용을 일으킨다. 피부 건선에 있어서 국소 치료법은 대한 주요 치료법이다. 그러나 손발톱에서의 적용 여부는 잘 정리되어 있지 않고, 피부 병변에 있어서의 치료 이점은 손발톱 치료에 있어서는 영양장애에 대한 효능 검증이 추가로 이루어져야 한다. 약물이 효과적이기 위하여는, 약물은 손발톱 판을 통하여 침투하여 손발톱 바닥 및 기질에 이르러야 한다. 그러나, 피부 질환 치료용 국소적 약물은, 활성물질 (예를들면 부신피질호르몬, 칼시포트리올, 5-플루오로우라실)과는 무관하게, 손발톱 판을 통하여 침투되기에 적합하지 않고, 강한 손발톱 각화 판에서의 조성물 확산은 매우 낮다. 따라서 상업적 조성물을 국소적 손발톱 건선 치료에 적용하는 것은 적합하지 않다.

[0006] 조갑건선은 피부사상균 (백선균속, 표피균속 또는 소포자균속), 효모 (칸디다 또는 말라세지아) 또는 곰팡이 (붉은곰팡이)에 의해 유발되는 손발톱, 즉 손발톱 기질, 바닥 또는 판의 균류 감염으로 정의된다. 손가락에서, 대부분은 효모 (칸디다)이다. 조갑건선은 가장 빈번한 손발톱 질병이다. 전체 인구의 6 내지 9% 정도가 관련된다.

[0007] 특히 성인 질환이며; 아동의 경우에는 드물다. 연령 증가에 따라 유병률이 증가하고; 70세 이상에서는 30%이다.

[0008] 조갑건선 90%는 발톱에 발병되고 10의 9는 피부사상균증이다.

[0009] 조갑건선은 자연 치유되지 않고 치료가 어려운 것으로 알려져 있다.

[0010] 손발톱 과다각화증은 손발톱 건선 및 조갑건선의 일 증상이다. 이는 손발톱 바닥의 과도한 증식으로 조갑박리증에 이른다. 이는 박리에 의해 제거되지 않은 손발톱 판 아래 세포 퇴적이 원인이다. 이는 손발톱 바닥에만 관련되는 증상이므로, 도료 (vanish)와 같은 국소적 생성물로 치료될 수 있다. 과다각화증은 고통스럽고, 국소적 약물 침투를 약화시키며 미용상 좋지 않다.

[0011] 크림 및 연고와 비교할 때, 치료적 손발톱 도료들은 투명한 손발톱 방출도구(release device) (Murdan, 2002)로 알려진 상대적으로 새로운 제형이다. 도료는 손발톱 판에 부착되며 일상활동 과정에서 벗겨지지 않는 막을 형성한다. 막은 인가되는 전 기간 동안 손발톱에 침투하고 작용하는 약물이 방출되는 약물 저장소로 역할을 한다. 또한 손발톱 판에서의 막 형성은 손발톱 표면 수분 상실을 막아, 손발톱 상층에서의 과다 수분을 가능하게 하며 또한 약물 확산에 기여할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 우레아는 각질 용해성으로 오랫동안 피부과에서 사용되었다.

[0013] 손발톱 판 두께를 감소시키고 손발톱의 미적 측면을 개선하면서도 인가 용이성 측면에서 양호한 치료 준수가 가능하여 환자에게 안정감을 제공할 수 있는, 손발톱 과다각화증 치료용 상당 함량의 우레아를 포함한 손발톱 도

료에 대한 필요성이 존재한다. 그러나 문제점은, 상당 함량의 우레아가 존재하면, 용액은 인가 전 및/또는 후에 침전한다는 것이다. 손발톱 과다각화증 치료용 상당 함량의 우레아를 포함한 막-형성 투명 용액의 필요성이 존재한다. 놀랍게도, 본 발명자들은 우레아 15%를 포함하고 플라스크 및 인가 후에도 투명성을 유지하는 조성물의 손발톱 도료를 개발하였다.

과제의 해결 수단

- [0014] 본 발명의 목적은 막-형성 용액을 제공하는 것이며, 이는: 10 내지 20 % 우레아, 5 내지 15 % 막-형성 중합체, 45 내지 65 % 극성용매, 1 내지 20 % 공-용매, 0.01 내지 5%, 예를들면 0.01% 내지 1%, 예를들면 0.5 내지 5%, 예를들면 0.5 내지 1% 가소제 또는 제2 공-용매 및 100%까지의 물을 포함한다.
- [0015] 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 우레아 13-17%를 포함한다. 보다 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 우레아 17%를 포함한다.
- [0016] 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 막-형성 중합체 8 내지 12%를 포함한다. 보다 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 막-형성 중합체 10%를 포함한다.
- [0017] 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 극성용매 45 내지 50%를 포함한다. 보다 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 극성용매 48 내지 49%를 포함한다.
- [0018] 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 공-용매 1 내지 5%를 포함한다. 보다 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 공-용매 4 내지 5%를 포함한다.
- [0019] 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 가소제 0.5 내지 1%를 포함한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 가소제 0.6 내지 0.7%를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액의 막-형성 중합체는 유드라지트(Eudragit)이다. 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액의 막-형성 중합체는 유드라지트 E, RL, RS, L 또는 S이다. 보다 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액의 막-형성 중합체는 유드라지트 E100, 유드라지트 RL/RS, 유드라지트 L100, 유드라지트 S100 및 유드라지트 L100-55이다.
- [0020] 본 발명에 있어서, 메타크릴레이트 및/또는 아크릴레이트 중합체를 <유드라지트>라 칭한다.
- [0021] 유드라지트 E100은 메틸 메타크릴레이트 및 부틸 메타크릴레이트 공중합체이다. 유드라지트 RL/RS은 트리메틸 암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체이다. 유드라지트 L은 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트 공중합체이다. 유드라지트 S는 메타크릴산 및 메타크릴레이트 공중합체이다.
- [0022] 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액의 극성용매는 에탄올, 바람직하게는 96% 에탄올이다.
- [0023] 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액의 공-용매는 프로필렌 글리콜, 글리세린, 솔비톨, 에톡시글리콜, 에틸아세테이트, 이소프로판올, 부탄올, 및 폴리에틸렌 글리콜 200에서 선택되며, 예를들면 프로필렌 글리콜, 글리세린, 솔비톨 및 폴리에틸렌 글리콜 200에서 선택된다. 이러한 공-용매는 막-형성 중합체 존재에서 우레아 용해도를 향상시키면서도 도료의 급속 건조를 달성하기 위한 충분한 휘발성을 가진다. 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액의 공-용매는 막-형성 중합체 존재에서 우레아에 대한 최적 용해를 보인 프로필렌 글리콜이다.
- [0024] 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액의 가소제 또는 제2 공-용매는 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 트리아세틴, 디부틸 세바케이트, 디에틸 세바케이트, 디부틸 프탈레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 및 폴리에틸렌 글리콜에서 선택된다. 이러한 가소제 및 공-용매를 첨가하여 투명성을 획득할 수 있다. 예를들면, 본 발명에 의한 막-형성 용액의 가소제 또는 제2 공-용매는 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세바케이트, 디에틸 세바케이트, 디부틸 프탈레이트, 아세틸트리에틸 시트레이트, 및 폴리에틸렌 글리콜에서 선택된다. 또한 디에틸 프탈레이트는 손톱을 물어뜯는 환자에 대한 손발톱 도료로 사용되는 경우 쓴맛 체제로 유용할 수 있다. 본 발명의 실시예에 의하면, 상기 가소제는 추가 공-용매로 사용될 수 있으며, 예를들면 본 발명에 의한 용액은, 상기 공-용매에 추가하여, 0.01 내지 5%, 예를들면 0.01% 내지 1%, 예를들면 0.5 내지 5%, 예를들면 0.5 내지 0.1% 공-용매를 포함한다.
- [0025] 본 발명의 실시예에서, 막-형성 용액은 우레아 10 내지 20%, 극성용매 45 내지 65%, 공-용매 5 내지 15%, 막-형성 제제 5 내지 15%, 제2 공-용매 0.5 내지 5%, 예를들면 0.5 내지 1% 및 나머지 물을 포함한다.
- [0026] 본 발명의 실시예에서, 막-형성 용액은 우레아 10 내지 20%, 96% 에탄올 45 내지 65%, 프로필렌 글리콜 5 내지 15%, 유드라지트 E100 5 내지 15%, 디에틸 프탈레이트 0.5 내지 5% 예를들면 0.5 내지 1% 및 나머지는 물로 구

성된다.

[0027] 본 발명의 바람직한 막-형성 용액은: 우레아 15 %, 96% 에탄올 48.69 %, 프로필렌 글리콜 4.4 %, 유드라지트 E100 10 %, 디에틸 프탈레이트 0.63 % 및 물 21.28 %로 구성된다.

[0028] 바람직하게는, 본 발명에 의한 막-형성 용액은 과다각화증 손발톱 치료에 사용된다. 이러한 과다각화증은 다른 병리와 연관될 수 있고, 예를들면 과다각화증은 루푸스와 관련된다.

[0029] 본 발명의 다른 목적은, 병적 손발톱 각화 물질 제거 용도, 특히 건선 또는 조갑건선에 기인한 병적 손발톱 각질화 물질 제거용도로서의 본 발명에 의한 막-형성 용액의 사용이다.

[0030] 본 발명의 다른 목적은 병적 손발톱 각질화 물질 제거용 약물 제조를 위한 본 발명에 의한 막-형성 용액의 사용에 있다.

[0031] 바람직하게는, 이러한 병적 손발톱 각질 물질은 조갑건선 또는 건선에 기인한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 하기 실시예들은 범위에 한정되지 않는 예시를 제공한다.

[0033] 실시예 1: 본 발명에 의한 제제

[0034] 제제 SR2852

표 1

물질 명칭	함량 g/100g
우레아	15.00
96% 에탄올	48.69
프로필렌 글리콜	4.40
유드라지트 E100	10.00
디에틸 프탈레이트	0.63
순수	21.28

[0036] 제제 SR2852 인가 후, 투명막이 손발톱 상에 형성된다. 우레아는 손발톱 상에서 도료 건조 후 결정화되지 않는다.

[0037] 실시예 2: 무-가소제 제제 (비교 실험)

[0038] 제제 SR2893

표 2

물질 명칭	함량 g/100g
우레아	15.00
96% 에탄올	49.32
프로필렌 글리콜	4.40
유드라지트 E100	10.00
순수	21.28

[0040] 제제 SR2893 인가 후, 불투명 막이 손발톱 상에 형성된다. 막은 손발톱 상에서 도료 건조 후 우레아 재결정 결과이다.

[0041] 실시예 3: 본 발명에 의한 제제 제조방법

[0042] 500g의 제제 또는 실시예 1 제조방법은 다음과 같다:

[0043] 물 106.4 g 및 우레아 75 g이 교반되면서 비이커에 투입되었다. 본 용액에 프로필렌 글리콜 22 g, 에탄올 243.45 g of 에탄올, 및 디에틸 프탈레이트 3.15 g 및 유드라지트 E100 50 g이 첨가되었다. 용액이 맑아질 때까지 교반되었다.

- [0044] 실시예 4: 건선 손톱 과다각화증 치료에 있어서 15% 우레아 손톱 도료인 의료 도구의 효능 및 내성: 탐색적 연구.
- [0045] 1- 주요 목적: 건선 손톱 과다각화증 치료를 위하여 15% 우레아 포함 손발톱 도료를 매일 적용한 6개월 후 효능 평가.
- [0046] 2- 제2 목적:
- [0047] 6개월 후 치료 성공 여부 평가
- [0048] 6개월 후 환자에 의해 치료의 전반적 자가-평가
- [0049] 생성물의 국소적 및 전체적 내성 평가
- [0050] 환자의 삶의 질 평가
- [0051] 3- 의료 도구 조성: 우레아 15%, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 유드라지트 E100, 디에틸 프탈레이트, 순수.
- [0052] 투여: 생성물은 6개월 동안 잠자리에 들기 바로 직전에 매일 1회 인가.
- [0053] 4- 참여 기준
- [0054] - 18세 이상의 남성 또는 여성
- [0055] - 피부 건선 병력을 가진 환자
- [0056] - 최소한 2군데 손발톱에서 2 mm 이상의 과다각화증을 보이는 환자
- [0057] 5- 평가 기준:
- [0058] 5.1- 주요 기준: 건선 손톱 과다각화증 치료를 위하여 15% 우레아 포함 손발톱 도료의 6개월 후 효능.
- [0059] 각각의 환자에 대하여 처치 손발톱 두께는 mm 단위로 버니어 캘리퍼스를 이용하여 측정되었다. 각 방문 때마다, 동일한 손발톱 면적 (초기 병태에서 정의됨)에서 측정이 이루어졌고, 두께는 참가 시에 가장 두꺼웠다.
- [0060] 5.2- 중간 제2 기준:
- [0061] - 1.5 및 3 개월 후 과다각화증 측정.
- [0062] - 평가자는 초기 병태와 비교하여 1.5, 3 및 6 개월 후 전반적 개선을 평가하는 전반적 동적 점수를 결정하였다 (동적 평가자 의사 전반적 평가). 각 방문 때마다, 전반적 임상적 평가는 참가 시 찍은 사진 과 비교하여 이루어졌다.
- [0063] - 평가자는 방문마다 (참가, 1.5, 3 및 6 개월 후) 초기 조건과 비교하지 않고 전반적 정적 점수 (정적 평가자 의사 전반적 평가, sIPGA)를 결정하였다. 건선 즉 건선 병변을 가지는 손발톱 표면 심각 정도는 아래 스케일에 따라 평가되었다. 감염 손발톱은 별도로 평가되지 않고 전반적 점수는 감염 손발톱 전체에 대하여 부여되었다.
- [0064] 6- 결론
- [0065] 결과는 3 개월 적용 이후 중간 결과에 관한 것이다.
- [0066] 28명 환자들이 중간 결과에 대하여 분석되었고, 환자 4명은 연구에서 철회되었다.
- [0067] 효능에 관하여, 3개월 치료 이후 상당한 과다각화증 감소가 관찰되었다. 이러한 감소는 3개월 후 25% 및 1.5 개월 후 10%였다. 손발톱 건선 치료를 위하여 15% 우레아 함유 손발톱 도료를 매일 인가한 15%가 과다각화증 감소에 상당한 효과를 보였고, 다른 기준 (전반적 동적 점수, 전반적 정적 점수)에 대하여 양호한 추이를 보였다. 양호한 내성이 관찰되었다.