



(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

뻬에르화브르데르모-코스메띠끄
프랑스공화국블로뉴92100쁠라스아벨강스45

(72) 발명자

뉘쓰노이 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) 요 약

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 쎄느-쟝, 엔파쓰 쟝 까쑤 6

르프랑끄와 파스칼
프랑스 에프-81500 라보르, 륬 뒤 페르 꼴랭 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 조각건선에 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 전전이 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 병변내 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 위하여, 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 발생되고 10의 9는 피부사상균증이다.

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

[0010] 손발톱 과다각화증은 손발톱 건선 및 조갑건선의 일 중상이다. 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 트리메틸암모니오에틸 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 전조를 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 제제로 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 제제5 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.

실시예 1: 본 발명에 의한 제제

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.

실시예 2: 무-가소제 제제 (비교 실험)

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.

실시예 3: 본 발명에 의한 제제 제조방법

- [0041] 500g의 제제 또는 실시예 1 제조방법은 다음과 같다:

- [0042] 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 쳐치 손발톱 두께는 mm 단위로 벼어나니 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 사진과 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.