



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.

*A61K 31/4164* (2006.01)*A61K 31/724* (2006.01)

(45) 공고일자

2007년05월16일

(11) 등록번호

10-0718858

(24) 등록일자

2007년05월10일

(21) 출원번호	10-2004-7010051	(65) 공개번호	10-2004-0075911
(22) 출원일자	2004년06월24일	(43) 공개일자	2004년08월30일
심사청구일자	2005년12월06일		
번역문 제출일자	2004년06월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2002/036063	(87) 국제공개번호	WO 2003/057135
국제출원일자	2002년11월07일	국제공개일자	2003년07월17일

(30) 우선권주장 10/033,835 2001년12월24일 미국(US)

(73) 특허권자  
다우 파마슈티컬 사이언시즈  
미국 94954 캘리포니아주 페탈루마 레드우드 웨이 1330에이(72) 발명자  
장 윤익  
미국 95476 캘리포니아주 소노마 서드 스트리트 웨스트814다우 고든 제이  
미국 95409 캘리포니아주 산타로사 샤패럴 코트 4189(74) 대리인  
특허법인코리아나

(56) 선행기술조사문헌

WO 99/09988 A \*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 김은희

전체 청구항 수 : 총 41 항

**(54) 메트로니다졸 함유 수성 조성물****(57) 요약**

메트로니다졸의 농도가 0.75% 초과인 메트로니다졸의 수용액. 상기 용액은 용해도 향상제들의 조합을 함유하는데, 이 조합 중 하나는 베타-시클로덱스트린과 같은 시클로덱스트린이고, 두 번째는 시클로덱스트린 이외의 것이다. 상기 용액의 제조 방법 및 치료적 사용이 개시된다.

대표도

도 1

## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

메트로니다졸 (metronidazole), 베타-시클로덱스트린 (BCD)인 제 1 용해도 향상 작용제, 및 니아신 또는 니아신아미드인 제 2 용해도 향상 작용제를 포함하며 5°C에서 1 주 이상 동안 물리적으로 안정한 수용액으로서, 상기 용액에서 메트로니다졸의 농도가 1.0% w/w 이상인 수용액.

### 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 베타-시클로덱스트린의 농도가 0.5% w/w 이상이고 니아신 또는 니아신아미드의 농도가 0.5% w/w 이상인 수용액.

### 청구항 3.

제 1 항에 있어서, 제 2 용해도 향상 작용제가 니아신아미드인 수용액.

### 청구항 4.

제 1 항에 있어서, 제 2 용해도 향상 작용제가 니아신인 수용액.

### 청구항 5.

제 1 항에 있어서, 니아신 또는 니아신아미드의 농도가 1.0% w/w 이상인 수용액.

### 청구항 6.

제 1 항에 있어서, 젤인 수용액.

### 청구항 7.

메트로니다졸, 베타-시클로덱스트린, 및 니아신 또는 니아신아미드를 수성 유체 (aqueous fluid) 중에서 조합하는 것을 포함하는, 0.75% w/w 초과 메트로니다졸 수용액의 제조 방법.

### 청구항 8.

제 7 항에 있어서, 수성 유체 중에서 조합되는 BCD의 양이 상기 용액 중의 BCD의 농도가 0.5% w/w 이상이 되도록 하기에 충분한 것이고 상기 수용액이 5°C에서 1 주 동안 저장 시 물리적으로 안정한 것인 방법.

### 청구항 9.

제 7 항에 있어서, BCD 및 니아신 또는 니아신아미드를 수성 유체 중에서 용해시킨 후에 메트로니다졸을 그 수성 유체에 첨가하는 것인 방법.

### 청구항 10.

제 7 항에 있어서, 메트로니다졸, BCD, 및 니아신 또는 니아신아미드의 조합 후, 젤화제 (gelling agent)를 첨가하는 것을 추가로 포함하는 방법.

### 청구항 11.

제 7 항에 있어서, 니아신아미드가 조합되는 것인 방법.

### 청구항 12.

제 7 항에 있어서, 니아신이 조합되는 것인 방법.

### 청구항 13.

제 7 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항의 방법에 의하여 만들어지는 수용액.

### 청구항 14.

메트로니다졸, 베타-시클로덱스트린, 및 니아신 또는 니아신아미드를 수성 유체 중에서 조합하는 것을 포함하는, 수용액 중 메트로니다졸의 용해도 향상 방법.

### 청구항 15.

제 14 항에 있어서, 상기 유체 중 베타-시클로덱스트린의 농도가 0.5% w/w 이상이고 상기 유체 중 니아신 또는 니아신아미드의 농도가 1.0% w/w 이상인 방법.

### 청구항 16.

제 14 항에 있어서, 상기 수용액이 젤인 방법.

### 청구항 17.

제 14 항에 있어서, 니아신아미드를 상기 유체 중에서 조합하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 18.

제 14 항에 있어서, 니아신을 상기 유체 중에서 조합하는 것을 포함하는 방법.

**청구항 19.**

제 14 항에 있어서, 메트로니다졸의 용해도가 0.75% w/w 이상까지 증가되는 방법.

**청구항 20.**

제 14 항에 있어서, 메트로니다졸의 용해도가 1.0% w/w 이상까지 증가되는 방법.

**청구항 21.**

수성 유체 중에서 니아신 또는 니아신아미드를 베타-시클로덱스트린과 조합하는 것을 포함하는, 수성 유체 중 메트로니다졸의 용해도에 대한 베타-시클로덱스트린의 향상 효과를 증가시키는 방법.

**청구항 22.**

제 21 항에 있어서, 상기 유체 중 베타-시클로덱스트린의 농도가 0.5% w/w 이상이고 니아신 또는 니아신아미드의 농도가 1.0% w/w 이상인 방법.

**청구항 23.**

제 21 항에 있어서, 니아신이 수성 유체 중에서 베타-시클로덱스트린과 조합되는 것인 방법.

**청구항 24.**

제 21 항에 있어서, 니아신아미드가 수성 유체 중에서 베타-시클로덱스트린과 조합되는 것인 방법.

**청구항 25.**

메트로니다졸, 베타-시클로덱스트린, 및 니아신아미드를 포함하는 수용액으로서, 5°C에서 1 주 이상 동안 저장 시 상기 용액이 결정 또는 침전 형성이 없는 것인 수용액.

**청구항 26.**

제 25 항에 있어서, 상기 용액 중 베타-시클로덱스트린의 농도가 0.5% w/w 이상인 수용액.

**청구항 27.**

제 25 항에 있어서, 베타-시클로덱스트린의 농도가 1.0% w/w 이상인 수용액.

**청구항 28.**

제 25 항에 있어서, 수성 젤 용액인 수용액.

### 청구항 29.

메트로니다졸, 베타-시클로덱스트린, 및 니아신 또는 니아신아미드를 수성 유체 중에서 조합하는 것을 포함하는, 메트로니다졸을 함유하는 수용액의 수득 방법으로서, 상기 수성 유체 중에서 조합되는 니아신 또는 니아신아미드의 양이, 베타-시클로덱스트린의 용해된 농도가 5°C의 온도에서 0.5% w/w 초과가 되도록 하기에 충분한 것인 방법.

### 청구항 30.

제 29 항에 있어서, 상기 수용액이 0.5% w/w 초과 농도로 베타-시클로덱스트린을 함유하는 것인 방법.

### 청구항 31.

제 29 항에 있어서, 0.5% w/w 초과 농도의 베타-시클로덱스트린 및 니아신아미드를 함유하는 상기 수용액이 5°C에서 1주 동안 물리적으로 안정한 것인 방법.

### 청구항 32.

제 29 항에 있어서, 상기 수용액이 수성 젤 용액인 방법.

### 청구항 33.

용기 및, 그 용기 내의 메트로니다졸, 베타-시클로덱스트린, 및 니아신 또는 니아신아미드의 수용액을 포함하는, 피부 또는 점막 질환의 국소치료용 키트(kit)로서, 상기 용액 중 메트로니다졸의 농도가 0.75% w/w 초과인 키트.

### 청구항 34.

제 33 항에 있어서, 베타-시클로덱스트린의 농도가 0.5% w/w 이상이고 니아신 또는 니아신아미드의 농도가 1.0% 이상인 키트.

### 청구항 35.

제 33 항에 있어서, 메트로니다졸의 농도가 1% w/w 이상인 키트.

### 청구항 36.

제 33 항에 있어서, 상기 수용액이 젤인 키트.

### 청구항 37.

삭제

**청구항 38.**

삭제

**청구항 39.**

삭제

**청구항 40.**

삭제

**청구항 41.**

삭제

**청구항 42.**

삭제

**청구항 43.**

삭제

**청구항 44.**

삭제

**청구항 45.**

베타-시클로덱스트린, 및 니아신 또는 니아신아미드를 수성 유체 중에서 조합하는 것을 포함하는, 0.5% w/w 초과 농도로 베타-시클로덱스트린을 함유하는 수용액의 수득 방법으로서, 상기 수성 유체 중에서 조합된 니아신 또는 니아신아미드의 양이, 베타-시클로덱스트린의 용해된 농도가 5°C의 온도에서 0.5% w/w 초과가 되도록 하기에 충분한 것인 방법.

**청구항 46.**

제 45 항에 있어서, 0.5% w/w 초과 농도의 베타-시클로덱스트린, 및 니아신 또는 니아신아미드를 함유하는 상기 수용액이 5°C에서 1 주 동안 물리적으로 안정한 것인 방법.

**청구항 47.**

제 45 항에 있어서, 상기 수용액이 수성 젤 용액인 방법.

**청구항 48.**

제 45 항에 있어서, 상기 수용액 중 니아신 또는 니아신아미드의 농도가 0.5% w/w 이상인 방법.

**청구항 49.**

제 45 항에 있어서, 상기 수용액 중 니아신 또는 니아신아미드의 농도가 1.0% w/w 이상인 방법.

**청구항 50.**

삭제

청구항 51.  
삭제

청구항 52.  
삭제

청구항 53.  
삭제

청구항 54.  
삭제

청구항 55.  
삭제

청구항 56.  
삭제

청구항 57.  
삭제

청구항 58.  
삭제

청구항 59.  
삭제

청구항 60.  
삭제

청구항 61.  
삭제

청구항 62.  
삭제

청구항 63.  
삭제

청구항 64.  
삭제

청구항 65.  
삭제

청구항 66.  
삭제

청구항 67.  
삭제

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 피부 및 점막 질환 치료용 국소 도포 약물(medication)에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 활성 성분으로서 메트로니다졸(metronidazole)을 함유하는 수성 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

메트로니다졸, 1-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-5-니트로이미다졸은 다양한 질환의 치료에 효과적인 약으로서 오랫동안 알려져 왔으며, 특히 다양한 원충병(protozoal disease)의 치료용으로 잘 알려져 있다. 국소요법으로서, 메트로니다졸은 또한, 장미여드름, 세균성 궤양 및 입주위피부염을 포함한 다양한 피부 질환 치료에 유용한 것으로 알려져 왔다 [참조: Borgman, 미국 특허 번호 4,837,378]. 메트로니다졸은 피부 질환을 치료하기 위해 국소적으로 사용되는 경우 항염증 활성을 갖는 것으로 알려졌다 [참조: Czernielewski 등, 미국 특허 번호 5,849,776]. 또한, 메트로니다졸은 세균성 질염 치료용 질내(intravaginal) 치료제로서 사용될 수 있다 [참조: Borgman, 미국 특허 번호 5,536,743].

피부 질환 치료용 메트로니다졸 함유 조성물은 크림, 로션 및 젤 형태로 이용가능하다. 하나의 시판 메트로니다졸 크림 제품, NORITATE<sup>TM</sup> (Dermik Laboratories, Inc.사, Collegeville, PA 19426 미국)는 1% 메트로니다졸을 함유하며 불용성 약제가 불투명 크림 중에 혼탁되어 있는 것이다. 시판 메트로니다졸 젤 제품, METROGEL<sup>®</sup> (Galderma Laboratories, Inc.사 Fort Worth, Texas, 76133 미국)은 용해되어 투명한 젤을 생성하는 0.75% 메트로니다졸을 함유한다.

다수의 피부 및 점막 질환 치료를 위해, 크림, 로션 또는 연고보다 젤과 같은, 용해된 물-기재 제형을 사용하는 것이 종종 바람직하다. 크림, 로션 {보통 수중유(oil in water) 에멀션} 및 연고 (보통 석유 젤리 기재 조성물)는 종종 면포유발성 (comedogenic), 여드름유발성이거나, 미용적으로 환자들에게 관심을 끌지 못한다. 용해된 국소 제품은 일반적으로 활성 성분이 불용성인 제품보다 더욱 생체이용가능하다.

오일-기재 크림 및 연고 메트로니다졸 제형(formulation)은, 오일-기재 제형이 1% 농도의 메트로니다졸을 함유할 수 있다는 점에서, 현재 사용되고 있는 젤-기재 제제보다 유리한 점을 갖는다. 물에서 메트로니다졸의 낮은 용해도 때문에, 수성-기재 젤 조성물은 메트로니다졸 농도가 0.75%로 제한된다.

시클로덱스트린은 수용액 중 다양한 약제(drug)의 용해도를 향상시키는 것으로 알려져 왔다. 메트로니다졸과 같은 양친성 (amphiphilic) 또는 친유성(lipophilic) 약제는 상기 케이지(cage) 구조 내에 부분적으로 또는 완전히 내포됨으로써, 수성 매질 중 약제의 용해도를 증가시킨다. 그러나, 시클로덱스트린은, 비용, 시클로덱스트린 용해도의 한계, 특정 담체 (vehicle)에서 부적합성, 및 국소 또는 전신 독성 가능성을 포함한 특정한 불리한 점들을 갖는다.

여러 저자들이 베타-시클로덱스트린(BCD)을 메트로니다졸과 조합하여 사용하는 것을 개시하고 있다. Kata 및 Antal [Acta Pharmaceutica Hungarica, 54:116-122 (1984)]는, 37°C에서 BCD 함유 용액 중에 용해된 경우 메트로니다졸의 용해 속도가 현저하게 증가하는 것에 대해 개시하고 있다. BCD/메트로니다졸 용액의 안정도는 언급되지 않았다. 메트로니다졸과 같은 약제를 용해시키기 위해 BCD를 사용하는데 있어서 주된 문제점은, BCD가 물에서 상대적으로 낮은 용해도를 갖고, 특히 메트로니다졸과 같은 친유성 또는 양친성 약제에 대하여 상대적으로 비효과적인 가용화제(solubilizer)라는 것이다. 또한, BCD 및 그의 유도체와 같은 시클로덱스트린은 고가이고, 가용화제로서 BCD를 함유하는 약제의 제형도 마찬가지로 고가가 된다. BCD의 감소된 농도를 요구하는 약제의 용해도 증가 방법에 대한 필요성이 있다.

시클로덱스트린 이외에 용해도 향상작용제 (solubility enhancing agent)가 개시되어 있다. Yie W. Chien [Journal of Parenteral Science and Technology, 38(1): 32-26 (1984. 1월)]은, 니아신아미드가 MTZ의 수용해도(water solubility)를 증가시킬 수 있는 용해도 향상제라는 것을 개시하고 있다. 또한, Chien은 수용성 비타민 아스코르브산 및, 피리독신이 수용액에 대한 용해도 향상제라는 것을 개시하고 있다. Chien은, 메트로니다졸의 수용해도가 용액 중 상기 수용성 비타민의 농도에 대해 선형적으로 증가된다는 것을 개시하고 있다. 상기 Chien의 문헌은 본원에 참고문헌으로써 포함된다. 선행기술은, BCD 등 시클로덱스트린과, 니아신아미드 또는 기타 수용성 비타민 등 기타 용해도 향상제의 조합에 관해 언급하지 않고 있다.

### 발명의 상세한 설명

## [발명의 요약]

시클로덱스트린과, 니아신아미드 또는 니아신 등 제 2 용해도 향상작용제의 조합은, 메트로니다졸 등 양친성 또는 친유성 화합물의 수용해도에 대해 상승 효과를 갖는다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 제 2 용해도 향상작용제는 니아신아미드 또는 니아신 이외의 기타의 것일 수 있다. 시클로덱스트린과 제 2 용해도 향상작용제의 조합에 의해 제공되는 상기 상승 효과는, 제 2 용해도 향상작용제의 부재 하에서 상기 화합물의 원하는 수준의 용해도를 수득하는데 필요한 것보다 더 낮은 농도의 시클로덱스트린의 사용을 가능하게 한다. 시클로덱스트린은 고가이고, 제한적 수용해도를 가지며, 완전 무독성이 아니기 때문에, 본 발명은 약제학적 제제의 제형화 및 제조에 있어서 현저하게 비용을 절감할 뿐 아니라 BCD 등 시클로덱스트린의 가용화성을 증가시키고, 시클로덱스트린의 사용량을 최소화하면서 약리학적 화합물의 원하는 농도를 수득하기 위한 중요한 방법을 제공한다.

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "용해도 향상작용제 (solubility enhancing agent)" 또는 "용해도 향상제 (solubility enhancer)"는, 용매 중 용액 중에 존재하는 경우, 활성 성분 등의 제 2 화합물의 용매 중 용해도를 증가시키는 화합물을 의미하지만, 이 화합물은 그 자체로는 제 2 화합물에 대한 용매가 아닌 것이다.

본 명세서에 나타낸 모든 농도는 다른 언급이 없으면 % w/w 이다.

본 발명은 특정 시클로덱스트린, BCD 및 특정 화합물, 메트로니다졸과 관련하여 하기에 설명된다. 그러나, 본 발명은, 알파 및 감마 시클로덱스트린을 포함한 결정성 및 비결정성의 기타 시클로덱스트린, 및 그의 결정성 및 비결정성 유도체, 및 메트로니다졸 이외의 양친성 및 친유성 화합물에 대하여 적용될 수 있는 것으로 생각된다.

0.75% 초과 메트로니다졸 (MTZ)의 물리적으로 안정한 수용액은, 베타-시클로덱스트린 등 시클로덱스트린인 제1 용해도 향상작용제, 및 니아신아미드 또는 니아신 등 제 2 용해도 향상작용제를 용액 중에서 조합함으로써 수득될 수 있다. 상기 시클로덱스트린과 제 2 용해도 향상작용제의 조합은 물에서 MTZ의 용해도를 증가시키는 데 있어서 상승 효과를 제공한다. 이러한 발견은, 1% 이상의 MTZ 수준에서 젤인 용액을 포함한, MTZ 수용액의 제조를 가능하게 한다. 그러한 수준에서, MTZ는 국소약제로서 효과적으로 사용될 수 있다.

한 구현예에서, 본 발명은 0.75% w/w 초과, 바람직하게는 약 1% 이상의 MTZ 농도를 갖는 수용액이다. 상기 수용액은, 제 1 용해도 향상작용제로서 BCD 등 시클로덱스트린 및, 니아신 또는 니아신아미드 등 제 2 용해도 향상작용제를 함유한다. 바람직하게는, 시클로덱스트린 및 제 2 용해도 향상작용제 각각의 수준은, 기타 용해도 향상제의 부재 하에서, MTZ의 용해 농도를 상기 수용액 중 존재하는 그의 수준까지 제공하는 것보다 더 낮다. 그러나, 원하는 경우, 상기 용액은 과량의 제 2 용해도 향상작용제를 함유할 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 조합 용액 중 MTZ의 향상된 용해도는, 조합 용액 중에 존재하는 농도로 각각 단일 용해도 향상제를 함유하는 두 개의 용액 중 MTZ의 향상된 용해도의 합보다 더 크다. 바람직하게는, 상기 용액에는, 시클로덱스트린 및 제 2 용해도 향상작용제 이외의 수용해도-향상작용제가 실질적으로 없다. 바람직하게는, 상기 용액은 수성 젤이다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 0.75% 초과, 바람직하게는 약 1.0% 이상의 농도를 갖는 MTZ 수용액의 제조 방법이다. 이 방법은 MTZ와, 한 개가 BCD 등 시클로덱스트린인 두 개의 용해도 향상제를, MTZ의 최종 수용액 농도가 0.75% 초과인 물-기재 용액 중에서 조합하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 시클로덱스트린 및 제 2 용해도 향상제 각각의 수준은, 기타 용해도 향상제의 부재 하에서, MTZ의 용해 농도를 상기 수용액 중 존재하는 그의 수준까지 제공하는 것보다 더 낮다. 그러나, 원하는 경우, 과량의 제 2 용해도 향상제가 사용될 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 조합 용액 중 MTZ의 향상된 용해도가, 각각 조합 용액 중에 존재하는 농도로 단일 용해도 향상제를 함유하는 두 개의 용액 중 MTZ의 향상된 용해도의 합보다 더 크다. 바람직하게는, 젤화제 (gelling agent)가, 바람직하게는 MTZ 및 용해도 향상제의 첨가 후에 용액 중에 추가 조합된다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 피부 또는 점막 질환의 치료 방법이다. 상기 방법은, MTZ 및, BCD 등 시클로덱스트린, 및 니아신 또는 니아신아미드 등 제 2 용해도 향상작용제의 수용액으로서, 0.75% 초과, 바람직하게는 약 1.0% 이상의 MTZ 농도를 갖는 용액을 감염 부위에 국소적으로 도포하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 시클로덱스트린 및 제 2 용해도 향상작용제 각각의 수준은, 기타 용해도 향상제의 부재 하에서, MTZ의 용해 농도를 상기 수용액 중 존재하는 그의 수준까지 제공하는 것보다 더 낮다. 그러나, 원하는 경우, 상기 용액은 과량의 제 2 용해도 향상작용제를 함유할 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 조합 용액 중 MTZ의 향상된 용해도는, 조합 용액 중에 존재하는 농도로 각각 단일 용해도 향상제를 함유하는 두 개의 용액 중 MTZ의 향상된 용해도의 합보다 더 크다. 바람직하게는, 상기 수용액은 젤이다.

또 다른 구현예에서, 본 발명은 피부 또는 점막 질환 치료용 키트(kit)이다. 본 발명의 키트는, MTZ의 수용액을 함유하는 용기를 포함하는 바, 그 수용액은 BCD 등 시클로덱스트린인 제 1 용해도 향상작용제, 및 니아신 또는 니아신아미드 등 제 2 용해도 향상작용제를 함유한다. 바람직하게는, 시클로덱스트린 및 제 2 용해도 향상작용제 각각의 수준은, 기타 용해도 향상제의 부재 하에서, MTZ의 용해 농도를 상기 수용액 중 존재하는 그의 수준까지 제공하는 것보다 더 낮다. 그러나, 원하는 경우, 상기 용액은 과량의 제 2 용해도 향상작용제를 함유할 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 조합 용액 중 MTZ의 향상된 용해도가, 조합 용액 중에 존재하는 농도로 각각 단일 용해도 향상제를 함유하는 두 개의 용액 중 MTZ의 향상된 용해도의 합 보다 더 크다. 바람직하게는, 상기 수용액은 젤이다.

### 실시예

#### 실시예 1

하기 실시예에서 모든 용액은 표 1에 일반 화학식 또는 젤 담체(vehicle)로서 나열된 성분을 함유한다.

[표 1]

성분	% w/w
메틸파라벤	0.15
프로필파라벤	0.05
페녹스에탄올	0.7
에데테이트 소듐	0.05
하이드록시에틸 셀룰로오스 (HEC)	1.25
베타-시클로덱스트린(BCD)	표 2 내지 6에 나타냄
니아신아미드 또는 니아신	표 2 내지 6에 나타냄
정제수	QS 100.00

베타-시클로덱스트린 (BCD)의 농도를 변화시켜 상기 표 1에 따른 상이한 용액들을 제조하였다. 상기 BCD 용액을 5°C에서 유지시키면서, 2 주 동안 매주 결정 또는 침전 형성의 징후를 관찰하였다. 그 결과를 표 2에 나타낸다. 그 실험자료는 5°C에서 상기 수용액 중 포화 BCD 용해도가 약 0.5%임을 나타낸다.

[표 2]

BCD % w/w	5°C에서 보관 후 결과
0.5	2 주 후 투명
0.6	2 주 후 결정이 형성됨
0.7	1 주 후 결정 (crystals)
0.9	1 주 후 결정
1.0	1 주 후 결정
1.2	1 주 후 결정
1.4	1 주 후 결정
1.5	1 주 후 결정

## 실시예 2

상이한 농도의 메트로니다졸이 0.5% BCD를 함유하는 상기 실시예 1의 젤 담체를 사용하여 제조되었다. 메트로니다졸(MTZ)/BCD 용액을 5°C에서 1 주 동안 유지시켰다. 그 결과를 하기 표 3에 나타낸다.

[표 3]

BCD % w/w	MTZ % w/w	5°C에서 1 주 후 결과
0.5	0.9	결정이 형성됨
0.5	0.8	투명
0.5	0.7	투명

상기 연구로부터, 5°C에서 0.5% BCD를 함유하는 젤 담체 중 메트로니다졸의 안정한 용해도는 약 0.8% w/w인 것으로 측정되었다.

## 실시예 3

다양한 농도의 니아신아미드를 사용한 유사한 연구에서, 1.0% 메트로니다졸의 안정한 젤 수용액을 수득하는데 필요한 니아신아미드의 농도는 약 3%인 것으로 나타났다. 상기 표 1의 다양한 젤 용액들을 1.0% 메트로니다졸의 농도로 제조하였으며, 이 용액들은 0.5% 또는 1.0% BCD를 함유하고 니아신아미드의 농도가 상이하다. 상기 젤을 5°C에서 1 주 동안 유지시켜 침전 또는 결정 형성을 관찰하였다. 그 결과를 하기 표 4에 나타낸다.

[표 4]

BCD % w/w	니아신아미드 % w/w	메트로니다졸 % w/w	5°C에서 1 주 후 결과
0.5	0.5	1.0	결정이 형성됨
0.5	1.0	1.0	투명
0.5	2.0	1.0	투명
1.0	0.5	1.0	침전이 형성됨
1.0	1.0	1.0	투명
1.0	2.0	1.0	투명

상기 표 4의 결과는, 각각 0.5% 및 1.0%로 낮은 BCD 및 니아신아미드의 농도가 1.0% 메트로니다졸의 물리적으로 안정한 젤 수용액을 수득하는데 함께 사용될 수 있음을 보여준다.

#### 실시예 4

상기 표 1의 다양한 젤 용액을 1.0% 농도의 메트로니다졸 및 다양한 농도의 니아신을 사용하여 제조하였다. 트롤아민을 사용하여 pH를 5.0 +/- 0.15로 조정하였다. 상기 용액을 5°C에서 1 주일 동안 유지시켜 침전 또는 결정 형성의 증거를 관찰하였다. 그 결과를 하기 표 5에 나타낸다.

[표 5]

니아신 % w/w	MTZ % w/w	5°C에서 1 주 후 결과
2.0	1.0	투명
1.8	1.0	투명
1.5	1.0	투명
1.2	1.0	투명
1.0	1.0	투명
0.75	1.0	투명
0.5	1.0	투명/결정 형성*
0.25	1.0	결정 형성
0.25	1.0	결정 형성
0.15	1.0	결정 형성
0.10	1.0	결정 형성
* - 8 개 시료 중 7 개가 결정 형성을 나타냄		

상기 표 5의 결과는, 안정한 1.0% 메트로니다졸 젤 용액을 수득하는데 요구되는 니아신의 최소 농도가 0.5% 초과, 바람직하게는 약 0.75%임을 보여준다.

#### 실시예 5

1% 메트로니다졸, 0.5% 니아신, 5.0 +/- 0.15로 조정된 pH 및 다양한 농도의 BCD를 갖는, 상기 표 1에 따른 다양한 용액. 상기 용액을 5°C에서 1 주일 동안 유지시켜 결정 또는 침전 형성을 관찰하였다. 그 결과를 하기 표 6에 나타낸다.

[표 6]

BCD % w/w	니아신 % w/w	MTZ % w/w	5°C에서 1 주 후 결과
0.2	0.5	1.0	결정 형성
0.3	0.5	1.0	결정 형성
0.5	0.5	1.0	투명

상기 표 6에 나타낸 바와 같이, 0.5% 니아신 및 0.5% BCD의 조합을 사용하여, 1.0% 메트로니다졸의 안정한 젤 수용액이 생성되었다.

상기 실시예 1 내지 5의 실험자료는, BCD의 최대 수용해도에서 BCD가, 5°C에서 젤 등 수용액 중 MTZ의 안정한 용해도를 0.1% 만큼, 즉 0.7%에서 0.8%로 향상시킨다는 것을 보여준다. 3% 농도의 니아신아미드가 MTZ 수용해도를 0.3% 내지 1% 만큼 증가시키는데 필요하다. 따라서, 약 3%의 니아신아미드가, BCD의 최대 용해 농도에 의해 제공되는 증가치의 약 3 배의 양으로, 수성 젤 중 MTZ의 물리적으로 안정한 용해도를 향상시켰다.

BCD 및 니아신아미드 모두가 상기 용액 중에 사용된 경우, 상기 두 화합물은 물에서 MTZ의 용해도를 상승적으로 증가시키는 작용을 한다. 상기 실시예 1 내지 5의 실험자료는, 0.1%의 증가를 달성할 것으로 예상되는 양으로 BCD가 수용액에 첨가되고, MTZ의 용해도를 0.3% 만큼 증가시킬 수 있는 니아신아미드 양의 1/3인 수준으로 니아신아미드가 첨가되는 경우, 상기 조합은, 보조되지 않은 MTZ 용해도보다 0.3% 초과되는 MTZ의 용해도를 달성함을 보여준다.

유사한 결과가, 안정한 1% 메트로니다졸 용액을 생성하는 농도 미만의 농도인, 0.5% 농도의 니아신을 사용하여 달성되었다. 상기 농도의 니아신이, MTZ 수용해도를 0.8%로 단지 0.1% 만큼의 증가를 제공하는 농도인 0.5% BCD와 조합된 경우, MTZ의 용해도는 pH 약 5에서 1%까지 상승적으로 증가되었다.

상기 기술된 본 발명의 다양한 변형에는 당업자에게 자명할 것이다. 예를 들면, 한 개 이상의 시클로덱스트린, 예컨대 베타-시클로덱스트린 및 하이드록시프로필-베타-시클로덱스트린이 사용될 수 있다. 유사하게, 제 2 용해도 향상제는 다수의 용해도 향상제, 예컨대 니아신 및 니아신아미드 모두 일 수 있다. 상기 변형에는 하기 청구 범위 내에 포함된다.

### 도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 키트의 바람직한 구현예의 대표도를 나타낸다.

0.75%w/w 초과, 더욱이 약 1.0% 이상의 메트로니다졸 (MTZ)의 안정한 수용액이, 용해도 향상제들의 조합을 사용하여 수득될 수 있음이 의외로 발견되었는데, 상기 용해도 향상제 중 하나는 BCD 등 시클로덱스트린이고, 제 2 용해도 향상제는 시클로덱스트린 이외의 다른 것이다. 적당한 제 2 용해도 향상제의 예로는 니아신 및 니아신아미드가 포함된다.

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "안정한"은 화학적보다는 물리적 안정성을 나타낸다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 메트로니다졸 용액은 물리적으로 안정하여, 5°C의 온도에서 7 일 이상 냉장 보관될 경우, 용액으로부터 결정 또는 침전이 실질적으로 생기지 않는다.

0.75% 초과 농도의 메트로니다졸의 물리적으로 안정한 수용액은, 무손상(intact) 또는 손상된 피부 또는 점막 표면을 자극 할 수 있는, 에틸 알코올 또는 프로필렌 글리콜 등의 수흔화성(water-miscible) 유기 용매의 실질적 부재 하에서 수득된다. 상기 유기 용매의 제거는, 감소된 자극 가능성을 갖고, 치료 제형 중에 존재하는 자극성 화합물에 의해 악화될 수 있는

장미여드름(rosacea) 등 국소 피부 상태의 치료에 특히 좋은 용액을 제조하는 치료 용액을 제공한다. 그러나, 원하는 경우, 상기 유기 용매는 용액 중에 약 10%의 농도까지 포함될 수 있다. 가장 바람직한 구현예에서, 상기 수용액에는 MTZ에 대한 유기 용매가 실질적으로 없다.

본 발명의 안정한 메트로니다졸 수용액은 0.75% w/w 초과의 MTZ 농도를 갖는다. 바람직하게는, 본 발명의 용액 중 MTZ 농도는 약 1.0%이다. 본 발명에 따르면, 수용액 중 MTZ 농도는, 예컨대 1.25%, 1.5%, 2.0% 또는 2.5%, 또는 초과로 더 높을 수 있다. 1% 이상의 MTZ 수준에서, 상기 수용액은 국소제형으로서 효과적으로 치료학적으로 사용될 수 있다.

상기 용액은 바람직하게는 젤 형태이다. 따라서, 상기 MTZ 수용액은 바람직하게는 젤화제를 함유한다. 젤화제가 MTZ의 수용해도 또는 상기 용액의 치료 효능을 실질적으로 저해하지 않는 한, 수분산성이고 실질적으로 균일한 조밀도 (consistency)의 수성 젤을 형성하는 임의의 젤화제가, 본 발명의 용액에 사용하기에 적당하다. "실질적으로 저해한다"의 의미는, 젤화제의 내포(inclusion)가 수용액 중 MTZ의 용해도를 0.75% w/w 이하까지 감소시키는 것을 의미한다. 바람직한 젤화제는 하이드록시에틸셀룰로오스 (NATROSOL<sup>TM</sup>, Hercules Inc.사, Wilmington, DE, 미국)이다. 기타 적당한 젤화제의 예로는, 카르복시비닐 중합체, 예컨대 CARBOPOL<sup>®</sup> 934, 940 및 941 (Noveon, Inc.사, Akron, OH, 미국)이 포함된다.

상기 용액 중 시클로덱스트린의 수준은 MTZ의 원하는 용해 농도에 따라 변화될 수 있다. 일반적으로, 시클로덱스트린은 고가이고, 제한적인 수용해도를 가지며, 완전히 무독성이 아니고, 시클로덱스트린의 존재는 특정 무순상 및 질환성 피부 및 점막 표면에 대하여 자극적일 수 있기 때문에, 가능한 한 낮은 농도의 시클로덱스트린을 사용하여 MTZ의 원하는 농도를 수득하는 것이 바람직하다. 본 발명에 따르면, 수용액 중 시클로덱스트린의 농도는 0.1% 내지 20%, 또는 초과일 수 있다. 바람직하게는, 용액 중 시클로덱스트린의 농도가 약 5% w/w 이하이다. 베타-시클로덱스트린의 경우, 수용액 중 농도는 물에서의 그의 용해도에 의해 제한된다. 베타-시클로덱스트린의 젤과 같은 수용액은 5°C (냉장고 온도)에서 약 0.5%의 농도로 포화된다.

특히 젤 제형의 상기 용액은, 비점착성 (non-tacky), 신속-건조, 및 미용적으로 우수하다. 젤 제형을 포함하는 상기 용액은 5°C (냉장고 온도) 또는 실온 조건에서 7 일 이상 동안 물리적으로 안정하다. 결정 형성 또는 침전이 5°C에서 1 주 후에 관찰되지 않는다.

본 발명의 수용액에는, 시클로덱스트린의 존재에 의해 증가되는 수용해도를 갖는 MTZ 이외의 기타 약리학적 활성 화합물이 실질적으로 없다. 상기 기타 화합물은 시클로덱스트린 케이지 구조 내 격리 부위(sequestration site)에 대한 경쟁체로서 작용하여 시클로덱스트린에 의한 MTZ 용해도 향상을 감소시킬 수 있다. 상기 용액 중 시클로덱스트린 및 제 2 용해도 향상제의 수준이, 경쟁 용질의 존재 하에서도 원하는 MTZ 용해 농도를 수득하기에 충분히 높기만 하면, 시클로덱스트린에 의해 용해도가 증가되는 다수의 용질이 상기 용액 중에 사용될 수 있다.

본 발명의 바람직한 구현예에서, 상기 용액 중 시클로덱스트린의 양은 MTZ의 가용화를 원하는 수준까지 향상시키는 것보다 낮은 수준이고, 니아신아미드 또는 니아신과 같은 제 2 용해도 향상제는, 수용액 중 MTZ의 원하는 농도가 달성되도록 하는 수준으로 용액 중에 포함된다. 예를 들면, 안정한 1% MTZ 수용액을 원하는 경우, 0.1% 내지 1.0% BCD가 사용될 수 있고, 일정량의 니아신아미드 또는 니아신이 상기 용액 중에 조합되어 MTZ 용해도가 1%가 되도록 할 수 있다. 상기 용액 중에 조합되는 니아신아미드의 양은, 상기 용액 중 BCD의 부재 하에서, 1% MTZ 용액, 또는 임의의 원하는 MTZ 수준을 수득하기에 충분하도록 MTZ의 용해도를 향상시킬 수 있는 것보다 더 낮은 수준이다. 1% MTZ 수용액에 대한 본 발명의 상기 구현예에 따르면, 용액 중 BCD % w/w 농도는 바람직하게는 1.0% 이하의 수준이고, 니아신아미드 또는 니아신의 농도는 BCD의 농도 이상이다.

본 발명의, 수성 젤을 포함한 상기 수용액은 0.75% 초과, 바람직하게는 1.0% 이상의 안정한 MTZ 농도를 수득하는 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 상기 용해도 향상제 및 MTZ는, 젤화제의 첨가 전 또는 적어도 상기 용액의 젤화가 일어나기 전에, 물 또는 물-기재 용액 중에서 조합된다. 바람직하게는, 용해도 향상제는 MTZ의 첨가 전에 물에서 용해된다.

본 발명의 수용액의 바람직한 제조 방법에 있어서, BCD 및 니아신아미드 또는 니아신의 수용액이 제조되는데, BCD 및 니아신아미드 또는 니아신의 수준은 상기에 기술된 바와 같다. 이어서, 메트로니다졸이 상기 용액에 첨가된다. 상기 용액에 첨가되는 메트로니다졸의 양은 MTZ의 원하는 농도를 제공하도록 계산된 양일 수 있거나 MTZ가 과량일 수 있다. 바람직

하게는, 상기 용액을 상승된 온도에서 교반 또는 진탕 (agitation)시킨 후 실온 또는 냉장고 온도까지 냉각시킨다. 원하는 경우, 바람직하게는 상기 용액에 MTZ의 첨가 후에 어느 때라도 젤화제를 첨가한다. 가장 바람직하게는, 상기 용액의 진탕 후, 상기 용액의 냉각 중, 또는 상기 용액의 냉각 후에 상기 젤화제를 용액에 첨가한다.

젤을 포함한 본 발명의 용액은 메트로니다졸을 사용한 치료에 대해 반응성을 보이는 피부 또는 점막 질환의 국소치료를 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 치료 방법에 따르면, 0.75% w/w 초과, 바람직하게는 약 1% 이상의 농도로 메트로니다졸을 함유하는 안정한 수용액이 상기 치료의 필요시 피부 또는 점막 표면에 국소적으로 도포된다. 상기 도포된 용액은 바람직하게는, 상기 기술된 바와 같이, 니아신 또는 니아신아미드와 조합된 BCD 등 시클로덱스트린을 함유한다.

본 발명의 치료 방법은, 메트로니다졸 치료에 대해 반응성 또는 잠재적 반응성인 임의 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명에 따라 적절하게 치료되는 질환의 예로는, 국소적으로 치료될 수 있는, 피부, 구강점막, 또는 질점막, 당뇨병성 족부 궤양, 및 특정 감염성 질환의 염증병변 (inflammatory lesion)을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 방법은 장미여드름(rosacea)을 치료하는데 사용된다.

약 1% 이상의 농도에서, 메트로니다졸 용액의 도포는 단지 매일 1회가 바람직하다. 상기 용액은, 질환의 개선 또는 치료를 달성하기 위해 충분한 시간 동안 1 일 1 회 이상으로 매일 도포된다. 특정 만성 질환에 있어서, 상기 용액은 질환의 악화를 방지하기 위해 연장된 기간 동안 매일 1 회 이상 도포될 수 있다.

본 발명의 또 다른 구현예에서, 피부 또는 점막의 국소치료용 키트 (도 1)가 제공된다. 상기 키트는, 본원에 기술된 바와 같은 메트로니다졸 수용액을 담기에 적합한 쟈(jar) 101 또는 기타 용기, 및 피부 또는 점막 표면의 손상 부위에 상기 용액의 국소적 도포에 대한 지시서 (제시되지 않음)를 함유한다. 바람직하게는, 메트로니다졸 용액은, 약 1% 이상의 메트로니다졸 농도를 가지며, 상기 지시서는 손상 부위에 상기 메트로니다졸 용액을 매일 1 회 도포하는 것을 요구한다. 상기 쟈 101은 바람직하게는, 지시서 등 추가 정보가 쓰여질 수 있는 상자 102 내에 포장된다.

하기 비제한적 실시예는 본 발명에 대한 추가 설명을 제공한다.

## 도면

도면1

