	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2008-0049148 (43) 공개일자 2008년06월03일
<p>(51) Int. Cl. <i>A61K 31/395</i> (2006.01) <i>A61K 31/55</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7011722(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2008년05월16일 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2002-7010571 원출원일자 2002년08월14일 심사청구일자 2006년02월06일 번역문제출일자 2008년05월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2001/005302 국제출원일자 2001년02월16일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2001/60325 국제공개일자 2001년08월23일</p> <p>(30) 우선권주장 60/182,924 2000년02월16일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 벤티레이 파마슈티칼스, 인코포레이티드 미국, 뉴햄프셔 03833, 엑세터, 홀랜드 웨이 2, 벤티리 파크</p> <p>(72) 발명자 규릭, 로버트, 제이. 미국, 뉴햄프셔 03833, 엑세터, 에쉬브룩 로드 12</p> <p>(74) 대리인 박경재</p>

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 약학적 조성물

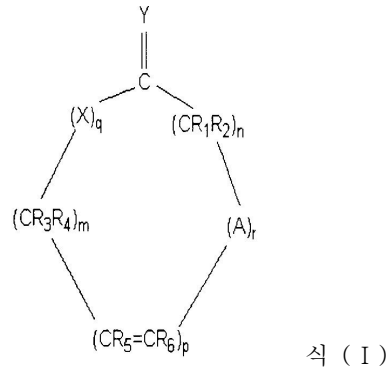
(57) 요약

약학적 화합물, 멤브레인 양립성 침투 증강제 및 폴리머 필름 형성제를 포함하는 조성물로서, 예컨대, 약학적 유효량의 항진균제, 상기 항진균제의 멤브레인 또는 손발톱을 통한 침투를 증강시키기 위한 유효량의 멤브레인-양립성 침투 증강제, 멤브레인 또는 손발톱 상에 접착성 폴리머성 필름을 형성하기 위한 유효량의 폴리머 필름-형성제 및 용액을 형성하기 위한 용매의 용액을 포함하는 탄화수소계 액상 손발톱 래커를 포함한다. 고 휘발성 용매와 저 휘발성 용매를 포함하는 용매 혼합물이 사용되는 성분의 용액으로부터, 약학적 화합물과 침투 증강제를 함유하는 부착성 필름을 신체의 손발톱이나 멤브레인 상에 형성하기 위한 방법이 제공된다.

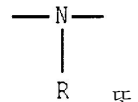
특허청구의 범위

청구항 1

(A) (i) 손발톱에 존재하는 균 감염증을 치료하는 항진균제; (ii) 하기 식 (I)의 구조를 갖는 화합물인 멤브레인 양립성 침투 증강제; 및 (iii) 폴리머 필름 형성제;를 포함하는 손발톱 래커 조성물을 손발톱 또는 멤브레인에 액체 형태로 도포하는 단계;



여기서, Y가 이미노 그룹일 경우 X가 이미노 그룹인 것을 조건으로, X 및 Y는 산소, 황 또는 구조



는 =N-R의 이미노 그룹이고, Y가 황일 경우 X는 황 또는 이미노 그룹이고, A는 구조 $\begin{array}{c} \text{Y} \\ \parallel \\ \text{---C---X} \end{array}$ 를 갖는 그룹으로 X 및 Y는 상기 정의된 바와 같고, m 및 n은 1~20의 값을 갖는 정수이고 m+n은 25를 넘지 않고, p는 0 또는 1의 값을 갖는 정수이고, q는 0 또는 1의 값을 갖는 정수이고, r은 0 또는 1의 값을 갖는 정수이고, 각각의 R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆은 개별적으로 수소 또는 직쇄형 또는 분쇄형일 수 있는 1~6개의 탄소 원자를 가진 알킬 그룹으로 R₁ 내지 R₆ 중 단 하나라도 알킬 그룹이고, p, q 및 r이 0이고 Y가 산소일 경우 m+n은 적어도 11이고, X가 이미노 그룹이고 q가 1이고 Y가 산소이고 p 및 r이 0일 경우 m+n은 적어도 11인 조건이다;

(B) 상기 조성물로부터 손발톱 또는 멤브레인에 부착하는 고형 필름을 형성하는 단계; 및

(C) 손발톱 또는 멤브레인을 통하여 몸체로 항진균제를 전달하는데 충분한 시간동안 상기 필름을 손발톱 또는 멤브레인 상에 유지시키는 단계;

를 포함하는 멤브레인 또는 손발톱 상에 고형 부착성 필름을 형성하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 (i) 고 가용성 증강제를 위한 고 휘발성 용매; 및 (ii) 저 가용성 증강제를 위한 저 휘발성 용매;를 포함하고, 상기 고형 필름은 상기 고 휘발성 용매가 상기 저 휘발성 용매보다 빠른 속도로 증발하여 생성된 결과물을 건조함으로써 형성되는 것을 특징으로 하는 멤브레인 또는 손발톱 상에 고형 부착성 필름을 형성하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 손톱에 적용되는 것을 특징으로 하는 멤브레인 또는 손발톱 상에 고형 부착성 필름을 형성하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 증강제는 옥사시클로헥사데칸-2-원을 포함하는 것을 특징으로 하는 멤브레인 또는 손발톱 상에 고형 부착성 필름을 형성하는 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

- <1> 본 발명은 약물 전달에 유용한 조성물에 관한 것이다. 보다 상세하게, 본 발명은 침투 증강제를 포함하는 약학적 조성물 즉, 손발톱 및/또는 멤브레인을 통해 약학적 조성물의 통과율을 증가시킬 수 있는 물질에 관한 것이다.
- <2> 본 발명은 손가락 또는 발가락 손발톱의 균 감염증 치료에 이용하는 것에 관해 처음으로 기술된다. 그러나 본 발명은 하기에 기술된 것과 마찬가지로 다른 적용에 사용될 수 있다고 이해된다.
- <3> 손발톱진균(onychomycosis)은 40~60세 성인의 15~20% 및 60세 이상 성인의 25~40%를 포함하는, 북미 인구의 7~8%에 영향을 주는 손발톱의 균 감염증이다. 손발톱진균은 손발톱 두꺼워짐 및 변색을 일으키고 또한, 다른 약 영향 중에서, 손발톱의 손실 또는 악화, 통증, 악화된 순환, 및 도보의 어려움을 야기한다.
- <4> 과거엔 손발톱진균의 치료로 손발톱의 손상된 부분의 제거 또는 전체적인 손발톱의 제거와 같은 방법들이 포함되었다. 그러나 이러한 형태의 치료는 손발톱에 영구적인 손상을 주고, 손발톱이 다시 자란다면 기형으로 자랄 수 있다. 게다가, 손발톱진균이 손발톱 제거로 완전하게 박멸된다는 보장이 없다.
- <5> 손발톱 제거 대신에, 다양한 항균제의 사용을 통해 손발톱진균을 치료하는 것이 바람직하다. 전통적으로, 그러한 항균제들은 구강 복용될 수 있다. 복용시, 제제들은 신체로 전달되는데, 소량의 제제가 목표 지점에 도달해서 손발톱 매트릭스를 통해 손발톱에 침투한다. 그러나 구강 복용은 그러한 복용이 발톱의 경우 약 12주까지, 손톱의 경우 6~8주까지 치료기간이 늘어나는 불리함이 있다. 그러한 연장된 치료는 치료비용을 증가시키고 환자의 순종을 감소시킨다. 게다가, 구강 복용은 중독, 위장장애, 구토, 약물간 부작용, 약물유발 발진 및 다른 역 부작용들의 위험을 발생시킨다. 게다가, 다양한 흡수 및 대사율은 종종 구강 복용에서 마주치게 된다.
- <6> 손발톱진균의 또 다른 치료 방법은 항균제를 포함하는 조성물의 국부 투여에 관한 것이다. 그것이 본 발명이 관련한 치료 방법이다.

배경 기술

- <7> 예를 들어, 클로트리마졸과 같은 항진균제를 함유하는 약학적 조성물을 손발톱에 적용하여 손발톱의 진균 감염을 치료하는 것으로 알려져 있다. 일반적으로, 약학적 조성물은 예를 들어, 미국 특허 제5,264,206호에서 기술된 바와 같이, 손발톱 래커(lacquer) 형태이다. 그러나 그러한 래커는 항진균제가 손발톱 및 손발톱 아래("손발톱 층")를 둘러싼 피부에 침투하는데 특히 효과적이지 않기 때문에 손발톱진균증의 치료 성공이 제한적이었다.
- <8> 목표 지점으로서의 항진균제 전달을 개선하기 위해 약학적 조성물에 침투 증강제를 첨가하는 것이 제안되어 왔다. 예를 들어, 미국 특허 제5,346,692호는 항진균제 및 침투 증강제로서 우레아를 포함하는 손발톱 래커 조성물을 기술한다. 그러나 우레아는 손발톱 및 손발톱층의 보다 두꺼운 층을 항진균제가 침투하도록 손발톱 또는 피부를 찢고 파열시켜 작용한다. 따라서 우레아의 사용은 손발톱과 멤브레인에 손상을 초래한다.
- <9> 손발톱에 조성물을 도포하여 손발톱진균을 치료하기 위한 또 다른 조성물이 미국 특허 제5,814,305호에 기술되어 있다. 이 조성물은: (A) 적어도 부분적으로는 물에 용해되는 항균제; (B) 수용성 침투 증강제; (C) 물; 및 (D) 알콜을 포함한다. 터비나핀 하이드로클로라이드 및 나프티핀 하이드로클로라이드 등의 아릴아민족의 항균제는 '305호 특허의 조성물에 사용하기 바람직하다. 상기 특허는 하기의 수용성 침투 증강제의 사용을 기술한다: 글리콜; 글리콜 디에테르; 카프로락탐; 디메틸이소소르바이드; 이소프로필리텐 글리세롤; 디메틸이미다졸리딘; N-메틸-피롤리돈-2; 피롤리돈-2; 에틸락테이트; 및 폴리옥시에틸렌에이트 글리세라이드. '305호 특허에서 기술된 조성물의 사용에 관련된 불리함은 수용성 전달 시스템이 사용되고 대부분의 항균제, 특히 아졸이 지용성이라는 점이다. 지용성 증강제는 멤브레인 및 손발톱의 층으로 약학적 화합물의 흡수를 증가시키는데 수용성 증강제보다 효율적이라고 보여진다. 게다가, 지용성 항균제는 보다 쉽게 멤브레인을 침투시키는 경향을 갖기 때문에 바람직하다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <10> 본 발명은 손발톱 및 손발톱 층을 괴롭히는 균 감염증 치료를 위해 손발톱에 도포될 수 있고 다른 적용에도

사용될 수 있는 개선된 조성물을 제공한다.

- <11> 본 발명에 따라서, (A) 약학적 화합물; (B) 멤브레인-양립성 침투 증강제; 및 (C) 폴리머성 필름-형성제를 포함하는 조성물이 제공된다.
- <12> 또한, 본 발명은 손발톱 질환 치료에 특히 적합하고 (A) 약학적 유효량의 항진균제; (B) 항진균제의 멤브레인 또는 손발톱을 통한 침투를 증강하는 유효량의 멤브레인-양립성 침투 증강제; (C) 멤브레인 또는 손발톱 상에 접착성 폴리머 필름을 형성하는 유효량의 폴리머 필름-형성제; 및 (D) 용액을 형성하기 위한 용매;의 용액을 포함하는 탄화수소계 액체 손발톱 래커를 포함하는 조성물을 제공한다.
- <13> 본 발명의 또 다른 양태는 (A) 약학적 화합물, 멤브레인-양립성 침투 증강제 및 폴리머 필름-형성제를 포함하는 액체 조성물을 손발톱 또는 멤브레인에 도포하는 단계; (B) 상기 액체 조성물로부터 손발톱 또는 멤브레인에 접촉되는 고형 필름을 형성하는 단계; (C) 손발톱 또는 멤브레인을 통해 몸 전체로 약학적 화합물의 전달에 충분한 시간 동안 손발톱 또는 멤브레인 상에 상기 필름을 유지하는 단계;를 포함하는 신체의 손발톱 또는 멤브레인을 통해 신체에 투여하기 위한 방법의 제공이다.
- <14> 본 발명의 또 다른 양태는 (A) 약학적 화합물, 증강제, 및 폴리머성 필름-형성제가 용해된 용액 즉, (i) 증강제가 고가용성인 경우 고 휘발성 용매; 및 (ii) 증강제가 덜 용해적인 덜 휘발성 용매를 포함하는 조-용매를 함유하는 용액을 제공하는 단계; 및 (B) 상기 가용성 용액을 손발톱 또는 멤브레인에 도포하는 단계; (C) 상기 용액으로부터 고 휘발성 용매가 저 휘발성을 갖는 용매보다 고속으로 증발하여 약학적 화합물 및 증강제를 포함하는 고형 필름을 형성하는 단계; 및 (D) 결과적인 필름을 건조시키는 단계를 포함하는 약학적 화합물 및 증강제를 포함하는 고형 흡착 필름을 형성하기 위한 방법의 제공이다.
- <15> 본 발명이 손발톱진균 또는 다른 균 감염증, 박테리아 감염증, 및 염증 등의 몸 상태를 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있는 중요한 이점을 제공하는 것에 대한 논의로부터 인정받는다.

과제 해결수단

- <16> 본 발명의 조성물은 약학적 화합물의 약학적 효과량을 포함한다. 본질적으로 피부를 통해 전달될 수 있는 어떠한 약학적 화합물도 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 화합물은 치료법 또는 예방법일 수 있다. 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 약학적 화합물의 예들은 항염 코르티코스테로이드; 항박테리아제; 항바이러스제 등의 국부-효과제; 및 5-플루오로우라실 또는 다른 플루오린화 퓨린, 시토신 및 피리미딘 아날로그 등의 국부 항암제를 포함한다.
- <17> 항진균제가 사용되는 본 발명의 실시예에서, 조성물은 손발톱 및/또는 손발톱층에 존재하는 감염증을 치료할 수 있는 약학적 유효량의 항진균제를 포함한다. 본질적으로, 어떠한 적합한 항진균제도 사용될 수 있다. 항진균제는 항염제 및/또는 에컨대 항박테리아제 또는 항바이러스제 같은 다른 항세균제와 조합하여 또한 존재할 수도 있다.
- <18> 항진균제는 다양한 방식으로 작용하는 것으로 알려져 있다. 에컨대, 항진균제의 한 종류는 진균세포 멤브레인에 서 멤브레인-결합(membrane-bound) 효소 시스템의 작용을 손상시킴으로써 작용한다. 그러한 항진균제의 예는 티오콘아졸, 에코나졸, 미코나졸, 테르코나졸, 클로트리마졸, 비폰아졸, 부타코나졸, 클로르단톨린, 클로르미다졸, 클로코나졸, 에닐코나졸, 펜티코나졸, 이소코나졸, 케토코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸 니트레이트 및 솔코나졸 등의 아졸류이다.
- <19> 항진균제의 다른 종류는 옥시도스켈렌 시클라제를 억제하는 것으로 작용하여 필수 에르고스테롤의 형성을 막거나 예방하는 것으로 알려져 있다. 그러한 제제들의 예는 테르비나핀 및 나프티핀 등의 아릴아민류이다.
- <20> 또 다른 종류의 항진균제는 진균세포 멤브레인의 완전성을 손상시키는 것으로 작용하고, 그러한 항진균제의 예는 시클로피록스이다.
- <21> 살진균제 또는 진균억제제로서, 다양한 활성 모드로 작용하는 항진균제로 에컨대, 아모롤핀, 그리세오폴빈, 니스타틴, 암포테리신 B 등이 사용될 수 있다.
- <22> 클로트리마졸과 플루코나졸은 본 발명의 실시에서 사용하기 위한 바람직한 항진균제이다.
- <23> 약학적 화합물은 약학적 효과 농도로 조성물에 존재하고, 본 기술분야에서 숙련된 기술자들에 의해 결정될 수 있다. 바람직하게, 농도는 쉽게 결정될 수 있는 변수로, 조성물에서 용해될 수 있는 최대 양을 넘지 않는다. 대략적인 목적을 위해서, 대부분 적용들은 조성물의 약 0.1~15중량%의 양의 약학적 화합물의 사용에 관련한다. 바

람직한 화합물의 양은 조성물의 약 1~10중량%, 보다 바람직하게 약 1~8중량% 및 가장 바람직하게 약 2~5중량%이다.

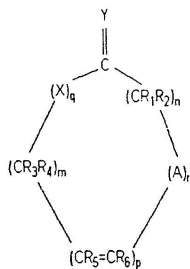
<24> 또한, 조성물은 예를 들어, 피부와 같은 신체 조직 층인 손발톱 및/또는 멤브레인을 통해 약학적 화합물의 통과율을 증가시킬 수 있는 멤브레인-양립성 침투 증강제도 포함한다. 용어 "멤브레인-양립성 침투 증강제"는 손발톱/멤브레인을 통해 손상없이 약학적 화합물의 전달율을 증가시키는 화합물을 의미한다.

<25> 다른 증강제들은 가수분해, 각질 용해, 변성, 또는 손발톱 또는 멤브레인을 손상시키는 경향이 있는 다른 메커니즘에 관련된 것으로 작용한다. 그러한 증강제들의 예들은 우레아, 아미노산 함유 술파이드릴족, 알킬 술파옥사이드, 및 약학적 화합물을 멤브레인의 보다 깊은 층으로 침투시키기도록 손발톱 또는 멤브레인을 부수고, 추출하거나 파열시켜 작용하는 관련 화합물들을 포함한다.

<26> 본 발명의 멤브레인-양립성 증강제는 멤브레인 또는 손발톱에 손상을 일으키지 않고 안전하게 도포될 수 있다.

<27> 본질적으로, 어떠한 멤브레인-양립성 침투 증강제 또는 증강제들의 혼합물은 본 발명의 실시에서 사용될 수 있다. 바람직한 멤브레인-양립성 증강제들은 멤브레인 내에 삽입하여 세포 멤브레인이 보다 침투적이 되게 하는 지용성 증강제들이다. 그러한 지용성 증강제들의 예들은 알킬에스테르, 예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 미리스틸 미리스테이트 등의 알킬에스테르를 포함한다.

<28> 멤브레인-양립성 침투 증강제의 특히 바람직한 종류의 예들이 쉬에(Hsieh)(본 발명처럼 동일한 양수인에게 양도된)에게 허여된 미국 특허 제5,023,252호에 기술되고, 식 I의 구조를 가진 화합물이다.



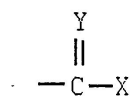
<29>

<30> 여기에서, Y가 이미노 그룹일 때, X가 이미노 그룹인 것을 조건으로 X 및 Y는 산소, 황 또는 하기 구조체



<31>

<32> 또는 =N-R의 이미노 그룹이고, Y가 황일 때 X는 황 또는 이미노 그룹, A는 하기의 구조를 가진 그룹으로,



<33>

<34> X 및 Y는 상기에 기술된 바와 같고, m 및 n은 1~20의 값을 갖는 정수이며 m+n의 합은 25를 넘지 않고, p는 0 또는 1의 값을 가지며, q는 0 또는 1의 값을 갖는 정수이고, r도 0 또는 1의 값을 갖는 정수이고 각각의 R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, 및 R₆은 개별적으로 수소 또는 직쇄형 또는 분쇄형일 수 있는 1~6개의 탄소 원자를 가진 알킬 그룹으로, R₁~R₆ 중 단 하나라도 알킬 그룹이고, p, q 및 r은 0이고 Y는 산소일 때, m+n는 적어도 11이며, X가 이미노 그룹이고 q는 1이고 Y는 산소이며 p 및 r은 0일 때, m+n은 적어도 11인 조건이다. 편의를 위해서, 상기 식 (I)의 증강제는 "매크로시클릭 증강제"가 참고로 도입된다.

<35> 매크로시클릭 증강제는 "증강제적" 특성들뿐만 아니라 여러 바람직한 특성들을 가진다. 예를 들어, 그들은 본 발명의 조성물의 다른 성분으로 안정하고 균질한 용액을 형성하고 조성물로부터 형성되는 필름에 가소제 및 유동제로서 작용하는 능력을 갖는다. 이는 필름을 유연하게 하여 그것의 성능 특성들을 개선시킨다. 그러나 증강제가 용해되는 본 발명의 액체 조성물은 맑고 탄성이 있는 고형 폴리머성 필름을 형성할 수 있다. 게다가, 필름

은 필름의 연속적인 적용으로 재용해될 수 있고, 약학적 화합물의 불연속성 또는 분열 없이 연속적으로 공급되는 전달 시스템을 제공한다.

- <36> 본 기술분야에서 숙련된 기술자들은 침투 증강제가 조성물에 포함된 특정 약학적 화합물로 바람직하게 사용됨을 인식한다. 본 발명의 실시에서 사용하는데 특히 바람직한 멤브레인-양립성 침투 증강제는 옥사시클로헥사데칸-2-one, 무스콘(muscone), 시벤통(civetone) 및 노르무스콘(normuscone)이다.
- <37> 멤브레인-양립성 침투 증강제는 전달되는 약학적 화합물의 손발톱 및/또는 멤브레인을 통한 침투를 증강시키는 데 효과적인 농도로 조성물에 존재한다. "유효량"은 숙련된 기술자들에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 대략적인 목적을 위해, 대부분의 적용은 조성물의 약 1~25중량%, 바람직하게 조성물의 약 5~20중량% 양의 멤브레인-양립성 침투 증강제의 사용에 관련한다.
- <38> 또한, 조성물은 폴리머성 필름-형성제 또는 필름-형성제들의 혼합물을 포함한다. 본질적으로, 약학적 화합물이 손발톱 또는 멤브레인에, 예를 들어, 손발톱 층에 전달될 수 있는 필름을 형성할 수 있는 어떠한 폴리머도 사용될 수 있다. 예를 들어, 경피성 약물 전달용으로 알려진 폐쇄적이고 반폐쇄적인 폴리머들이 사용될 수 있다. 기본적인 목적이 약물 전달이기 때문에, 이상적인 화장품 특성들보다 떨어지는 화장품 말단 용도로 거절된 폴리머들이 본 발명의 실시에서 사용될 수 있다.
- <39> 적합한 폴리머성 필름-형성제의 예들은 아크릴산, 아크릴산 에스테르의 폴리머 및 그들의 코폴리머; 메타크릴산, 메타크릴산 에스테르의 폴리머 및 그들의 코폴리머; 아크릴산 및 아크릴산 에스테르를 지닌 비닐 아세테이트의 폴리머 및 그들의 코폴리머; 말레산, 말레산 알킬 에스테르를 지닌 메틸 비닐의 코폴리머, 및 그들의 배합; 스티렌을 지닌 비닐 피롤리돈의 코폴리머; 폴리(비닐 부티레이트); 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로오스 니트레이트, 셀룰로오스 술페이트, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 폴리머성 셀룰로오스 유도체; 비닐 피롤리돈 및 디메틸아미노 에틸 메타크릴레이트를 지닌 비닐 카프락탐의 터폴리머를 포함한다. 필름-형성제는 예를 들어, 본 발명의 조성물을 제형화하는데 분말 형태의 고형물로 사용될 수 있다. 게다가, 조성물은 라텍스의 사용으로도 제형될 수 있다. 바람직한 폴리머성 필름-형성제의 예들은: 4원 암모늄-함유 아크릴산 에스테르; 예를 들어, 에틸 아크릴레이트-[2-(메타크리올일옥시)에틸]트리메틸암모늄 클로라이드-메틸 메타크릴레이트 코폴리머와 같은 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머로 알려진 메타크릴산 에스테르 코폴리머; 및 알킬화된 폴리(비닐 피롤리돈)의 치환된 코폴리머를 포함한다.
- <40> 이러한 폴리머성 필름-형성제는 뛰어난 접착제, 내수성 및 경도 특성들을 나타내기 때문에 바람직하다. 제한되지 않지만, 유럽 또는 미국 약전(European 및 United States Pharmacopeia) 및 일본 약학 첨가제 개론(Japanese Pharmaceutical Excipients Compendia)을 포함하는, 약학적 용도를 위한 규정 사무소에 등록된 폴리머성 필름-형성제가 특히 바람직하다.
- <41> 폴리머성 필름-형성제는 멤브레인 또는 손발톱 상에 접착성 폴리머성 필름을 형성하도록 효과량으로 존재한다. 양은 어떠한 특정 적용에 있어서도 쉽게 결정될 수 있다. 대략적인 목적을 위해, 대부분의 적용들이 조성물의 약 0.1~35중량%, 바람직하게 약 5~35중량%, 및 보다 일반적이고 가장 바람직하게 약 10~25중량%의 양의 폴리머성 필름-형성제 사용에 관련한다.
- <42> 또한, 조성물은 그러한 성분들이 액화되는 용매도 포함한다. 본질적으로, 본 발명의 조성물이 차량에 적합한 어떠한 용매 또는 용매 배합물은 사용될 수 있다. 그러한 용매의 예들은 알콜, 에스테르, 에테르, 방향족 탄화수소, 알데하이드, 케톤, 모노-, 디- 및 트리-글리세라이드 등이다.
- <43> 본 발명의 실시에서 가장 광범위하게 사용되는 용매들은 에탄올, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 이소프로판올, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 트리아세틴, 트리프로피오닌, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 이소프로필 아세테이트, 및 상기 중 두 개 이상의 혼합물들이다. 에탄올 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 이소프로판올, 에틸 케톤 및 아세톤은 적용시 증발하고 쉽게 건조되기 때문에 바람직한 용매이다.
- <44> 용매는 불포화 건조 시간 또는 필름 특성들을 야기하지 않고, 액화되는 구성성분들, 예를 들어 고형 폴리머성 필름-형성제, 및 다른 구성성분들을 용해시키기 위해 충분한 양으로 조성물에 존재한다. 대략적인 목적을 위해, 대부분의 적용들이 조성물의 약 30~80중량%, 보다 일반적이고 바람직하게 약 40~70중량%의 용매의 사용에 관련한다.
- <45> 본 발명의 범위내에서 바람직한 조성물을 형성하는데, 특정 약학적 화합물, 증강제, 필름-형성제, 및 조성물을 포함하는 용매를 선택에 고려되어야 하는 여러 요인들이 있다. 바람직한 조성물은 약학적 화합물 및 증강제의

농도를 고휘 필름이 형성되는 표면, 예를 들어, 손발톱 표면의 연속적인 일부 고휘 필름에서 상대적으로 높게 하는 방법으로 고휘 필름을 형성할 수 있는 것이다.

- <46> 이러한 배경기술에 관해, 용어 "도산능(fugacity)"은 용액에서 용질의 누출 경향의 방법 및 요일의 도산능이 이상 상태에 있어서 헨리의 법칙을 따르는 것을 참고로 사용된다. 다양한 방법들은 약학적 화합물 및 증강제의 도산능을 증가시키기 위해 사용될 수 있는데, 즉, 이것은 바람직한 사이트에서 그것의 농도를 증가시키는 것이다.
- <47> 예를 들어, 사실상 염기성 약학적 화합물에 대해, 바람직하게, 여기서 배합하여 사용된 폴리머성 필름-형성제도 사실상 염기성이다. 그러한 기본 화합물들은 그와 관련된 양 전하들로 인해 서로 밀어내는 경향이 있어서, 약학적 화합물의 도산능을 증가시킨다. 기본 부분체 또는 관능성을 갖는 폴리머성 필름-형성제의 예들은 예컨대, 간헐적으로 미케틸아미노 관능성을 분배하는, 아크릴레이트 코폴리머이다. 약학적 화합물 및 필름-형성제의 도산능을 증가시키는데 사용될 수 있는 또 다른 방법은 용질이, 그것의 기본 화합물, 예를 들어, TRIS 아미노 또는 트리에탄올아민에 첨가된다.
- <48> 산성-타입 약학적 화합물, 예를 들어 시클로피록스와 같은 산성 항-진균제 의 사용에 대해, 사실상 산성인 폴리머성 필름-형성제가 사용될 수 있다. 산 관능성을 갖는 필름-형성제의 예들은 아크릴산 또는 메타크릴산의 폴리머 또는 코-폴리머, 예를 들어, 그것의 에스테르를 지닌 산의 코-폴리머들이다.
- <49> 하기는 침투 증강제의 도산능을 증가시키기 위한 방법의 설명이다. 본 방법은 용매가 적용 후에 5분 내에 증발되기에 충분한 증기압을 갖는 휘발성 용매, 및 침투 증강제가 제한된 용해도, 예컨대 5중량%까지의 용해도를 갖는 덜 휘발성인 용매에 용해되는 침투 증강제를 포함하는 조성물을 제형하는 것에 관련된다. 그러한 조성물은 침투 증강제를 위한 조-용매를 포함한다. 조성물로부터의 필름의 제형에서, 휘발성 용매는 조성물에 남아있는 (일시적으로) 덜 휘발성의 용매에 있어 우선적으로 증발한다. 이것이 일어날 때, 침투 증강제의 도산능은 증가한다. 침투 증강제가 고 가용성인 보다 휘발성 용매의 증발시 침투 증강제의 도산능을 증가시키는 조용매는 예를 들어, 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- <50> 약학적 화합물, 예를 들어, 물에서 제한된 가용성을 갖는 항균제 및 상대적으로 높은 수용성(보다 제한된 수가용성, 약학적 화합물)을 갖는 침투 증강제의 도산능을 증가시키기 위한 실험 방법은 예를 들어, 조성물의 약 20 중량%, 바람직하게 약 1~10중량% 및 가장 바람직하게 약 3~7중량%의 양을 지닌 물을 포함한다.
- <51> 상기 기술은 약학적 화합물의 방출을 최대화하거나 함께 또는 개별적으로 각각의 성분의 도산능의 보다 적합한 증가 및 감소를 제공하기 위해 사용될 수 있는 실험적인 방법을 제공한다. 따라서 본 발명은 상기 성분이 약물의 보다 연장되고 조절되거나 직접적인 방출을 위해 디자인된다.
- <52> 하나 이상의 가소제는 조성물로부터 형성된 필름에 바람직한 특성들을 부여하기 위해 조성물에 포함될 수 있다. 가소제 및 사용량의 선택에 있어서, 조성물에 존재하는 침투 증강제가 가소적 특성들을 갖는지 여부에 대한 고려가 되야만 한다. 본질적으로, 어떠한 가소제도 사용될 수 있다. 가소제의 예들은 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노프로필 에테르, 폴리에틸렌 및 폴리(프로필렌 글리콜), 트리아세틴, 트리프로피오닌, 캐스터 오리, 캠포어, 프탈레이트, 특히 디부틸 프탈레이트 및 디에틸 프탈레이트, 벤질 알콜, 펜에틸 알콜, 및 N-메틸-2-피롤리돈 및 상기의 둘 이상의 혼합물들이다. 본 기술분야에서 알려진 바와 같이, 가소제는 조성물에 사용된 폴리머성 필름-형성제와 매치되야 한다.
- <53> 본 발명의 실시예 폭 넓게 사용되는 가소제는 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 모노에틸 에테르, 폴리에틸렌 및 폴리(프로필렌 글리콜), 트리아세틴, 및 트리프로피오닌, 및 상기의 둘 이상의 혼합물이라고 생각된다. 프로필렌 글리콜은 그 중 가장 바람직한 가소제이다.
- <54> 가소제는 조성물로부터 형성되는 폴리머성 필름에 바람직한 가소성을 제공하기 위해 충분한 양으로 존재한다. 대략적인 목적을 위해, 대부분의 적용은 조성물의 약 1~25중량%, 보다 일반적으로 조성물의 약 1~10중량%의 양의 가소제의 사용에 관련한다.
- <55> 조성물은 종래기술 분야에서 알려진 양으로 다른 성분들도 포함할 수 있다. 예를 들어, 염색제, 색소, 레이크, 펄 그로스 염색제 또는 색소와 같은 티타늄 다이옥사이드 등의 착색제가 사용될 수 있다. 다른 성분들은 콜로이드 안정제, UV 안정제, 예를 들어, 세틸 피리디늄 클로라이드, 및 벤즈알코늄 클로라이드 등의 4원 암모늄 항세균제, 예를 들어, BHA, BHT, 파라벤, 비타민 E 및 이들의 유도체 등의 한-산화제, 예를 들어, EDTA 및 시트린산 등의 항-세균 킬레이트제, 및 예를 들어, TRIS 아미노, 트리에틸아민, 트리에탄올아민, 2-메틸-2-아미노-1-프로판올, 시트린산 및 소르빈산 등의 중화제와 같은 항박테리아 및 세균방울저지제 물질을 포함한다.

<56> 본 발명의 조성물은 고흥 필름을 형성할 수 있는 어떠한 통상적인 조성물 멤브레인 또는 손발톱에 적용될 수 있다. 필름은 조성물의 다중겹으로부터 형성될 수 있다. 하나 이상의 연속적인 겹들은 아래 부분의 필름이 용매가 증발하고 습윤 필름이 건조될 때 형성된 후 일반적으로 적용될 수 있다. 필름의 주기적인 대체는 바람직한 약물 용량 투약을 유지하기 위해 필요하다.

<57> 액상 조성물의 성분들은 적용 전후에 흐려짐으로부터 투명한 필름을 야기하도록 서로 양립되는 것이 바람직하다. 필름은 각각 연속적인 적용에 있어서 바람직하게 투명하고 흐리지 않게 유지된다. 필름의 투명도는 항균제 및 침투 증강제의 바람직한 분자들이 광택 상태에 있고, 결정화되지 않음을 나타낸다; 아니면, 분자들은 예상 목표, 감염된 손발톱 및 멤브레인으로 전달하는 것을 멈추고 도달하지 않을 수 있다. 그러한 "냉유동" 조건은 효율적인 방법으로 감염증을 치료하는데 중요하다.

효 과

<58> 상기 논의로부터 기술된 바와 같이, 본 발명은 손발톱진균 또는 다른 균 감염증, 박테리아 감염 및 염증 등의 신체 상태를 치료하는데 효과적으로 사용될 수 있는 중요한 이점을 제공한다.

<59> 본 발명은 신체의 손발톱 또는 멤브레인을 통해 신체로 전달되어 약학적 화합물의 효율적이고 효과적인 전달의 개선된 방법을 제공한다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<60> 하기의 실시예들은 본 발명의 조성물의 예시이다. 조성물을 포함하는 성분들의 농도는 조성물의 총 중량에 대한 중량%로 주어진다.

<61> 실시예 1 내지 5는 본 발명의 항진균 손발톱 래커의 실시예들이다. 하기의 실시예들에서, 분말형 또는 펠렛형 폴리머 필름-형성제는 실온에서 기계적으로 교반되면서 용해된다. 필름-형성제가 용매에 용해된 후, 각각 고흥 형태의 약학적 화합물 및 침투 증강제가 교반 첨가된다. 약학적 화합물 및 침투 증강제가 용해된 후, 가소제 및 물을 첨가된다. 전체 혼합물이 균질할 때까지 교반된다.

<62> 실시예 1

	중량%
<63>	
<64> 클로트리마졸, USP(Sifavitor)	4%
<65> Eudragit RL 100분말(Rohm) 필름-형성제	15%
<66> (에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트,	
<67> 트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 코폴리머)	
<68> 옥사시클로헥사데칸-2-one(Firmenich)-침투 증강제	15%
<69> 프로필렌 글리콜, USP-가소제	5%
<70> 에탄올, USP-용매(200시도)	58%
<71> 물	3%

<72> 적어도 33%의 표면이 감염된 엄지발가락의 손발톱진균증을 지닌 여섯 명의 환자들을 각각 실시예 1의 제형을 갖는 약 20~30mg의 손발톱 래커로 매일 저녁 1회 치료하였다. 치료는 7일 동안 매일 적용되었다. 래커를 일주일 주기마다 7번째 날에 70%의 이소프로필 알콜로 용해시켜 제거하였다. 그 후, 주기는 120일 동안 반복되었다. 60일 후, 상당한 개선이 모든 경우에서 발견되었다. 모든 경우에서 발톱들은 보다 깨끗하고 단단해졌고 변색된 부분이 점차 사라졌다. 치료는 큐티클층으로부터 말단 발톱까지 진행되었다. 완전하게 정상화된 발톱으로 나타난 완전한 치료는 치료 시작 120일 내에 모든 환자에게서 달성되었다. 발톱의 통증 및 물러짐을 경험하고 있던 두 명의 환자에 있어서는, 놀랍게도 치료 시작 후 한 달 이내에 통증과 물러짐이 사라졌다.

<73> 실시예 2

	중량%
<74>	
<75> 플루코나졸(Quimica Sintetica, SA)	2%

<76>	PVP/VA S-630(ISP) 분말 필름-형성제	18%
<77>	(비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 코폴리머)	
<78>	옥사시클로헥사데칸-2-one(Firmenich)-침투 증강제	14%
<79>	프로필렌 글리콜-가소제	4%
<80>	에탄올, USP-용매(200시도)	57%
<81>	트리프로피오닌-가소제	1%
<82>	메틸-2-아미노-1-프로판올-중화제	1%
<83>	물	3%
<84>	<u>실시예 3</u>	
<85>		중량%
<86>	클로트리마졸(Sifavitor)	4%
<87>	Eudragit RL 100분말(Rohm) 필름-형성제	15%
<88>	(에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트,	
<89>	트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 코폴리머)	
<90>	옥사시클로헥사데칸-2-one(Firmenich)-침투 증강제	15%
<91>	프로필렌 글리콜, USP-가소제	5%
<92>	에탄올, USP-용매(200시도)	58%
<93>	물	3%
<94>	<u>실시예 4</u>	
<95>		중량%
<96>	터코나졸(Quimica Sintetica, SA)	4%
<97>	Gantrez [®] MS-955(ISP) 필름-형성제	15%
<98>	(2-부테디온산 모노부틸 에스테르, 메톡시에틸렌 코폴리머))	
<99>	시클로헥타데카논(Firmenich)-침투 증강제	5%
<100>	프로필렌 글리콜(MW 400)-가소제	5%
<101>	에탄올, USP-용매(200시도)	58%
<102>	물	3%
<103>	<u>실시예 5</u>	
<104>		중량%
<105>	플루코나졸(Quimica Sintetica, SA)	5%
<106>	Povidern [™] SK3(ISP) 분말 필름-형성제	15%
<107>	(2-피롤리돈, 1-에테닐-, 동종폴리머)	
<108>	옥사시클로헥사데칸-2-one(Firmenich)-침투 증강제	15%
<109>	프로필렌 글리콜-가소제	10%
<110>	에탄올, USP-용매(200시도)	55%

<111>	물	3%
<112>	다음의 실시예는 겔 형태의 본 발명의 조성물을 예시한다.	
<113>	<u>실시예 6</u>	
<114>		중량%
<115>	클로트리마졸	2%
<116>	Carbopol 980NF(BF Goodrich) 분말 필름-형성제	3%
<117>	및 농축제	
<118>	옥사시클로헥사데칸-2-one(Firmenich)-침투 증강제	4%
<119>	프로필렌 글리콜-가소제	5%
<120>	글리세린-가소제 및 습윤제	3%
<121>	에탄올, USP-용매(200시도)	66%
<122>	트리에탄올아민, NF-중화제	Qs pH 5.5까지
<123>	물, 시약 수준	17%
<124>	<p>실시예 6의 겔을 표준 Franz 셀 장치(생체 내)에서 절개된 기니피그의 피부 또는 이전에 면도하여(생체 내) 준비된 살아 있는 기니피그 피부(적용된 30mg 제형)의 10cm²의 필름으로 적용하였다. 생체 내에서, 24, 48, 및 72 시간으로 다양해진 침투 시간 및 총 피부 면적이 분석된다. 생체 내에서, 침투 시간은 동물들이 안락사하여, 피부가 세정되고, 피하 및 진피로 분리된 후, 7시간이다. 클로트리마졸 레벨은 고 성능 액체 크로마토그래피(HPLC)로 모든 경우에 측정된다. 로트리민 크림(1% 클로트리마졸)이 조절제로서 제공된다. 테스트 결과들은 항균제, 클로트리마졸이 생체 내에서 피부를 통해, 본 발명의 증강제 중 하나인, 옥사시클로헥사데칸-2-one으로 침투의 엄청난 증가를 분명하게 나타낸다.</p>	