	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0125230 (43) 공개일자 2012년11월14일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/4174 (2006.01) A61K 31/135 (2006.01) A61K 31/4164 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)		(71) 출원인 갈더마파마 에스.아. 스위스 씨에이치-1000 로잔 30 그레이, 애비뉴 그라타-파유 1, 월드 트레이드 센터
(21) 출원번호 10-2012-7013737		(72) 발명자 안드레스 필립 프랑스 에프-06530 페이메이네이드, 애비뉴 데 테름 126
(22) 출원일자(국제) 2010년10월19일 심사청구일자 없음		로쉬 크리스티안 프랑스 에프-06560 발본, 플레이스 데 시네스, 1
(85) 번역문제출일자 2012년05월25일		그레이버 마이클 미국 뉴저지 08648, 로렌스빌, 팜 코트 30103
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/053198		
(87) 국제공개번호 WO 2011/053487 국제공개일자 2011년05월05일		
(30) 우선권주장 61/254,805 2009년10월26일 미국(US)		(74) 대리인 황의만

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 **급성 홍반 치료 또는 예방 방법**

(57) 요약

알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 국소적으로 투여함으로써, 인간 대상체에 서 급성 홍반을 치료하거나 예방하는 방법이 개시된다. 바람직한 알파 아드레날린 수용체 작용자는 브리모니딘 이다. 알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 국소적으로 투여함으로써 급성 홍 반에 의해 야기된 이차 염증을 예방하는 방법이 또한 개시된다.

특허청구의 범위

청구항 1

알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 허용 조성물을 인간 대상체에서 급성 홍반의 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서 급성 홍반을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 급성 홍반은 갑자기 나타나며, 비지속적이고, 및 피부의 일시적인 발적 상태로 명시되는 피부 상태인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 급성 홍반은 일광화상, 냉동화상, 열 화상, 곤충 물기, 물리적 과정, 화학적 과정 또는 이들의 조합에 의해 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 급성 홍반은 레이저 광, 자외선 광, 고주파 치료, 발광 다이오드 치료 및 미세 연마술 치료로 구성되는 군에서 선택된 물리적 과정에 의해 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 급성 홍반은 화학적 박피, 피부상의 약물 치료, 및 화장품 적용으로 구성되는 군으로부터 선택된 화학적 과정에 의해 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 화학적 과정은 레티노이드 적용을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제3항에 있어서,

상기 급성 홍반은 태닝, 광역동 요법 및 이의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된 물리 및 화학적 과정에 의해 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 알파 아드레날린 수용체 작용자는 알파-1 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 알파 아드레날린 수용체 작용자는 선택적 알파-1 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 선택적 알파-1 아드레날린 수용체 작용자는 옥시메타졸린, 페닐레프린, 메톡시아민, 및 이의 약학적 허용염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 선택적 알파-1 아드레날린 수용체 작용자는 옥시메타졸린인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 알파 아드레날린 수용체 작용자는 알파-2 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 알파 아드레날린 수용체 작용자는 선택적 알파-2 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 선택적 알파-2 아드레날린 수용체 작용자는 브리모니딘, 테트라하이드로잘린, 나파졸린, 자일로메타졸린, 에피네프린, 노르에피네프린, 및 이의 약학적 허용염들로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 선택적 알파-2 아드레날린 수용체 작용자는 브리모니딘 또는 이의 약학적 허용염인 것을 특징으로 하는

방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 선택적 알파-2 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염은 브리모니딘 타르트레이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 조성물 내의 브리모니딘의 중량 퍼센트는 최소 0.05% 및 최대 약 5%인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 조성물 내의 브리모니딘의 중량 퍼센트는 최소 0.07% 및 최대 0.7%인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 조성물 내의 브리모니딘의 중량 퍼센트는 최소 0.1% 및 최대 0.6%인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제1항에 있어서,

상기 급성 홍반의 부위는 안면, 팔, 몸통, 또는 다리인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제1항에 있어서,

상기 조성물은 알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염으로 구성되는 하나의 활성 제제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

브리모니딘 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 허용 조성물을 인간 대상체에서 급성 홍반의 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서 급성 홍반을 치료하는 방법.

청구항 23

알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 허용 조성물을 인간 대상체에서 급성 홍반의 전장 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서 급성 홍반을 예방하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 전망되는 급성 홍반은 일광화상, 냉동 화상, 열 화상, 곤충 물기, 물리적 과정, 화학적 과정 또는 이의 조합에 노출됨으로써 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 약학적 허용 조성물은 일광화상, 냉동화상, 열 화상, 또는 곤충 물기에 처해지는 것 또는 물리적 과정이나 화학적 과정에 노출되는 것 또는 이들의 조합에 노출 전에 또는 동시에 적용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

브리모니딘 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 인간 대상체에서 급성 홍반의 전망 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 인간 대상체에서 급성 홍반을 예방하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 전망되는 급성 홍반은 일광화상, 냉동 화상, 열 화상, 곤충물기, 물리적 과정, 화학적 과정 또는 이의 조합에 노출됨으로써 유도되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 약학적 허용 조성물은 일광화상, 냉동화상, 열 화상, 또는 곤충 물기에 처해지는 것 또는 물리적 과정이나 화학적 과정에 노출되는 것 또는 이들의 조합에 노출 전에 또는 동시에 적용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29

인간 대상체에서 이차 염증을 예방하는 방법에 있어서, 브리모니딘 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 이차 염증 전망 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함하며, 상기 이차 염증은 급성 홍반에 의해 야기되는 것을 특징으로 하는 방법.

명 세 서

배 경 기 술

관련 출원의 상호 참조

[0001]

본 특허 출원은, 2009년 10월 26일에 출원된 미국 가특허 출원 제61/254,805호(출원일: 2008년 6월 16일)에 대한 우선권을 주장한다.

[0002]

[0003] 브리모니딘과 같은 알파 아드레날린 수용체 작용자(agonist)들은 딸기코, 염증성 피부 질환, 모세혈관확장증, 및 폐경에 의해 야기되는 만성적인 지속성 홍반을 치료하는 데 유용하다. 참고. 미국 특허 및 미국 특허 출원: 미국 특허 번호 제 7,439,241호; 미국 특허 출원 번호 제 11/137,911 호; 제 12/545,638 호; 제 11/449,079 호; 및 제 10/626,037 호. 일시적이고, 비지속성 형태의 홍반, 즉 급성 홍반을 예방 및/또는 치료하는, 그리고 급성 홍반에서 유래하는 이차 염증을 예방하는 조성물이 요구되고 있다.

발명의 내용

- [0004] 발명의 요약
- [0005] 일 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에서 급성 홍반을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 허용 조성물을 상기 인간 대상체에서 급성 홍반의 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0006] 바람직하게는, 상기 알파 아드레날린 수용체 작용자는 알파-1 아드레날린 수용체 작용자 또는 알파-2 아드레날린 수용체 작용자이다. 더욱 바람직하게는, 상기 알파 아드레날린 수용체 작용자는 선택적 알파-1 아드레날린 수용체 작용자 또는 선택적 알파-2 아드레날린 수용체 작용자이다. 가장 바람직하게는, 상기 알파-2 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염은 브리모니딘 또는 브리모니딘 타르트레이트이다. 옥시메타졸린 또한 바람직한 알파 아드레날린 수용체 작용자이다.
- [0007] 다른 구체예에서, 본 발명은 인간 대상체에서 급성 홍반을 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 허용 조성물을 상기 인간 대상체에서 급성 홍반 전방 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는 상기 약학적 허용 조성물은 브리모니딘 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함한다.
- [0008] 본 발명은 또한 인간 대상체에서 이차 염증을 예방하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 브리모니딘 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 이차 염증 전방 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함하며, 상기 이차 염증은 급성 홍반에 의해 야기된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

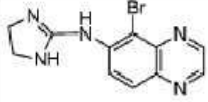
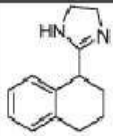
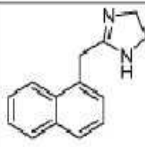
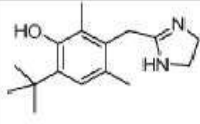
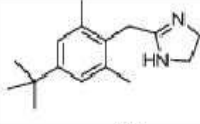
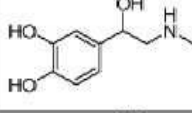
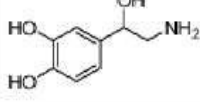
- [0009] 본 발명은 인간 대상체에서 급성 홍반을 치료하는 방법에 관한 것이다. 여기서, 급성 홍반은 급성 홍반의 원인의 결과로서 갑작스럽게 나타난 피부의 발적 상태(redness)로 정의되며, 비지속적이고 일시적인 것이다. 상기 발적상태는, 후술하는 원인과 같은 급성 홍반의 원인의 결과로서 나타난다면 비지속적이고 일시적이며, 단 기간 내에 사라지며, 그 인간 대상체가 급성 홍반의 동일한 원인 또는 상이한 원인에 이차 노출이 되지 않는 한 재현되지 않는다. 급성 홍반이 존재하는 상기 단기간은 급성 홍반의 원인에 의존하며 당해 분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 결정될 수 있다. 상기 기간은 몇 시간, 몇 일 또는 가능하게는 이주일이 될 수 있다. 예를 들어, 모기 물린 것은 급성 홍반을 야기하며 이는 3 또는 4일간 지속된다.
- [0010] 급성 홍반의 비지속적 및 일시적 특성으로 인해, 딸기코 또는 폐경과 연관된 홍조와 같은 만성 염증과 관계된 홍반은 제외된다.
- [0011] 급성 홍반의 여러 원인이 있다. 급성 홍반의 특정 예는 일광화상 (sunburn), 냉동화상, 열 화상 (hot burn), 곤충 물기, 물리적 과정, 및 화학적 과정을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 급성 홍반을 유도할 수 있는 물리적 과정은 레이저 광, 자외선 광, 고주파 치료, 발광 다이오드 치료 및 미세 연마술 치료를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 급성 홍반을 유도할 수 있는 물리적 과정의 다른 예는 암치료용 방사요법이다.
- [0012] 급성 홍반을 유도할 수 있는 화학적 과정은 화학적 박피, 피부상의 약물 치료, 및 화장품 적용을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 피부에 적용된 약물은 급성 홍반으로 나타나는 과민증을 유발할 수 있다. 상기 약물은 레티노이드와 같이 피부를 자극할 수 있는 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0013] 급성 홍반의 원인은 또한 동시에 일어날 수 있는 상기 원인들의 임의의 조합일 수 있다. 예를 들어, 피부의 태닝 및 광역동 요법 치료 동안 일어날 수 있는 것과 같이, 물리적 및 화학적 과정들의 조합이 급성 홍반을 유도할 수 있다.

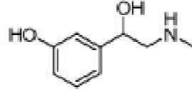
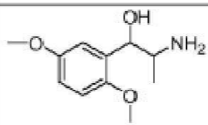
[0014] 급성 홍반을 치료하는 방법은 알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염을 포함하는 약학적 허용 조성물을 발적상태를 감소시키기에 충분한 양으로 인간 대상체 상의 급성 홍반의 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0015] 알파 아드레날린 수용체 작용자들은 당해 분야에 공지되어 있다. 바람직한 구체예에서, 상기 알파 아드레날린 수용체 작용자는 알파-1 또는 알파-2 아드레날린 수용체 작용자일 수 있다. 본 발명에 포함되는 알파 아드레날린 수용체 작용자들은 알파-1 또는 알파-2 아드레날린 수용체에 대하여 선택성을 보이거나 보이지 않을 수 있다. 예를 들어, 특정의 것은 알파-1 및 알파-2 아드레날린 수용체 작용자 둘 다인 것으로 고려될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 상기 알파 아드레날린 수용체 작용자는 선택적 알파-1 또는 선택적 알파-2 아드레날린 수용체 작용자일 수 있다.

[0016] 선택적 알파-1 아드레날린 수용체 작용자들의 예는 옥시메타졸린, 페닐레프린, 및 메톡시아민을 포함한다. 선택적 알파-2 아드레날린 수용체 작용자들의 예는 브리모니딘, 테트라하이드로잘린, 나파졸린, 자일로메타졸린, 에피네프린, 및 노르에피네프린을 포함한다.

[0017] 특정 선택적 알파-1 및 선택적 알파-2 아드레날린 수용체 작용자들의 화학적 구조가 하기와 같이 나타난다.

Chemical Structure	Name
	(5-Bromo-quinoxalin-6-yl)-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-amine (Brimonidine)
	Tetrahydrozoline
	Naphazoline
	Oxymetazoline
	Xylometazoline
	Epinephrine
	Norepinephrine

	Phenylephrine
	Methoxyamine

[0019]

[0020] 브리모니딘 및 이의 약학적 허용염은 본 발명의 바람직한 구체예이다. 바람직하게는 상기 조성물의 활성 성분은 브리모니딘 타르트레이트이다. 옥시메타졸린 및 이의 약학적 허용염은 또한 본 발명의 바람직한 구체예이

다.

- [0021] 각 알파 아드레날린 수용체 작용자에 대한 약학적 허용염들은 당해 분야에 공지되어 있다. 약학적 허용염은 본 발명의 화합물의, 포유동물에 국소적으로 사용하는 데 안전하고 유효하며 및 바람직한 생물학적 활성을 가지는 염을 의미한다. 약학적 허용염은 본 발명의 화합물에 존재하는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 약학적 허용 산 첨가 염은 염산염, 브롬산염, 요오드산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산 인산염, 이소니코티네이트, 아세테이트, 젖산염, 살리실레이트, 시트레이트, 타르trate이트, 판토테네이트, 비타르trate이트, 아스코베이트, 석시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트 및 파모에이트 (예, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 특정 화합물은 다양한 아미노산과 약학적 허용염을 형성할 수 있다. 적절한 염기 염은, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 아연 및 디에탄올아민 염을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 약학적 허용염들은 참조문헌에 포함되는 BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1 - 19 (1977)에 개시되어 있다.
- [0022] 약학적 허용 조성물은 본 발명의 화합물의 국소 전달에 약학적으로 허용되는 임의의 제형을 포함한다. 국소 제형의 선택은 치료될 또는 예방될 증상의 특질, 본 발명의 특정 화합물과 존재하는 다른 부형제의 이화학적 특성, 제형에서의 안정성, 사용되는 제조 장비 및 원가 제한을 위시한 몇 가지 인자에 달려있다.
- [0023] 상기 약학적 허용 조성물은 인간 대상체에서 급성 홍반의 부위에 국소적으로 적용된다. 급성 홍반은 피부의 임의의 장소, 즉 얼굴, 팔, 몸통 또는 다리에 발생할 수 있다. 예를 들어, 일광 화상에 의해 유도된 급성 홍반은 얼굴, 어깨, 다리 및 팔 등에서 발적을 유도할 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물은 이러한 부위의 각각의 피부에 적용될 수 있다.
- [0024] 급성 홍반을 치료하기 위해, 본 발명의 약학적 허용 조성물은 당해 분야에 공지된 임의의 통상적인 방식을 병변 부위에 직접 국소적으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물을 면봉이나 적용 막대를 사용하여 또는 본 발명의 제형을 병변 부위에 단순히 손으로 퍼서 바름으로써 적용된다.
- [0025] 피부에 적용된 알파 아드레날린 수용체 작용자의 양은 급성 홍반으로 인한 발적을 감소시키는 데 유효한 임의의 양이다. 일반적으로, 병변 피부 부위에 적용된 본 발명의 국소 제형 내의 알파 아드레날린 수용체 작용자의 최소량은 약 0.0001 g/cm^2 , 바람직하게는 약 0.001 g/cm^2 피부 표면적이다. 병변 피부 부위에 적용된 본 발명의 국소 제형 내의 알파 아드레날린 수용체 작용자의 최대 양은 약 0.05 g/cm^2 내지 약 0.008 g/cm^2 피부 표면적이다. 통상적으로, 치료 기간 동안 하루에 한 번 내지 네 번 적용하는 것이 권장된다.
- [0026] 투여량 및 투여 빈도는 본 발명의 화합물의 활성, 특정 국소 제형의 특성, 치료되는 환자의 일반적인 물리적 상태, 및 치료 또는 예방되는 급성 홍반의 중증도에 따라서, 훈련된 의료 전문가에 의해 결정될 수 있다.
- [0027] 일반적으로, 알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염은 본 발명의 제형에서 제형 총량의 약 0.05 퍼센트 내지 약 5 퍼센트, 바람직하게는 약 0.07 퍼센트 내지 약 0.7 퍼센트, 더욱 바람직하게는 약 0.1 퍼센트 내지 약 0.6 퍼센트로 가진다.
- [0028] 일 구체예에서, 본 발명의 조성물은 약학적 허용 국소 담체에서 피부의 병변 부위로 전달된다. 본 발명에서 사용되는 바와 같이, 약학적 허용 국소 담체는 약학물 또는 의학물의 국소 또는 피부 전달을 위해, 피부 표면에 적용될 수 있는 임의의 약학적 허용 제형이다. 약학적 허용 국소 담체와 본 발명의 화합물의 조합물은 본 발명의 국소 제형으로 지칭된다. 본 발명의 국소 제형은 본 발명의 화합물을 국소 담체와 당해 분야에 공지된 방법에 따라서, 예를 들어, 참조문헌에 기입된 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997)과 같이 참조 문헌에서 제공하는 방법에 따라서 혼합함으로써 제조된다. 알파 아드레날린 수용체 작용자를 포함하는 국소 제형이 미국 특허 번호 제 7,439,241에 개시되어 있고, 이는 참조 문헌에 포함된다.
- [0029] 본 발명의 화합물의 국소 전달에 유용한 국소 담체는 약학물을 국소적으로 투여하는 데 당해 분야에 공지된 임의의 담체일 수 있고, 예를 들어, 폴리알코올 또는 물과 같은 약학적 허용 용매; 크림이나 로션과 같은 에멀전 (수중유 또는 유중수 에멀전); 마이크로 에멀전; 젤; 연고; 리포솜; 분말 및 수성 용액이나 현탁액을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직한 담체는 젤과 크림이다.
- [0030] 바람직한 구체예에서, 상기 약학적 허용 조성물은 오직 하나의 활성 성분, 예를 들어, 하나의 알파 아드레날

린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함한다. 다른 구체예에서, 상기 약학적 허용 조성물은 하나 이상의 알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염, 또는 하나의 알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염 및 다른 약학적 활성 성분의 유효량을 포함하는 하나 이상의 활성 성분을 가질 수 있다.

[0031] 본 발명의 국소 제형에 존재할 수 있는 다른 약학적 활성 성분들 또는 이들의 약학적 허용염은, 예를 들어, 베타메타손, 디플로라손, 암시노나이드, 플루오시놀론, 모메타손, 하이드로코르티손, 프레드니손 및 트리암시놀론과 같은 국소 코르티코스테로이드류 및 다는 항-염증제; 캄포, 멘톨, 리도카인, 디부카인 및 프라목신과 같은 국부 마취제 및 진통제; 시클로피록스, 클로로자이레놀, 트리아세틴, 설코나놀, 나스타틴, 운데실렌산, 톨나프데이트, 미코니졸, 클로트리마졸, 옷기코나졸, 그리세오폴빈, 에코나졸, 케토코노졸 및 암포테리신 B와 같은 항진균제; 무피로신, 에리스로마이신, 클린다마이신, 젠타미아신, 폴리믹신, 바시트라신, 및 실버 설파디아진과 같은 항생제와 항감염제; 및 아이오다인, 포비딘-아이오다인, 벤즈알코늄 클로라아드, 벤조 산, 클로르헥시딘, 니트로푸라진, 벤조일 페록사이드, 과산화수소, 헥사클로로펜, 페놀, 레소르시놀 및 세틸피리디늄 클로라이드와 같은 소독제를 포함할 수 있다.

[0032] 본 발명의 제형은 급성 홍반 및 이와 관련된 증상의 더욱 효과적인 치료나 예방을 제공하기 위해 다른 치료 및 의약품과 조합 사용할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 국소 제형은 본 발명에서 참조문헌에 기입된 The Merck Manual 811-830 (Keryn A.G. Lane et al. eds. 17th ed. 2001)에 개시된 것과 같은 피부병의 치료에 공지된 치료법 및 의약품과 조합 사용된다.

[0033] 본 발명의 다른 관점은 알파 아드레날린 수용체 작용자 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 허용 조성물을 급성 홍반이 전망되는 부위에 국소적으로 투여함으로써, 인간 대상체에 급성 홍반을 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 급성 홍반은 전술한 원인 중 임의의 것에 의해, 예를 들어, 일광화상, 냉동화상, 열화상, 곤충 물기, 물리적 과정, 화학적 과정 또는 이들의 조합에 노출됨으로써 유도될 수 있다.

[0034] 급성 홍반의 전망 부위는 무엇이 급성 홍반을 유도하는냐에 따라 변한다. 예를 들어, 햇볕이 나는 날에 야외에 있을 사람은 상기 조성물을 신체 노출 부위, 예를 들어, 안면, 어깨, 팔 및 다리에 적용할 수 있다. 다른 구체예에서, 모기 물림에 민감한 사람은 저녁에 외출 전에 상기 조성물을 얼굴, 다리와 팔에 적용할 수 있다.

[0035] 상기 약학적 허용 조성물을 유도 전, 동시에 또는 후의 적절한 시간에 전망되는 급성 홍반의 부위에 적용할 수 있다. 예를 들어, 환자가 미세연마술, 고주파 처리, 발광 다이오드 치료 등의 시술을 받기 전 수 일 또는 수 시간 동안 한 번 이상 환자의 안면에 상기 약학적 허용 조성물을 적용할 수 있다. 상기 조성물을 투여하는 것은 급성 홍반을 예방하는 데 도움을 줄 것이다.

[0036] 본 발명의 다른 관점은 인간 대상체에서 이차 염증을 예방하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 브리모니딘 또는 이의 약학적 허용염의 유효량을 포함하는 약학적 조성물을 이차 염증 전망 부위에 국소적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0037] 이차 염증은 급성 홍반에 의해 야기된 염증으로 정의된다. 예를 들어, 급성 홍반을 결과하는 물리적 및 화학적 과정은 또한 조직 손상을 야기하고, 염증을, 특히 처치되지 않는다면, 유도할 수 있다. 이차 염증의 전망 부위는 급성 홍반이 있거나 있었던 장소이다. 상기 조성물을 투여하게 되면, 이차 염증을 예방하는 데 도움을 줄 수 있다.

[0038] 실시예

[0039] 실시예 1

[0040] 브리모니딘 (5-브로모퀴녹살린-6-일)-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-아민의 합성

[0041] 증류수 (150 ml)에 포함된 6-아미노-5-브로모퀴녹살린 하이드로브로마이드 (10 g)의 교반된 용액에 티오포스젠 (3 ml)을 첨가한다. 이 용액을 실온에서 2 시간 교반하고 결과된 침전물을 여과하여 수집하고, 수세하고 건조시켜 5-브로모-6-이소티오시아나토-퀴녹살린을 얻었다.

[0042] 상기 5-브로모-6-이소티오시아나토-퀴녹살린 (3.5 g)을 벤젠(400 ml)에 직접 용해하고 벤젠(50 ml)에 포함된 에틸렌 디아민(15 g)의 교반된 용액에 적가한다. 약 2 시간동안, 저층의 오일층이 분리된다. 상층 벤젠층을 따라서 제거하고, 오일층을 디에틸 에테르로 세척한 후 메탄올(500 ml)에 용해한다. 황화수소 발생이 멈출 때

까지 메탄올성 용액을 환류하였다. 상기 메탄올성 용액을 감압하에서 약 100 ml의 부피로 농축시키고 이때 노란색 고체가 침전된다. 여과하여 침전물을 수집하고 메탄올에서 재결정하여 (5-브로모-퀴녹살린-6-일)-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-아민을 생성하였다: m.p. 250-251℃.

[0043] 실시예 2

[0044] 브리모니딘 타르트레이트 5-브로모-6-(2-이미다졸리디닐리텐아미노) 퀴녹살린 L-타르트레이트의 합성

[0045] (L)-(+)-타르타르 산을 브리모니딘을 함유한 수성 메탄올 용액에 첨가하여 브리모니딘의 타르트레이트를 합성하였다. 상기 브리모니딘 타르트레이트는 용액에서 분리될 것이다.

[0046] 실시예 3

[0047] 젤 제형

Ingredient	Weight Percent
Brimonidine tartrate	0.18%
Carbomer 934P	1.25%
Methylparaben	0.3%
Phenoxyethanol	0.4%
Glycerin	5.5%
10% Titanium dioxide	0.625%
Propylene glycol	5.5%
10% NaOH Solution	6.5%
DI Water	QS
TOTAL	100%

[0048]

[0049] 실시예4

[0050] 크림 제형

Ingredient	Weight Percent
Brimonidine tartrate	0.18%
Phenoxyethanol	0.8%
Methylparaben	0.2%
Propylparaben	0.05%
Disodium EDTA	0.01%
Butylated Hydroxytoluene	0.05%
PEG-300	4.0%
PEG-6 Stearate (and) Glycol Stearate (and) PEG- 32 Stearate	7.5%
Cetostearyl alcohol	4.0%
Caprylic capric triglycerides	7.0%
Diisopropyl adipate	7.0%
Oleyl alcohol	7.0%
Lanolin USP	2.0%
Ceteareth-6 (and) Stearyl Alcohol	2.0%
Ceteareth-25	2.0%
Tartaric Acid	0.001%
DI Water	56.209%
TOTAL	100%

[0051]