

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/65 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0108693

(43) 공개일자

2006년10월18일

(21) 출원번호 10-2006-7010402

(22) 출원일자 2006년05월26일

번역문 제출일자 2006년05월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/038089

(87) 국제공개번호

WO 2005/046618

국제출원일자 2004년11월04일

국제공개일자

2005년05월26일

(30) 우선권주장

60/518,354

2003년11월06일

미국(US)

(71) 출원인

더 리서치 파운데이션 오브 스테이트 유니버시티 오브 뉴욕

미국 뉴욕 12201-0009 알바니 피.오.박스 9

(72) 발명자

라이언 마리아 엠마누엘

미국 뉴욕 11791 로렐 할로우, 리지 로드 1302

리우 유

중국 광저우, 지난 유니버시티, 메디컬 스쿨, 디파트먼트 오브바이오키미

스트리

골럽 론 엠.

미국 뉴욕 11787, 스미스타운, 휘트니 게이트 29

리 시-밍

미국 뉴욕 11733, 세타우켓, 알리슨 플레이스 20

시몬 샌포드 알.

미국 뉴욕 11790, 스톤 브룩, 세다 스트리트 71

워커 스티븐 지.

미국 뉴욕 11733-2605, 이스트 세타우켓, 프랑코 레인 11

(74) 대리인

황의만

심사청구 : 없음

(54) 습진의 치료 방법

요약

습진 치료가 필요한 인간 또는 기타 포유동물에서 습진을 치료하는 방법으로서, 상기 인간 또는 기타 포유동물에게 테트라 사이클린 화합물을, 습진 치료에는 효과적이나 실질적으로 항균 활성은 없는 양으로 전신 투여하는 것을 포함하는 방법.

색인어

습진, 포유동물, 테트라사이클린, 비항균성 테트라사이클린

명세서

기술분야

본 발명은 국립보건연구소(National Institute of Health)에서 지원번호 1R21DE14491-01호로 수여한 미국정부 보조로써 이루어졌다. 미국정부는 본 발명의 일정 권리를 갖는다.

배경기술

아토피성 피부염으로도 알려져 있는 습진은 피부의 염증을 수반한다. 상기 상태는 피부 군데군데 딱지가 앉거나 딱딱해지고, 종종 붉어짐, 물집 및 가려움증이 수반되는 것을 특징으로 한다. 습진은 인간 및 기타 포유동물에서 종종 상당한 불편함이 따른다.

미생물, 특히 *프로피오니박테리움 아크네스*(*Propionibacterium acnes*)가 여드름 및 여드름에 수반되는 피부 장애의 발병 기전에 깊이 연루되어 있다. 이러한 미생물은 염증의 미생물성 매개체를 진피 내로 방출하거나 도관성 각질형성세포(ductal keraatinocyte)로부터 사이토카인의 방출을 유발하는 것으로 여겨진다.

다양한 습진 치료용 약물에 대해 개시하는 참고문헌이 다수 있다. 습진은 종종 세균 감염이 수반된다. 따라서 상기 약물들은 종종 부가적 성분으로서 항균제를 포함한다.

예를 들면, 습진에 세균 감염이 수반되는 경우에는 습진 치료에 상기와 같은 부가적 성분으로서 테트라사이클린 항균약이 종종 사용된다. 예를 들면, Thornfeldt에 허여된, 세스퀴터펜(sesquiterpene) 화합물의 용도에 대한 미국특허 제 5,057,501 호; Lanzendoerfer 등에 허여된, 플라보노이드의 용도에 대한 미국특허 제 6,180,662 호; 및 Zhang 등에 허여된, 카파 에고니스트(kappa agonist) 화합물의 용도에 대한 미국특허 제 6,486,165 호를 참조하라.

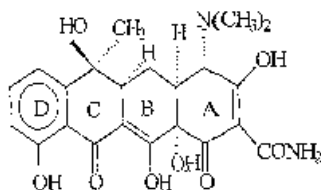
다른 많은 참고문헌, 예컨대 Brucks 등에 허여된 미국특허 제 5,720,948 호, Dow 등에 허여된 미국특허 제 5,061,700 호, 및 Setterstrom 등에 허여된 미국특허 제 6,309,669 호는 습진을 포함한 다양한 상태의 치료에 유용할 수 있는 약물 전달 매체에 대해 개시한다. 그러한 전달 매체는 각종 약물을 포함하는 것으로 보고되고 있다. 예를 들면, 테트라사이클린 항균약과 같은 항균제가 전달 매체 내에 포함될 수도 있다.

습진에는 종종 여드름에 수반되는 피부 장애가 수반된다. 그러한 여드름의 존재 하의 습진을 본원에서는 여드름 수반 습진(acne-associated eczema)이라고 한다.

테트라사이클린 항균약은 여드름 및 여드름에 수반된 장애의 치료용으로 잘 알려져 있다. 여드름 및 그에 수반되는 장애는 각종 병변으로 특징지어진다. 상기의 영향 하에 있는 부위는 통상적으로 피지 선이 크고 가장 많으며 가장 활성인 피부 부위이다.

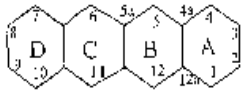
따라서 여드름 및 그에 수반되는 장애의 치료에 있어 항균약의 효능은 상당 부분 미생물의 성장 및 대사작용에 대한 상기 약의 직접적인 억제 효과로 인한 것이라 생각된다. 전신 투여된 테트라사이클린 항균약, 특히 미노사이클린 염산염이 여드름에 수반된 세균성 감염을 치료하는데 특히 효과적이다.

화합물 테트라사이클린은 테트라사이클린, 테트라사이클린 화합물, 테트라사이클린 유도체 등으로 불리는 항균성 화합물류의 일원이다. 모체 화합물인 테트라사이클린은 하기의 구조를 갖는다:



구조 A

다중 고리의 번호 매김 체계는 다음과 같다:



구조 B

테트라사이클린을 비롯하여 테라마이신 및 오레오마이신 유도체는 천연적으로 존재하며 잘 알려진 항균약이다. 천연 테트라사이클린은 그 항균 특성을 잃지 않고도 변형될 수 있으나, 특정 요소는 유지되어야 한다. 기본적 테트라사이클린 구조에 가해질 수 있는 변형과 가해질 수 없는 변형에 대해서는 [Mitscher 저, *The Chemistry of Tetracyclines*, 제 6 장, Marcel Dekker 출판, New York (1978)]에 리뷰되어 있다.

Mitscher에 의하면, 테트라사이클린 고리 계의 5번 내지 9번 위치의 치환기가 항균 특성의 완전한 소실 없이 변형될 수 있다. 기본적 고리계에 대한 변화 또는 4번 위치 및 10번 내지 12a번 위치의 치환기의 대체는 일반적으로 항균 활성이 실질적으로 감소되거나 사실상 없는 합성 테트라사이클린을 결과로 한다. 비항균성의 화학적으로 변형된 테트라사이클린 (chemically modified tetracycline)을 본원에서는 CMT라 한다.

테트라사이클린 항균약의 활성은 일반적으로 투여된 투여량에 비례한다. 따라서 중간 내지 심한 감염 상태에서는 경구용 테트라사이클린 항균약이 통상 고 투여량으로 투여된다. 예를 들면, 통상의 여드름 또는 여드름 수반 습진의 치료에서는 테트라사이클린을 500 내지 2,000 mg/일의 초기 투여량으로 투여한 후, 250 내지 500 mg/일의 유지용량으로 투여한다.

이들의 직접적인 항균 활성 외에도, 피부 장애에 대해 가능한 치료 효과에 대하여 테트라사이클린 항균약의 추가적 활성이 검토되었다. 예를 들면, Plewig 등은 항미생물제가 염증성 피부병의 치료에 효과적이라는 가설을 시험하기 위해 고안된 실험을 개시하였다 (*Journal of Investigative Dermatology*, 65:532 (1975)). Plewig 등의 실험은 항균 적 투여량으로 투여된 테트라사이클린 항균약이 요오드화칼륨 패치로 인해 유발된 농포(pustule)를 치료하는 데 있어 항염증 특성이 있음을 입증한다.

마찬가지로, Elewski 등은 예컨대 여드름과 같이 세균이 수반된 피부 질환에서의 테트라사이클린 항균약의 치료 효과는 직접적인 항균 효과 외에도 세균에 의해 유발된 염증의 억제에 의한 것일 수 있음을 제시하였다 (*J. Amer. Acad. Dermatol.*, 8:807-812 (1983)).

상기 논의한 바로부터 볼 수 있듯이, 선행기술에서는 염증성 피부 상태의 치료에 테트라사이클린 항균약을 항균 적 투여량으로 사용함이 개시되었다. 테트라사이클린 항균약은 유익한 이차 효과가 있는 것으로 보고되고 있지만, 테트라사이클린 항균약 사용의 궁극적인 목적은 항상 세균 감염을 치료하는 것이었다.

그러나 여드름 및 그에 수반된 장애의 치료에서의 항균약의 사용은 바람직하지 못한 부작용을 낳을 수 있다. 예를 들면, 테트라사이클린 항균약의 장기 투여는 건강한 미생물총, 예컨대 장관 내 및 질의 미생물총을 감소시키거나 제거할 수도 있으며, 항균약에 내성인 생물체의 생성 및 효모와 진균의 과다성장을 유발할 수도 있다.

상기와 같은 테트라사이클린 항균약 사용의 단점 차원에서, 비항균성 테트라사이클린 제형물을 전신 투여함으로써 여드름 및 여드름 수반 피부 장애를 치료하는 방법이 앞서 Pennsylvania 주의 Newtown에 있는 CollaGenex Pharmaceuticals, Inc.에 양도된 미국특허출원공보 제 2003/0139380 호에 개시되었다. 여드름 수반 피부 장애 중 하나가 여드름 수반 습진, 즉 여드름의 존재 하의 지루성 피부염 (seborrheic dermatitis)인 것으로 알려졌다.

상기 참고문헌 중 그 어느 것도 습진, 및 특히 여드름을 수반하지 않는 습진, 즉 여드름 비수반 습진(non-acne-associated eczema)을 치료하는 데 비항균성 테트라사이클린 제형물을 사용함에 대해 언급하고 있지 않다. 따라서 테트라사이클린의 치료적 효과가 세균성 감염에 대항하기 위한 항균약의 통상적 투여로 인해 유발되는 바람직하지 못한 부작용이 없이 사용될 수 있는, 습진, 및 특히 여드름 비수반 습진의 효과적인 치료법이 필요하다.

발명의 개요

본 발명은 습진 치료가 필요한 포유동물에서의 습진을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효량의 비항균성 테트라사이클린 제형물, 즉 항균효과에 미달하는 투여량(sub-antibacterial dose)의 항균성 테트라사이클린 화합물, 또는 비항균성 테트라사이클린 화합물을 상기 포유동물에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시형태에서는 상기 습진이 여드름 비수반 습진이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 습진의 치료 방법을 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "습진"은 피부 군데군데 딱지가 앉거나 딱딱해지고, 종종 붉어짐, 물집 및 가려움증이 수반되며, 때에 따라 손상 또는 피부 병변이 수반되는 것을 특징으로 하는 피부 장애이다. 이러한 손상 및 병변은 종종 피부 샘 및 모피지선 모낭(pilosebaceous follicle)의 염증을 비롯하여 미생물, 특히 세균성 감염이 수반된다.

본 명세서의 목적에 있어서, 습진은 모든 종류의 습진을 포함한다. 상기 습진은 여드름을 수반할 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 한 실시형태에서는 습진이 여드름을 수반하지 않으며, 즉 여드름 비수반 습진이다.

본 발명에 따라 치료될 수 있는 습진의 일부 종류에는, 예를 들면 아토피성 습진, 접촉성 습진, 지루성 습진, 화폐상 습진(nummular eczema), 신경피부염, 울체 피부염(stasis dermatitis) 또는 발한장애성 습진(dyshidrotic eczema)이 포함된다.

아토피성 습진은 피부 내 염증에 대한 유전적 소인(hereditary predisposition)이다.

접촉성 습진은 피부가 자극원(irritant) 또는 알레르겐(allergen)과 접촉함으로써 유발되는 피부 염증 상태에 대한 일반적 용어이다. 따라서 접촉성 습진의 특정 형태에는 알레르기성 접촉성 습진 및 자극원 접촉성 습진이 포함된다.

지루증 또는 지루성 피부염으로도 알려진 지루성 습진은 두피에 주로 생기는 습진을 일컫지만, 신체의 다른 부분에도 영향을 미칠 수 있다. 지루성 습진은 종종 비듬, 딱지 및 붉어짐이 수반한다. 지루성 습진은 지루성 피부염으로도 알려져 있다.

화폐상 습진성 피부염으로도 알려져 있는 화폐상 습진, 또는 원반상 습진(discoïd eczema)은 피부 상의 동전 모양의 병변을 특징으로 한다. 상기 병변의 원인은 저습도 환경에서의 건조한 피부 또는 피부 내 과민감을 유발하는 세균성 감염일 수 있다.

신경 피부염은 만성형 습진으로서, 통상 목, 손목 및 발목의 피부가 군데군데 일어나고 거칠어지며 가려운 것을 특징으로 한다. 신경 피부염의 가능한 원인에는 외부 작용제에 의하거나 스트레스, 불안, 건조한 피부 또는 감염에 의한 경시적 피부 감각이 포함된다.

울체 피부염은 다리 아랫부분 상의 붉고 가려운 발진을 특징으로 한다. 울체 피부염은 다리가 부어오르는 심각한 상태로 변형될 수도 있다. 울체 피부염의 공통적인 원인은 다리로부터 심장으로의 혈류가 좋지 못하기 때문이다.

발한이상증(dyshidrosis) 또는 한포진(pompholyx)으로도 알려져 있는 발한장애성 습진은 심한 가려움증을 유발하는 피부 상의 작은 물집의 형성을 특징으로 한다. 상기 물집은 매우 가려운 발진으로 변형될 수 있다. 발한장애성 습진은 보통 손과 발에 일어난다. 발한장애성 습진의 가능한 원인으로는 유전된 피부 내 알레르기성 반응이 있다.

본 발명의 방법은 습진이 있는 포유동물에게 비항균성 테트라사이클린 제형물을 투여하는 것을 포함한다. 테트라사이클린 자체를 포함하는 상기 부류의 테트라사이클린 화합물은 본 명세서의 배경기술에서 설명하였다.

비항균성 테트라사이클린 제형물은 습진 치료에 효과적인 양으로 포유동물에게 투여된다. 상기 치료는, 습진에 수반된 붉어짐, 딱지형성, 가려움, 손상 및/또는 병변의 감소 또는 억제가 있을 경우 효과가 있는 것으로 간주된다. 특정 경우에서의 비항균성 테트라사이클린 제형물의 실제 바람직한 양은 치료되는 습진의 종류 및 심한 정도, 제형화 된 특정 조성물, 적용 방식, 및 치료되는 특정 대상에 따라 달라질 것이다. 비항균성 테트라사이클린 제형물의 적정량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

비항균성 테트라사이클린 제형물은 항균성 테트라사이클린 화합물의 항균효과 미달 투여량이거나 비항균성 테트라사이클린 화합물이다. 항균성 테트라사이클린 화합물은 항균 활성이 없는 유효량으로, 즉 최소 항균적 혈청 농도 미만으로 투여된다. 그러한 양을 본원에서는 "항균효과 미달 투여량 (sub-antibacterial dose)" 또는 "항균효과 미달량 (sub-antibacterial amount)"이라 한다.

비항균성 테트라사이클린 제형물의 투여량은 1일 기준, 즉 mg/일 단위를 기초로 할 수 있다. 대안적으로는, 비항균성 테트라사이클린 제형물의 투여량은 혈청 수준 농도를 기초로 할 수도 있다. 본 출원의 목적에 있어서, "혈청 수준 (serum level)"은 치료기간 중 제 7 일째 투여로부터 24 시간 후의 환자의 비항균성 테트라사이클린 제형물의 혈중농도를 의미한다.

항균성 테트라사이클린 화합물의 일부 예로는 독시사이클린, 미노사이클린, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 데메클로사이클린, 라이메사이클린 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다. 예를 들면, 독시사이클린은 그의 하이클레이트(hyclate) 염으로서, 또는 수화물, 바람직하게는 일수화물로서 투여되는 것이 바람직하다.

테트라사이클린 족 구성원의 항균적 양의 일부 예를 들면, 독시사이클린의 경우 100 mg/일, 미노사이클린의 경우 100 mg/일, 테트라사이클린의 경우 250 mg 씩 1일 4회, 옥시테트라사이클린의 경우 1000 mg/일, 데메클로사이클린의 경우 600 mg/일, 및 라이메사이클린의 경우 600 mg/일이다.

항균효과 미달량의 항균성 테트라사이클린 화합물은, 최소 항균효과량(minimum antibacterial amount)의 대략 10%, 바람직하게는 약 25%, 더욱 바람직하게는 약 40%인 최소량으로 투여될 수 있다. 항균성 테트라사이클린 화합물의 최대 항균효과 미달량은 대략 항균효과량의 약 80%, 바람직하게는 약 70%, 더욱 바람직하게는 약 60%이다.

정상 상태 (steady-state)의 약동학을 기초로 한 항균성 테트라사이클린의 적당한 항균효과 미달 투여량의 일부 예를 들면: 독시사이클린의 경우 20 mg/1일 2회; 미노사이클린의 경우 38 mg 씩 1일 1, 2, 3 또는 4회; 및 테트라사이클린의 경우 60 mg 씩 1일 1, 2, 3 또는 4회이다.

투여된 항균성 테트라사이클린 화합물의 양이 혈청 수준을 기준으로 하는 경우, 테트라사이클린 화합물은 최소 혈청 테트라사이클린 농도가 항균 효과량의 약 10%, 바람직하게는 약 25%, 더욱 바람직하게는 약 40%가 되는 양으로 투여되는 것이 바람직하다. 테트라사이클린 화합물은 또한 최대 혈청 테트라사이클린 농도가 대략 항균효과량의 약 80%, 바람직하게는 약 70%, 더욱 바람직하게는 약 60%가 되는 양으로 투여되는 것이 바람직하다.

예를 들면, 100 mg 짜리 미노사이클린 HCl 정제 또는 캡슐 두 개의 단일 투여량이 성인 인간에게 투여되면, 한 시간 동안에 걸쳐 미노사이클린 혈청 수준이 0.74 내지 4.45 $\mu\text{g/ml}$ 범위에 이른다. 평균 수준은 2.24 $\mu\text{g/ml}$ 이다.

250 mg의 테트라사이클린 HCl이 24 시간의 기간 동안 매 6 시간마다 투여되면, 대략 3 $\mu\text{g/ml}$ 의 피크 혈청 수준에 다다른다. 500 mg의 테트라사이클린 HCl이 24 시간의 기간 동안 매 6 시간마다 투여되면, 혈청 농도 수준이 4 내지 5 $\mu\text{g/ml}$ 에 다다른다.

앞서 언급한 바와 같이, 비항균성 테트라사이클린 제형물 또한 비항균성 테트라사이클린 화합물을 함유할 수 있다. 비항균성 테트라사이클린 화합물은 구조적으로 항균성 테트라사이클린과 관련이 있으나, 이들의 항균 활성은 실질적으로 또는 완전히 화학적 변형에 의해 제거된 것이다. 본원에서 사용된 용어 "실질적으로"는, 적은 수의 보다 더 민감한 박테리아 세포가 억제될지라도, 억제가 임상적으로 유의미하지는 않음을 의미한다.

실시예

테트라사이클린 화합물은, 독시사이클린 농도의 적어도 약 10 배, 바람직하게는 적어도 25 배 더 높은 농도에서만 독시사이클린에 비교될만한 항균 활성을 달성할 수 있는 경우에, 비항균성인 것으로 여겨진다.

화학적으로 변형된 비항균성 테트라사이클린 (CMT)의 예로는 테트라사이클린 고리 구조의 4번 위치의 디메틸아미노기가 결여된 것들, 예를 들면 하기가 포함된다:

4-테디메틸아미노테트라사이클린 (CMT-1),

6-테메틸-6-데옥시-4-테(디메틸아미노)테트라사이클린 (CMT-3),
 7-클로로-4-테(디메틸아미노)테트라사이클린 (CMT-4),
 4-하이드록시-4-테(디메틸아미노)테트라사이클린 (CMT-6),
 4-테(디메틸아미노)-12 α -데옥시테트라사이클린 (CMT-7),
 6-데옥시-5 α -하이드록시-4-테(디메틸아미노)테트라사이클린 (CMT-8),
 4-테디메틸아미노-12 α -데옥시안하이드로테트라사이클린 (CMT-9),
 7-디메틸아미노-6-테메틸-6-데옥시-4-테(디메틸아미노)테트라사이클린 (CMT-10),
 4-테디메틸아미노-5-옥시테트라사이클린,
 5 α ,6-안하이드로-4-하이드록시-4-테(디메틸아미노)테트라사이클린,
 4-테(디메틸아미노)-11-하이드록시-12 α -데옥시테트라사이클린,
 12 α -데옥시-4-데옥시-4-테(디메틸아미노)테트라사이클린, 및
 12 α ,4 α -안하이드로-4-테(디메틸아미노)테트라사이클린.

감소된 항균 활성을 위해 변형된 테트라사이클린의 또 다른 예로는 6- α -벤질티오메틸렌테트라사이클린, 테트라사이클린의 모노-N-알킬화 아미드, 6-플루오로-6-테메틸테트라사이클린, 11 α -클로로테트라사이클린, 테트라사이클리노나이트릴 (CMT-2), 및 테트라사이클린 피라졸 (CMT-5)가 포함된다.

상기 언급한 CMT의 유도체도 사용할 수 있다. 그러한 유도체들은 테트라사이클린 고리 핵의 고리 D의 7, 8 또는 9번 위치에 수소 이외의 치환기를 가질 수 있다. 치환기의 일부 예에는 할로 (예를 들면, F, Cl, Br, 및 I); 나이트로; 하이드록시, 알킬 카보닐; 알킬 카보닐옥시; 알킬 아미도; 아미노; 알킬 아미노; 디알킬 아미노; 페닐, 카복실레이트 등이 포함되는데, 여기서 알킬은 C₁-C₁₆, 바람직하게는 C₁-C₄의 직쇄 또는 분지된 알킬 (예를 들면 메틸, 에틸, 이소프로필)이다.

예를 들면, CMT-3의 일부 유도체에는 하기가 포함된다:

CMT-301 7-브로모-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라사이클린
 CMT-302 7-나이트로-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라사이클린
 CMT-303 9-나이트로-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라사이클린
 CMT-304 7-아세트아미도-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라사이클린
 CMT-305 9-아세트아미도-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라사이클린
 CMT-306 9-디메틸아미노-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라사이클린
 CMT-307 7-아미노-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라사이클린
 CMT-308 9-아미노-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라사이클린
 CMT-309 9-디메틸아미노아세트아미도-6-테메틸-6-데옥시-4-테디메틸아미노테트라사이클린

CMT-310 7-디메틸아미노-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린

CMT-311 9-팔미트아미드-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린

CMT-312 2-CONHCH₂-피롤리딘-1-일-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린

CMT-313 2-CONHCH₂-피페리딘-1-일-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린

CMT-314 2-CONHCH₂-모르폴린-1-일-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린

CMT-315 2-CONHCH₂-피페라진-1-일-6-데메틸-6-데옥시-4-데디메틸아미노테트라사이클린

CMT-8의 일부 유도체에는 하기가 포함된다:

CMT-801 9-아세트아미도-4-데디메틸아미노독시사이클린

CMT-802 9-디메틸아미노아세트아미도-4-데디메틸아미노독시사이클린

CMT-803 9-팔미트아미드-4-데디메틸아미노독시사이클린

CMT-804 9-나이트로-4-데디메틸아미노독시사이클린

CMT-805 9-아미노-4-데디메틸아미노독시사이클린

CMT-806 9-디메틸아미노-4-데디메틸아미노독시사이클린

CMT-807 2-CONHCH₂-피롤리딘-1-일-4-데디메틸아미노독시사이클린

CMT-808 2-CONHCH₂-피페리딘-1-일-4-데디메틸아미노독시사이클린

CMT-809 2-CONHCH₂-피페라진-1-일-4-데디메틸아미노독시사이클린

CMT-10의 일부 유도체에는 하기가 포함된다:

CMT-1001 7-트리메틸암모늄-4-데디메틸아미노센사이클린

CMT-1002 9-나이트로-4-데디메틸아미노미노사이클린

본 발명의 방법에 사용하기에 적당한 포괄적 및 특정 테트라사이클린 화합물의 또 다른 예는 국제 PCT 출원 제 WO 01/87823 호에 개시되어 있다. PCT 출원 제 WO 01/87823 호에 개시된 그러한 모든 포괄적 및 특정 화합물은 본원에 참조로서 인용되었다.

화학적으로 변형된 테트라사이클린 화합물은 해당 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 합성할 수 있다. CMT를 합성하는 데 적당한 방법에는, 예를 들면 Mitscher (상동) 및 미국특허 제 4,704,383 호, 제 5,532,227 호 및 제 6,506,740 호에 기재된 것이 포함된다.

포유동물에 투여되는 비항균성 테트라사이클린 화합물의 최소량은 습진 치료에 효과적인 가장 적은 양이다. 비항균성 테트라사이클린 화합물의 적당한 최소량은 혈청 수준이 약 0.1 µg/ml, 더욱 바람직하게는 약 0.5 µg/ml가 되는 양이다. 비항균성 테트라사이클린 화합물의 적당한 최소 일일 투여량은 약 1 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 20 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 30 mg/일, 보다 더 바람직하게는 약 40 mg/일이다.

포유동물에 투여되는 비항균성 테트라사이클린 화합물의 최대량은 바람직하지 못한 부작용을 초래하지 않는 가장 높은 유효량이다. 비항균성 테트라사이클린 화합물의 적당한 최대량은 혈청 수준이 약 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 더욱 바람직하게는 약 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 더욱 바람직하게는 약 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 더욱 바람직하게는 약 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 보다 더 바람직하게는 약 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되는 양이다. 비항균성 테트라사이클린 화합물의 적당한 최대 일일 투여량은 약 200 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 100 mg/일, 더욱 바람직하게는 약 80 mg/일, 보다 더 바람직하게는 약 60 mg/일이다.

상기한 혈청 수준을 기초로 한 임의의 최소 투여량은 상기한 혈청 수준을 기초로 한 임의의 최대 투여량과 조합되어, 혈청 수준을 기초로 한 적당한 투여량 범위를 형성할 수 있다. 마찬가지로, 상기한 임의의 최소 일일 투여량은 상기한 임의의 최대 일일 투여량과 조합되어 적당한 일일 투여량 범위를 형성할 수 있다.

예를 들면, 한 실시형태에서는, 6-데메틸-6-데옥시-4-데(디메틸아미노)테트라사이클린 (CMT-3)이 약 40 mg/일 내지 약 200 mg/일의 투여량으로, 또는 혈청 수준이 약 1.55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되는 양으로 투여된다. 또 다른 실시형태에서는, CMT-3이, 예를 들면 1 mg/일 내지 약 12 mg/일의 투여량으로, 또는 혈청 수준이 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 약 1.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되는 양으로 투여된다.

테트라사이클린 제형물은 단독으로 또는 부가적 약물과 조합되어 투여될 수 있다. 부가적 약물은 습진 자체의 치료와 관련이 있을 수도 있고 없을 수도 있다. 그러한 부가적 약물의 예에는 아스피린, 아세트아미노펜, 이부프로펜 및 코데인과 같은 진통제; 코르티손, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론 및 텍사메타손과 같은 코르티코스테로이드; 메토카바몰, 오르페나니드린, 카리소프로돌, 메프로바메이트 및 디아제팜과 같은 근육 이완제; 카페인, 메틸페니데이트 및 펜틸렌테트라졸과 같은 각성제; 클로르페니라민, 사이프로헵타딘, 프로메타진 및 피릴라민과 같은 항히스타민; 및 모르핀 유도체, 리도케인, 프로케인, 부피바케인 또는 프릴로케인과 같은 마취제가 포함된다. 일부 다른 부류의 부가적 약물로는, 예를 들면 항생제, 레티노이드, 항바이러스약 및 항진균약이 포함된다.

테트라사이클린 제형물은 해당 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 투여될 수 있다. 적당한 투여 방식의 일부 예로는 경구, 전신 및 국소 투여가 포함된다.

테트라사이클린은 해당 분야에 공지된 임의의 방법으로 경구 투여될 수 있다. 액체 또는 고체 경구용 제형물이 사용될 수 있다. 경구 투여에 적당한 제형물의 일부 예에는 정제, 캡슐, 알약, 트로쉬, 엘릭시르, 현탁액 및 시럽이 포함된다.

전신 투여에는 장용 또는 비경구용 투여 방식, 예를 들면 정맥 내; 근육 내; 주사용 용액 또는 현탁액으로서 피하; 또는 복강 내 투여가 포함된다.

예를 들면, 상기 투여는 예를 들면 네블라이저, 액상 연무 (liquid mist) 또는 비강 내 스프레이의 형태로 비강 내 투여될 수 있다. 상기 투여는 또한 예를 들면 패치의 형태로 경피 투여될 수 있다. 대안적으로, 상기 투여는, 예를 들면 좌약의 형태로 직장 투여될 수 있다. 또한, 상기 투여는 예를 들면 흡입용 스프레이의 형태로 기관지 내 투여될 수 있다.

상기 투여는 또한 국소적일 수 있다. 비항균성 테트라사이클린 화합물의 국소 적용은 포유동물에 있어서 상당한 독성을 유발하지 않으면서 습진을 치료하는 데 효과적이다. 예를 들면, 운반체 (vehicle) 내 약 25% (w/w)에 이르는 양이 효과적이다. 약 0.1% 내지 약 10%의 양이 바람직하다.

특정 비항균성 테트라사이클린 화합물, 예를 들면 CMT-5는 한정된 체내분포만을 갖는다. 그러한 경우, 국소 적용이 바람직한 화합물의 투여방법이다.

테트라사이클린 화합물은 하루 한번, 또는 하루 한번 초과로 투여될 수 있다. 예를 들면 테트라사이클린 화합물은 하루 1 내지 6회, 바람직하게는 하루 1 내지 2회 투여될 수 있다.

대안적으로, 테트라사이클린 화합물은 제어된 방출에 의해 투여될 수 있다. 제어된 방출 투여는 특정 시간에 걸쳐 특정 약물 수준에 이르게 하는 약물 전달 방법이다. 상기 수준은 통상 혈청 농도로 측정된다. 예를 들면, 40 mg의 독시사이클린이 24 시간 동안 제어된 방출에 의해 투여될 수 있다.

제어된 방출에 의해 테트라사이클린 화합물을 전달하는 방법에 대한 상세 기제는 PCT 출원 제 WO 02/083106 호에서 찾을 수 있다. 상기 언급한 출원은 전체가 본원에 참조로서 인용되었다.

테트라사이클린 화합물의 조합되거나 통합된 국소 및 전신 투여 또한 본 발명 하에 고려된다. 예를 들면, 비흡수성 비항균성 테트라사이클린 화합물은 국소적으로 투여될 수 있지만, 실질적인 흡수 및 효과적인 전신 분포가 가능한 테트라사이클린은 전신 투여될 수 있다.

테트라사이클린 화합물은 상기 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 적당한 테트라사이클린 화합물 및, 예를 들면 산으로부터 제조된 염을 가리킨다. 상기 염은 허용가능하게 비독성이고 허용가능한 약동학을 나타낸다. 그러한 염은 잘 알려진 절차에 의해 형성된다.

테트라사이클린 화합물의 염을 제조하는 데 적당한 산에는 무기산 및 유기산이 포함된다. 무기산의 일부 예로는 염산, 요오드산, 브롬산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산이 포함된다. 유기산의 일부 예로는 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 말산, 벤조산, 글라이콜산, 글루콘산, 글론산, 석신산, 아릴설폰산, 예컨대 p-톨루엔설폰산 등이 포함된다.

상기한 약학적 목적을 위해, 본 발명의 테트라사이클린 화합물은, 당업자가 이해하고 있는 것과 같이, 경우에 따라 적당한 약학적 담체 (운반체) 또는 부형제와 함께 약학적 제제로 제형화 될 수 있다. 본 명세서에서 약학적 담체는 당업자가 이해하는 바와 같은 운반체 또는 부형제와 동의어인 것으로 간주 된다. 담체의 예에는 전분, 우유, 설탕, 특정 종류의 점토, 젤라틴, 스테아르산 또는 그의 염, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 활석, 식물성 지방 또는 기름, 검 및 글라이콜이 포함된다.

테트라사이클린 제형물은 또한 안정화제, 계면활성제, 바람직하게는 비이온성 계면활성제, 및 경우에 따라 염 및/또는 완충화제 중 하나 이상을 포함할 수도 있다.

안정화제는 예를 들면 아미노산, 예컨대 글라이신; 또는 예컨대 수크로스, 테트라로스, 락토스 또는 텍스트란과 같은 올리고당일 수 있다. 대안적으로, 안정화제는 예컨대 만니톨과 같은 당 알코올; 또는 그의 조합일 수 있다. 바람직하게는 안정화제 또는 안정화제의 조합은 테트라사이클린 화합물 중량의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%를 구성한다.

계면활성제는 바람직하게는 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트이다. 적당한 계면활성제의 일부 예에는 Tween 20, Tween 80; 폴리에틸렌 글라이콜 또는 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글라이콜, 예컨대 약 0.001% (w/v) 내지 약 10% (w/v)의 플루로닉 F-68이 포함된다.

염 또는 완충화제는 임의의 염 또는 완충화제, 예를 들면 각각 염화나트륨, 또는 인산 나트륨/칼륨일 수 있다. 바람직하게는 상기 완충화제는 테트라사이클린 제형물의 pH를 약 5.5 내지 약 7.5의 범위로 유지시킨다. 염 및/또는 완충화제는 또한 포유동물에 투여하기에 적당한 수준의 삼투질 농도(osmolality)를 유지시키는 데 유용하다. 바람직하게는 염 또는 완충화제는 약 150 mM 내지 약 300 mM의 대략 등장 (isotonic) 농도로 존재한다.

테트라사이클린 제형물은 추가적으로 하나 이상의 통상적 첨가제를 함유할 수 있다. 그러한 첨가제의 일부 예에는 예컨대 글리세롤과 같은 가용화제; 예컨대 염화벤잘코늄 ("콰트(quart)"로 알려진 4차 암모늄 화합물의 혼합물), 벤질 알코올, 클로레톤 또는 클로로부탄올과 같은 향산화제; 또는 상기한 것과 같은 등장화제 또는 완충화제가 포함된다. 산화 또는 기타 손상에 대한 추가적 주의로서, 테트라사이클린 제형물은 불투과성 마개로 밀봉된 바이알 내에 질소 가스 하에 보관할 수 있다.

수성 현탁액이 경구 투여에 사용되는 경우, 유화제 및/또는 현탁제가 보통 첨가된다. 또한, 착색제, 감미제 및/또는 풍미제가 경구용 조성물에 첨가될 수 있다.

근육 내, 복강 내, 피하 및 정맥 내 투여와 같은 각종 투여 방식에 있어서는, 테트라사이클린 화합물의 멸균 용액이 바람직하게 채용되며, 상기 용액의 pH는 적당히 조정되고 완충 된다. 정맥 내 용도로는, 상기 제제가 등장성이 되도록 용질(들)의 총 농도가 조절될 수 있다.

국소 용도에 적당할 것으로 생각되는 담체 조성물에는 젤, 고약, 로션, 크림, 연고 등이 포함된다. 비항균성 테트라사이클린 화합물은 또한 피부에 직접 도포 될 수 있는 지지 기재 또는 매트릭스 등과 혼합될 수 있다.

습진을 앓을 수 있는 어떤 포유동물이나 본 발명에 따라 치료될 수 있다. 포유동물에는, 예를 들면 인간, 비비 원숭이 및 기타 영장류를 비롯하여 개와 고양이 같은 애완동물, 랫트 및 마우스와 같은 실험실 동물, 및 말, 양 및 소와 같은 가축이 포함된다.

따라서, 본 발명의 바람직한 실시형태인 것으로 현재 여겨지는 사항이 기재된바, 당업자는 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고도 기타 및 추가적 실시형태를 이룰 수 있으며, 본원에 기재된 청구범위의 진정한 범위 내에 해당하는 그러한 모든 추가적 변형에 및 변화예를 모두 포함하는 것으로 의도된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

습진의 치료가 필요한 포유동물에서 습진을 치료하는 방법으로서, 유효량의 비항균성 테트라사이클린 제형물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 방법.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린 제형물이 항균성 테트라사이클린을 항균효과 미달 투여량 (sub-antibacterial dose)으로 함유하는 것인 방법.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린 제형물이 비항균성 테트라사이클린을 함유하는 것인 방법.

청구항 5.

제 3 항에 있어서, 상기 항균성 테트라사이클린이 독시사이클린인 방법.

청구항 6.

제 3 항에 있어서, 상기 항균성 테트라사이클린이 미노사이클린인 방법.

청구항 7.

제 4 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-3인 방법.

청구항 8.

제 4 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-308인 방법.

청구항 9.

제 4 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-8인 방법.

청구항 10.

제 4 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-10인 방법.

청구항 11.

제 4 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-801인 방법.

청구항 12.

제 4 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-802인 방법.

청구항 13.

제 4 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-803인 방법.

청구항 14.

제 4 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-804인 방법.

청구항 15.

제 4 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-1002인 방법.

청구항 16.

제 1 항에 있어서, 상기 습진이 아토피성 습진인 방법.

청구항 17.

제 1 항에 있어서, 상기 습진이 접촉성 습진인 방법.

청구항 18.

제 1 항에 있어서, 상기 습진이 알레르기성 접촉성 습진인 방법.

청구항 19.

제 1 항에 있어서, 상기 습진이 지루성 습진인 방법.

청구항 20.

제 1 항에 있어서, 상기 습진이 화폐상 습진 (nummular eczema)인 방법.

청구항 21.

제 1 항에 있어서, 상기 습진이 신경피부염인 방법.

청구항 22.

제 1 항에 있어서, 상기 습진이 울체 피부염 (stasis dermatitis)인 방법.

청구항 23.

제 1 항에 있어서, 상기 습진이 발한장애성 습진 (dyshidrotic eczema)인 방법.

청구항 24.

여드름 비수반 습진 (non-acne-associated eczema)의 치료가 필요한 포유동물에서 여드름 비수반 습진을 치료하는 방법으로서, 상기 포유동물에게 유효량의 비항균성 테트라사이클린 제형물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 25.

제 24 항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 방법.

청구항 26.

제 24 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린 제형물이 항균성 테트라사이클린을 항균효과 미달 투여량 (sub-antibacterial dose)으로 함유하는 것인 방법.

청구항 27.

제 24 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린 제형물이 비항균성 테트라사이클린을 함유하는 것인 방법.

청구항 28.

제 26 항에 있어서, 상기 항균성 테트라사이클린이 독시사이클린인 방법.

청구항 29.

제 26 항에 있어서, 상기 항균성 테트라사이클린이 미노사이클린인 방법.

청구항 30.

제 27 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-3인 방법.

청구항 31.

제 27 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-308인 방법.

청구항 32.

제 27 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-8인 방법.

청구항 33.

제 27 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-10인 방법.

청구항 34.

제 27 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-801인 방법.

청구항 35.

제 27 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-802인 방법.

청구항 36.

제 27 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-803인 방법.

청구항 37.

제 27 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-804인 방법.

청구항 38.

제 27 항에 있어서, 상기 비항균성 테트라사이클린이 CMT-1002인 방법.

청구항 39.

제 24 항에 있어서, 상기 습진이 아토피성 습진인 방법.

청구항 40.

제 24 항에 있어서, 상기 습진이 접촉성 습진인 방법.

청구항 41.

제 24 항에 있어서, 상기 습진이 알레르기성 접촉성 습진인 방법.

청구항 42.

제 24 항에 있어서, 상기 습진이 지루성 습진인 방법.

청구항 43.

제 24 항에 있어서, 상기 습진이 화폐상 습진인 방법.

청구항 44.

제 24 항에 있어서, 상기 습진이 신경피부염인 방법.

청구항 45.

제 24 항에 있어서, 상기 습진이 울체 피부염인 방법.

청구항 46.

제 24 항에 있어서, 상기 습진이 발한장애성 습진인 방법.