(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월19일
(11) 등록번호 10-1474809
(24) 등록일자 2014년12월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 36/28* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7002803
(22) 출원일자(국제) 2007년07월20일
심사청구일자 2012년07월20일
(85) 번역문제출일자 2009년02월11일
(65) 공개번호 10-2009-0031617
(43) 공개일자 2009년03월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/073962
(87) 국제공개번호 WO 2008/011556
국제공개일자 2008년01월24일
(30) 우선권주장
60/807,846 2006년07월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP01236466 A1*
US20020187107 A1*
WO2004047813 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
이준 파마슈티컬스 코포레이션
미국 뉴욕 뉴욕 애브뉴 오브 디 아메리카 1230 록펠러 플라자 센터 7층 (우: 10020)
(72) 발명자
레빈, 윌리암, 즈브
이스라엘 93232 예루살렘 레쵸브 하간다 #4
사퍼, 아론, 제이.
이스라엘 99543 벳 쉬메시 시몬 스트리트 #47
로이, 즈비, 지.
미국 07410 뉴저지 페어 라운 린크레스트 애브뉴 4-50
(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 **필름 전달 린스**

(57) 요 약

본 발명은 삼부쿠스 니그라, 센텔라 아시아티카 또는 에키네시아 퍼퓨레중 하나 이상의 활성제(들)을 포함하는 허브 생활성제의 효과적인 양의 적절한 조성물; 항미생물적으로 효과적인 양의 4차 암모늄 계면활성제; 및 임의로 질환 감염된 조직을 코팅하고 추출물(들)을 고정하기에 효과적인 중합체 또는 중합체의 혼합물을 포함하는 린스를 질환 감염된 조직의 점막 또는 그 조직에 인접한 점막에 주기적으로 적용함을 포함하여 점막 또는 인접 조직의 적응증을 치료 또는 개선시키는 방법을 제공하고 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

경구 린스(oral rinse)로서:

삼부쿠스 니그라(*Sambucus nigra*) 추출물이 경구 린스 내 식물 추출물의 50 중량% 초과 90 중량% 이하, 및 센텔라 아시아티카(*Centella asiatica*)가 경구 린스 내 식물 추출물의 1 중량% 이상 45 중량% 미만인, 삼부쿠스 니그라, 센텔라 아시아티카 및 에키네시아 퍼퓨레(*Echinacea purpurea*) 식물 추출물의 항염증적 양(anti-inflammatory amount); 및

알킬이 C8 내지 C36이고, 계면활성제가 경구 린스의 0.01 중량% 내지 2 중량%의 함량으로 존재하는, 1-알킬피리디늄 염인 계면활성제의 항미생물적으로 효과적인 양(antimicrobially effective amount)을 포함하는, 경구 린스.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 린스의 10 중량% 내지 45 중량%의 양으로 가소제를 추가로 포함하는 경구 린스.

청구항 4

제 1항에 있어서, 점막 조직을 코팅하고 상기 추출물을 고정할 수 있는, 카르보폴, 카르복시메틸 셀룰로오즈 염, 히드록시프로필메틸셀룰로오즈, 히알루론산, 알기네이트 검, 키토산, 펙틴, 로커스트 빈 검, 잔탄검, 아카시아검, 가교된 상기 폴리머, 및 폴리에틸렌-폴리프로필렌 블록 코폴리머로 구성된 군으로부터 선택되는 중합체 또는 중합체의 혼합물을 추가로 포함하는 경구 린스.

청구항 5

제 3항에 있어서, 1-알킬피리디늄 염이 세틸피리디늄 염이고, 가소제가 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜인 경구 린스.

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1항, 제 3항 및 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 린스가 질환 감염된 조직의 점막 또는 그 조직에 인접한 점막에 주기적으로 적용하기 위한 린스인, 점막 또는 인접 조직의 적응증 치료 또는 개선에 사용하기 위한 경구 린스.

청구항 8

제 7항에 있어서, 린스가 삼부쿠스 니그라, 센텔라 아시아티카 또는 에키네시아 퍼퓨레중 하나 이상의 활성제를 포함하는 필름, 패치 또는 접착성 고형 제형과 조합하여 점막의 일부에 적용하기 위해 제조되는 경구 린스.

청구항 9

제 7항에 있어서, 적응증이 미생물 병변, 치주질환, 치은염, 아프타 궤양, 기계적인 외상, 열 외상, 경구 병변, 구강 건조, 편평태선의 발진 또는 점막염, 수포성유천포창, 보통천포창, 포진 피부염, 구각염, 재발성 헤르페스, 경구 점막의 그 밖의 미생물 발진, 화학치료 또는 방사선 치료 속발성 병변, 외상으로부터 유발된 병변, 전신질환 속발성 병변, 자가면역질환으로부터 유발되는 병변, 및 특발성 원인의 병변으로 이루어진 군으로부터 선택되는 경구 적응증을 포함하는 경구 린스.

청구항 10

제 7항에 있어서, 적응증이 치주질환, 또는 화학치료 또는 방사선 치료 속발성 병변을 포함하는 경구 린스.

청구항 11

제 7항에 있어서, 적응증이 치주질환을 포함하는 경구 린스.

청구항 12

제 7항에 있어서, 적응증이 치은염을 포함하는 경구 린스.

청구항 13

제 7항에 있어서, 적응증이 항문 또는 질 점막의 적응증을 포함하는 경구 린스.

청구항 14

제 5항에 있어서, 상기 린스가 질환 감염된 조직의 점막 또는 그 조직에 인접한 점막에 주기적으로 적용하기 위한 린스인, 점막 또는 인접 조직의 적응증 치료 또는 개선에 사용하기 위한 경구 린스.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2006년 7월 20일자 출원한 미국특허출원 제60/807,846호의 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 린스로서 적용되는 항-염증성 경구용 코팅에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0003] 특정의 허브 추출물은 임상적으로 구강의 특정 상태를 치료 및 개선시키는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. WO 02/094300호 및 PCT/US05/42348호 [2005년 11월 21일자 출원된 US 11/284,078호에 대응함]는 점막질환의 치료 및 개선을 위한 허브 추출물의 다양한 유용한 조합물, 및 추출물을 구강내의 이산 병변에 전달하기 위한 용량형을 기재하고 있다. 예를 들어, PCT/US05/42348호에 기재된 전달 형태에서, 상기 조합물은 80명의 시험 환자에서 첫 번째 30분 이내에 평균 50% 통증 감소를 달성시킨다. 동일한 시험에서, 평균 40%의 병변 감소가 4 시간 이내에 달성되었다.

[0004] 상기된 문헌에 기재된 전달 장치는 아주 효과적이며, 특히, 이산 병변에 아주 효과적이다. 그러나, 일부 경구 또는 다른 점막 질환의 경우에, 다수의 병변은 약물 전달 장치를 각각의 병변에 적용하는 것을 아무리 잘해도 좀 힘들게 한다. 또한, 그러한 병변은 약물 전달 장치를 병변에 전달하는 것을 특히 어렵거나 불가능하게 할 수 있는 위치에 있을 수 있다.

[0005] 본 발명은 구강의 연조직 표면에 또는 다른 점막 조질에 약물-전달 코팅을 제공하는 린스를 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0006] 발명의 요약

[0007] 본 발명은 삼부쿠스 니그라(Sambucus nigra), 센텔라 아시아티카(Centella asiatica) 또는 에키네시아 퍼퓨레(Echinacea purpurea)중 하나 이상의 활성제(들)을 포함하는 허브 생활성제의 효과적인 양의 적절한 조성물; 항미생물적으로 효과적인 양의 4차 암모늄 계면활성제; 및 임의로 질환 감염된 조직을 코팅하고 추출물(들)을 고정(entrap)하기에 효과적인 중합체 또는 중합체의 혼합물을 포함하는 린스(rinse)를 질환 감염된 조직의 점막 또는 그 조직에 인접한 점막에 주기적으로 적용함을 포함하여 점막 또는 인접 조직의 적응증(indication)을 치료 또는 개선시키는 방법을 제공한다. 일부 구체예에서, 그러한 방법은 삼부쿠스 니그라, 센텔라 아시아티카 또는 에키네시아 퍼퓨레중 하나 이상의 활성제(들)을 포함하는 허브 생활성제의 적절한 조성물을 포함한 필름, 패치(patch) 또는 접착성 고형 제형을 점막의 일부에 적용함을 포함할 수 있다. 그러한 방법은 화학치료 속발성 점막염을 치료 또는 개선시키는데 이용될 수 있다.

[0008] 본 발명은 추가로 삼부쿠스 니그라, 센텔라 아시아티카 또는 에키네시아 퍼퓨레중 하나 이상의 활성제(들)을 포함하는 허브 생활성제를 포함한 식물 추출물의 효과적인 양의 적절한 조성물; 항미생물적으로 효과적인 양의 4차 암모늄 계면활성제; 및 임의로 점막 조직을 코팅하고 추출물(들)을 고정(entrap)하기에 효과적인 중합체 또는 중합체의 혼합물을 포함하는 경점막 전달 린스를 제공한다.

[0009] 추가로, 본 발명은 점막 또는 인점 조직의 적응증을 치료하기 위한 키트로서, (i) 삼부쿠스 니그라, 센텔라 아시아티카 또는 에키네시아 퍼퓨레중 하나 이상의 활성제(들)을 포함하는 허브 생활성제의 효과적인 양의 적절한 조성물 및 (ii) 상기 조직을 코팅하고 추출물(들)을 고정하기에 효과적인 중합체 또는 중합체의 혼합물을 포함한 경점막 전달 린스; 및 삼부쿠스 니그라의 활성제(들)을 포함하는 허브 생활성제를 포함한 식물 추출물(들)의 적절한 조성물을 포함하는 필름, 패치 또는 접착성 고형 제형을 포함하는 키트를 제공한다.

[0010] 발명의 상세한 설명

[0011] **1. 식물 추출물**

[0012] 장치에 사용하기에 적절한 식물 추출 조성물은 삼부쿠스 니그라(Sambucus nigra: SN)의 추출물, 및/또는 알리움 사티붐(Allium sativum: AS), 칼렌둘라 오피키날리스(Calendula officinalis: CO), 카멜리아 시넨시스(Camellia Sinensis: CS), 센텔라 아시아티카((Centella asiatica: CA), 고투 콜라(Gotu Kola)로도 공지됨), 콤미포라 몰몰(Commiphora molmol: CM), 에키네시아 퍼퓨레(Echinacea purpurea: EP), 가울테리아 프로쿰벤스(Gaultheria procumbens: GP), 히페리쿰 페르포라툼(Hypericum perforatum: HP), 크라메리아 트리안드라(Krameria triandra: KT), 리구스티쿰 포르테리-오사(Ligusticum porterii-osha: LP), 마트리카리아 레쿠티타(Matricaria recutita), 멜리사 오피키날리스(Melissa officinalis), 살릭스 알바(Salix alba), 티무스 불가리스(Thymus vulgaris), 운카리아 토멘토사(Uncaria tomentosa), 우스니아 바르바타(Usnea barbata) 또는 백시니움 미르틸루스(Vaccinium myrtillus)의 식물 추출물을 포함할 수 있다. 추출 조성물은, 예를 들어, 다음 문장에서 열거되고 있는 하한 백분율(중량으로)중 하나로부터 90, 95, 96, 97, 98, 99 또는 100%까지의 양으로 삼부쿠스 니그라 추출물을 포함할 수 있다. 그러한 하한 백분율은 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 95%이다. 두 번째 또는 세 번째 추출물이 존재하는 경우, 예를 들어, 하기 문장에서 열거되고 있는 하한 백분율중 하나로부터 상한 백분율중 하나까지의 양으로 존재할 수 있다. 두 번째 또는 세번째 추출물에 대한 하한 백분율은 0.5, 1, 2, 5, 10 또는 20%이다. 상한 백분율은, 예를 들어, 1, 2, 5, 10, 20, 30, 40 또는 50%일 수 있다. 이들 범위 및 본원에 기재된 그 밖의 범위는 하나 또는 둘 모두의 한계점을 포함하거나 배제할 수 있다.

[0013] 용어 "추출물"은 본원에서 효과적인 양의 활성 성분을 함유하는 모든 어떠한 제제의 형태를 포함하는 것으로 사용된다. 따라서, 추출물은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 물, 지방 용매(예컨대, 올리브 오일), 및 알코올성 용매(예, 70%의 에탄올)를 포함한 다양한 상이한 추출 용매를 사용하는 냉 추출 기술에 의해서 생산될 수 있다. 냉 추출 기술은 전형적으로는 식물의 연질 부분, 예컨대, 잎 및 꽃에 적용되거나, 식물의 요구된 활성 성분이 열 변성인 경우에 적용된다. 대안적으로는, 고온 추출 기술은 용매가 실온 이상의 온도로 가열되는 경우에 이용될 수 있으며, 정확한 온도 값은 선택된 용매의 성질 및 추출 효율과 같은 인자에 좌우된다. 고온 추출 기술은 더욱 일반적으로는 식물의 더 견고하고 단단한 부분, 예컨대, 껍질, 목질 가지 및 큰 뿌리에 적용된다. 일부의 경우, 하나 이상의 용매중에서 및 상이한 온도에서의 순차적 추출이 수행되는 것이 요구된다. 식물 추출물을 생산하는 표준 과정(고온 추출, 냉 추출 및 그 밖의 기술을 포함함)이 문헌[Medicinal plants: a field guide to the medicinal plants of the Land of Israel (in Hebrew), author: N. Krispil, Har Gilo, Israel, 1986 and "Making plant medicine", author: R. Cech, pub. by Horizon Herbs, 2000]을 포함한 많은 문헌에기재되어 있다.

[0014] 중량 백분율로 나타낸 예시적인 추출 조성물은 다음과 같다:

조성물: 식물 추출물	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
SN	70	80	90	70	80	90						
AS	30	20	10									
CO				30	20	10						
CA							30	20	10			
CM										30	20	10

	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C22	C23	C24
SN	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
AS	20	20	20	20	20							
CO	10					20	20	20	20			
CA		10				10				20	20	20
CM			10				10			10		
EP				10				10			10	
GP					10				10			10

	C25	C26	C27	C28	C29	C30	C31	C32	C33	C34	C35	C36
SN	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
AS	10	10	10	10	10							
CO	10					10	10	10	10			
CA		10				10				10	10	10
CM			10				10			10		
EP				10				10			10	
GP					10				10			10

	C37	C38	C39	C40	C41	C42		C44	C45	C46	C47	C48
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CO		1	2	3	4	5						
CA								1	2	3	4	5

	C49	C50	C51	C52	C53	C54		C56	C57	C58	C59	C60
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
AS	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

	C61	C62	C63	C64	C65	C66						
SN	90	90	90	90	90	90						
AS	10	9	8	7	6	5						
GP		1	2	3	4	5						

[0015]

	C67	C68	C69	C70	C71	C72		C74	C75	C76	C77	C78
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CO	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CA		1	2	3	4	5						
CM								1	2	3	4	5

	C79	C80	C81	C82	C83	C84		C86	C87	C88	C89	C90
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CM	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
EP		1	2	3	4	5						
GP								1	2	3	4	5

	C91	C92	C93	C94	C95	C96		C98	C99	C 100	C 101	C 102
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
CA	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
CM		1	2	3	4	5						
EP								1	2	3	4	5

	C 103	C 104	C 105	C 106	C 107	C 108		C 110	C 111	C 112	C 113	C 114
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
GP		1	2	3	4	5						
HP								1	2	3	4	5

	C 115	C 116	C 117	C 118	C 119	C 120		C 122	C 123	C 124	C 125	C 126
SN	90	90	90	90	90	90		90	90	90	90	90
EP	10	9	8	7	6	5		9	8	7	6	5
KT		1	2	3	4	5						
LP								1	2	3	4	5

[0016]

[0017] 상기 양은 1 내지 2% 양의 경우 예시적인 유용한 양 ± 0.5%, 3 내지 5% 양의 경우 ±0.5 또는 1%, 6 내지 10% 양의 경우 ±0.5, 1 또는 2%, 70 내지 90% 양의 경우 ±1, 2, 3, 4 또는 5%를 제공한다(상기 백분율 범위는 전체 추출물 양의 중량비율이다).

[0018] 일부 구체예에서, 추출물(들)로부터의 고형물은 전형적으로는 하기 하한점중 하나로부터의 린스 또는 하기 상한점중 하나로부터의 린스에 대한 양에 기여한다. 하한점은 10, 15, 20, 25 및 30 중량%이다. 상한점은 15, 20, 25, 30, 35, 40 및 45중량%이다. 린스중의 고형물의 백분율은, 예를 들어, 약 30.0, 30.1, 30.2 등으로, 40.0까지 0.1씩 증가할 수 있다.

[0019] 일부 구체예에서, 허브 활성제는 하나 이상의 플라보노이드, 이소플라보노이드, 토코페롤, 폴리페놀, 또는 허브 추출물에서 종종 발견되는 유사한 작용제일 수 있다.

[0020] 플라보노이드는, 예를 들어, 플라보놀 또는 플라보놀롤[예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 루토시드: 루틴(퀘르시틴 3-0-루티노-시드: quercitin 3-0-rutino-side), 퀘르시트린(퀘르세틴 3-0-람노-시드), 이소퀘르시트린(퀘르세틴 3-0-글루코시드), 디오스민(디오스메틴 7.베타-루티노시드), 아스트라갈린(캠프페롤 3-0-글루코시드), 캠프페롤 3-0-루티노시드, 미리시트린(또는 미리세틴 3-0-람노시드), 로비닌(또는 캠프페롤 3-0-로비노시드 7-람노시드), 캡프페리트린(또는 캠프페롤 3,7-0-디람노시드), 노빌레틴, 탄제레틴]을 포함할 수 있다. 또한, 플라보노이드는, 예를 들어, 플라본[예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 로이폴린(rhoifolin)(또는 아피게닌 7-0-네오헤스페리도-시드: apigenin 7-0-neohesperido-side), 루테올린 7-0-글루코시드(luteolin 7-0-glucoside), 스쿠텔라린(scutellarin)(또는 스쿠텔라레인 5-0-글루코시드), 펙톨리나린(pectolinarin)(또는 펙톨리나리게닌 7-0-루토시드), 갈루테올린(또는 루테올린 5-0-글루쿠시드), 아카시인(acaciin)(또는 아카세틴 7-0-람노글루코시드)]를 포함할 수 있다. 또한, 플라보노이드는, 예를 들어, 플라바논[예컨대, 이로 한정되는 것은 아니지만, 리퀴리틴(또는 리퀴리딘 4'-0-글루코시드), 나린긴(naringin)(또는 나린게닌 7-0-네오헤스페리도-시드), 헤스페리딘(또는 헤스페레틴 7-0-루트-이노시드), 에리오딕틴(eriodictin)(또는 에리딕티올 7-0-람노시드)]를 포함할 수 있다.

[0021] 이소플라보노이드는, 예를 들어, 포르모노네틴 7-0-글루코시드(또는 오노닌), 아프로모신 7-0-글루코시드(또는

위스틴: wistin), 게니스테인(genistein)(또는 게니스테인 7-O-글루코시드), 다이드진(daidzin), 글리시틴, 게니스테인 6-O-말로닐글루코시드, 다이드제인 6-O-말로닐글루코시드, 게니스테인 6-O-아세틸-글루코시드, 이리딘(또는 이리게닌 7-O-글루코시드), 이리솔론, 텍토리딘(또는 텍토리게닌 7-O-글루코시드) 또는 쉐카닌(shekanin)을 포함할 수 있다.

[0022] 이들 특이적 생활성 작용제중 어느 하나가 린스에 포함되는 경우, 상기된 추출물중의 하나에서 발견된 양에 상응하는 양으로 사용될 수 있다.

[0023] **2. 폴리머**

[0024] 본 발명의 린스는, 특정의 구체예에서, 점막 조직상에서 필름을 형성하며 허브 추출물의 일정량을 고정하도록 선택된 폴리머를 함유한다. 적절한 점막 조직을 코팅하는 어떠한 폴리머가 사용될 수 있다. 일부 예시적인 예는 가교된 폴리아크릴산-부분-함유 폴리머(이는 에스테르화될 수 있다)(예, 카르보폴™(Carbopol™)), 카르복시메틸 셀룰로오즈 염(예, Na-CMC), 히드록시프로필메틸셀룰로오즈(메토셀™(Methocel™), 히알루론산, 알기네이트 검, 키토산, 펙틴, 로커스트 빈 검(locust bean gum), 잔탄검, 아카시아검, 및 가교된 상기 폴리머 등을 포함한다. 폴리머는 수-팽윤성 또는 수분산성일 수 있다. 미국특허 제4,615,697호에 기재된 바와 같은 그 밖의 폴리음이온 폴리머가 사용될 수 있다. 또한 폴리양이온 폴리머(예컨대, 키토산)가 사용될 수 있다.

[0025] 폴리머는 폴리에틸렌/폴리프로필렌 블록 코폴리머(폴록사머)를 포함하거나 이로 구성될 수 있다. 적절하게 선택된 그러한 폴리머 및 적절한 양에서의 그러한 폴리머는 하기된 열 어닐링을 제공할 수 있다.

[0026] 구체예에 따라서, 린스와 함께 형성된 필름이 일정 범위 백분율의 허브 추출물을 린스에 고정시킬 수 있다. 따라서, 린스의 액체 부분(즉, 비-코팅된 부분)이 약물을 린스 동안 및 가능하게는 그 후의 일정 기간 동안 전달할 수 있으며, 코팅된 부분은 장기간 전달을 제공할 수 있다. 감염된 부위에 또는 그 근처에의 약물의 국소화는 지속된 투여 전달 기간 동안의 양에서의 어떠한 감소를 보충한다.

[0027] **a. 점막 접착제**

[0028] 특정의 구체예에서, 폴리머(들), 상대적인 양 및 농도는 점막 접착제인 필름을 제공하도록 선택된다. 본원에서 사용된 용어 "점막 접착제"는 생체내 및/또는 시험관내에서 점막 조직 표면에 접착되는 물질이다. 그러한 접착제는 용량형을 점막상으로 접착 방식으로 국소화시킬 것이며, 특정의 구체예에서는, 점막으로부터 점막 접착 물질을 분리하는데 약 50 dyne/cm^2 이상의 적용력을 필요로 할 것이다.

[0029] 특정의 구체예에서, 적절하게 선택된 폴리머 조성물은 치아에 덜 접착성이다.

[0030] 가교된 폴리아크릴산-부분-함유 폴리머 및/또는 폴리사카라이드 검(예, 키토산)이 사용되어 그러한 점막 접착을 달성할 수 있다.

[0031] **b. 열 어닐링 폴리머**

[0032] 특정의 구체예에서, 폴리머는 35℃에 달하는 온도에서 가역적 겔이지만 약 25℃ 미만의 온도에서는 수분산성인 폴리머를 포함한다. 따라서, 더 많은 액체 린스가 적용될 수 있음에 따라서, 점막 표면에서의 필름-형성이 증가될 수 있으며, 겔-형성은 조직의 더 따뜻한 표면에서 또는 그 근처에서 두드러지게 된다.

[0033] 그러한 열 어닐링은 예를 들어, 폴리에틸렌/폴리프로필렌 블록 코폴리머, 예컨대, 폴리에틸렌-폴리프로필렌-폴리에틸렌 트리블록 코폴리머에 의해서 제공된다. 그러한 예는 BASF로부터 구입할 수 있는 폴록사머(즉, 플루로닉™(Pluronic™) 폴리머, 예컨대, 폴리머 성분(전체 또는 그 일부로서)에 제공된 폴록사머 407, 338, 237, 및 188 등을 포함할 수 있다.

[0034] **3. 린스**

[0035] 특정의 구체예에서, 린스는 삼부쿠스 니그라, 센텔라 아시아티카 또는 에키네시아 퍼퓨레중 하나 이상의 활성제(들)을 포함하는 허브 생활성제의 효과적 양의 적절한 조성물, 및 표면 활성인 항미생물 효과적 양의 4차 암모늄 화합물을 포함한다.

[0036] **4. 항미생물제**

[0037] 특정의 구체예에서, 린스는 하나 이상의 치은염-관련 미생물의 성장을 감소시키기에 효과적인 양으로 항미생물제를 포함한다. 항미생물제는 표면 활성 4차 암모늄 화합물, 클로로헥시딘, 아연 염(들)(예, 클로라이드), 플루오라이드 염(들)(예, Na/Sn 플루오라이드), 트리클로산(triclosan), 벤지드아민, 클로로부탄올, 클로로티몰

(chlorothymol), 티몰, 메틸 살리실레이트, 멘톨, 알킬 설페이트 염(들)(예, 나트륨 라루릴 설페이트), 및 과산화물(예, 과산화수소) 등일 수 있다.

[0038] 특정의 구체예에서, 린스는 표면활성이 있는 항미생물적으로 효과적인 양의 4 차 암모늄 화합물을 포함한다. 그러한 항미생물 계면활성제는, 예를 들어, 1-알킬피리미디늄 염을 포함하며, 여기서, 상기 1-알킬피리미디늄 염중의 알킬은 C8-C36(또는 C8-C20, 또는 C10-C20)이며, 탄소고리원은 두 개까지의 C1-C7 알킬기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 린스는 세틸피리미디늄 클로라이드를 포함할 수 있다.

[0039] 일부 구체예에서, 4차 암모늄 화합물(들)은 전형적으로는 하기 하한점중 하나 또는 하기 상한점중 하나로부터 린스에 대한 양에 기여한다. 하한점은 0.01, 0.02, 0.03, 0.04 및 0.05 중량%이다. 상한점은 5, 4, 3, 2, 1, 0.9, 0.8, 0.7, 0.6, 0.5, 0.25, 0.15, 0.14, 0.13, 0.12, 0.11, 0.10, 0.09 및 0.08중량%이다.

[0040] **5. 침투제**

[0041] 가소제, 침투 향상제, 향미제, 보존제, 착색제, 및 계면활성제 등이 린스에 포함될 수 있다. 가소제는 일반적으로, 느낌, 연성, 필름의 가요성을 변화시킬 것이다. 침투 향상제는, 일부의 경우, 가소제로서 작용할 수 있다. 가소제의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 및 지방산 에스테르(예컨대, 글리세롤 올레이트) 등을 포함한다. 침투 향상제의 예는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 지방산 에스테르, 지방 알코올 에테르, PEG-[C10-C30]알킬, N-라우로일 사크로신(sacrosine), 소르비탄 모노라우레이트, 스테아릴 메타크릴레이트, N-도데실아자시클로헵탄-2-온, N-도데실-2-피롤리디논, N-도데실-2-피페리디논, 2-(1-노닐)-1,3-디옥솔란, N-(2-메톡시메틸)도데실아민, N-도데실에탄올아민, N-도데실-N-(2-메톡시메틸)아세트아미드, 1-N-도데실-2-피롤리돈-5-카르복실산, 2-펜틸-2-옥소-피롤리딘아세트산, 2-도데실-2-옥소-1-피롤리딘아세트산, 2-도데실-2-옥소-1-피롤리딘아세트산, 및 1-아자시클로헵탄-2-온-도데실아세트산 등을 포함한다.

[0042] 일부 구체예에서, 가소제는 하기 하한점중 하나 또는 하기 상한점중 하나로부터의 린스에 대한 양에 기여한다. 하한점은 10, 15, 20, 25 및 30중량%이다. 상한점은 15, 20, 25, 30, 35, 40 및 45중량%이다. 린스중의 가소제의 백분율은, 예를 들어, 약 30.0, 30.1, 30.2 등으로, 40.0까지 0.1씩 증가하는 양이다.

[0043] **6. 무-알코올 린스**

[0044] 특정의 구체예에서, 린스는 항미생물적으로 효과적인 양으로 프로필 또는 에틸 알코올을 함유하지 않는다.

[0045] **7. 예시적인 적응증; 치료 파라미터**

[0046] 본 발명의 방법 및 장치에 의해서 치료되는 적응증은, 식물 추출물 및/또는 상기된 항미생물제로 치료 가능한, 점막 조직 또는 점막 조직에 충분히 인접한 조직의 어떠한 적응증을 포함한다. 예를 들어, 경구 적응증 및 미생물 적응증(예컨대, 미생물 병변)이 본 발명의 방법 및 장치에 의해서 치료될 수 있다.

[0047] 본 발명에 의한 치료에 적합한 경구 적응증(indication)은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 치주질환(periodontal disease), 치은염(gingivitis), 아프타 궤양(aphthous ulceration)(예, 캔커 쏘어(canker sore), 재발아프타구내염(recurrent aphthous stomatitis), 재발궤양성구내염(recurrent ulcerative stomatitis)), 기계적인 외상(mechanical trauma), 열 외상(thermal trauma), 경구 병변(oral lesion), 구강 건조(dry mouth)(입안마름증(xerostomia)), 편평태선의 발진(eruptions of lichen planus) 또는 점막염(mucositis), 수포성유천포창(bullous pemphigoid), 보통천포창(pemphigus vulgaris), 포진 피부염(dermatitis herpetiformis) 또는 구각 구순염(angular chelitis), 재발성 헤르페스(recurrent herpes), 경구 점막의 그 밖의 미생물(바이러스 포함) 발진, 화학치료 또는 방사선 치료 속발성 병변(상기된 병변, 예컨대, 점막염 포함), 외상으로부터 유발된 병변(화학 또는 그 밖의 화상을 포함), 전신질환 속발성 병변, 자가면역질환으로부터 유발되는 병변, 또는 특발성 원인의 병변 등을 포함한다. 린스의 허브 성분은 전형적으로는 염증을 감소시키도록 선택된 성분을 포함한다. 특정의 구체예에서, 허브 성분은 점막에서 또는 그 근처에서 나타나는 매트릭스 메탈로프로테아제(들)을 감소시키고/거나, 점막에서 또는 그 근처에서 나타나는 시토카인(들)을 감소시키기에 효과적이다.

[0048] 화학치료 또는 방사선 치료에 대한 속발성 점막염의 경우에, 린스는, 일차 화학치료 후에, 그러나, 점막염의 증상이 나타나기 전에, 투여될 수 있다.

[0049] 많은 구체예에서, 치료되는 조직은 구강내에 있다. 다른 구체예에서, 치료 조직은 다른 점막 조직, 예컨대, 비내, 항문, 및 질 등에 또는 그에 인접한 조직이다.

[0050] **8. 린스와 함께 사용을 위한 고형 용량형**

[0051] 특정의 구체예에서, 린스는 또 다른 투여 형태, 예컨대, 필름, 패치 또는 점막 접착성 고형 용량형과 함께 투여된다. 이러한 용량형은 린스의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 적용될 수 있다. 고형 용량형은 더욱 심각하게 감염된 조직 또는 더욱 기계적 접근성의 조직에 약물을 전달하는 것을 도울 수 있으며, 린스는 약물을 어느 곳이든 전달한다. 고형 용량형중의 약물은 린스중의 약물과 동일하거나 상이할 수 있다. 그러나, 상기된 허브 추출물 및 추출 혼합물이 일반적으로 사용된다. 유사하게 4차 아민 계면활성제가 일반적으로 사용된다. 예를 들어, WO02/094300호 및 PCT/US05/42348호에 기재된 용량형이 사용될 수 있다. 또한, 2007년 6월 20일자 출원되고 발명의 명칭이 "항염증성 가용성 필름(Anti-Inflammatory Dissolvable Film)"인 미국특허출원 11/765,587호에 기재된 필름이 사용될 수 있다.

[0052] **9. 항염증제**

[0053] 특정의 구체예에서, 린스는 추가로, 항염증제(들), 예컨대, 스테로이드성 또는 비스테로이드성 항염증제를 포함한다. 스테로이드성 항염증제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 코르티코스테로이드, 예컨대, 히드로코르티손, 히드록실트리암시놀론, 알파-메틸 덱사메타손, 덱사메타손-포스페이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 클로베타솔 발레레이트, 데소니드(desonide), 데속시메타손, 데속시코르티코스테론 아세테이트, 덱사메타손, 디클로리손, 디플루라손 디아세테이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루클로롤론 아세토니드, 플루드로코르티손, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루코르틴 부틸에스테르, 플루코르톨론, 플루프레드니덴 (플루프레드닐리덴) 아세테이트, 플루란드레놀론(flurandrenolone), 할시노니드(halcinonide), 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토니드, 코르티손, 코르토독손(cortodoxone), 플루세토니드, 플루드로코르티손, 디플루오로손 디아세테이트, 플루라드레놀론, 플루드로코르티손, 디플루로손 디아세테이트(diflurosone diacetate), 플루라드레놀론 아세토니드, 메드리손(medrysone), 암시나펠(amcinafel), 암시나피드, 베타메타손 및 이의 에스테르의 밸런스, 클로로프레드니손, 클로르프레드니손 아세테이트, 클로코르텔론(clocortelone), 클레스시놀론(clescinolone), 디클로리손, 디플루르프레드네이트(diflurprednate), 플루클로로니드, 플루니솔리드, 플루오로메탈론, 플루페롤론(fluperolone), 플루프레드니솔론, 하이드로코르티손 발레레이트, 하이드로코르티손 시클로펜틸프로피오네이트, 하이드로코르타메이트, 메프레드니손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0054] 조성물에 유용한 다른 항염증제는 비스테로이드성 항염증제를 포함한다. 본 그룹에 포함되는 다양한 화합물이 본 기술분야의 전문가에게는 공지되어 있다. 비스테로이드성 항염증제의 화학적 구조, 합성법, 부작용 등에 대한 상세한 설명을 위해서, 문헌[Anti-inflammatory and Anti-Rheumatic Drugs, K. D. Rainsford, Vol. I-III, CRC Press, Boca Raton, (1985), and Anti-inflammatory Agents, Chemistry and Pharmacology 1, R. A. Scherrer, et al., Academic Press, New York (1974)]을 포함한 표준 텍스트가 참조될 수 있다.

[0055] 본 조성물 발명에 유용한 특정의 비스테로이드성 항염증제는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 1) 옥시캄(oxicam), 예컨대, 피록시캄, 이속시캄, 테녹시캄, 수독시캄, 및 CP-14,304; 2) 살리실레이트, 예컨대, 아스피린, 디살시드(disalcid), 베노릴레이트(benorylate), 트릴리세이트(trilisate), 사파프린(safapryn), 솔프린(solprin), 디플루니살(diflunisal), 및 펜도살(fendosal); 3) 아세트산 유도체, 예컨대, 디클로페낙, 펜클로페낙, 인도메타신, 설린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 이속세팍(isoxepac), 푸로페낙(furofenac), 티오피낙(tiopinac), 지도메타신, 아세마타신, 펜티아작, 조메피락(zomepirac), 클린다낙(clindanac), 옥세피낙(oxepinac), 펠비낙(felbinac), 및 케토롤락(ketorolac); 4) 페나메이트, 예컨대, 메페나믹(mefenamic), 메클로페나믹(meclofenamic), 플루페나믹(flufenamic), 니플루믹(niflumic), 및 톨페나믹산(tolfenamic acid); 5) 프로피온산 유도체, 예컨대, 이부프로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 페노프로펜(fenoprofen), 펜부펜(fenbufen), 인도프로프펜(indopropfen), 피르프로펜(pirprofen), 카르프로펜(carprofen), 옥사프로진(oxaprozin), 프라노프로펜(pranoprofen), 미로프로펜(miroprofen), 티옥사프로펜(tioxaprofen), 수프로펜(suprofen), 알미노프로펜(alminoprofen), 및 티아프로페닉(tiaprofenic); 6) 피라졸, 예컨대, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 페프라존, 아자프로파존, 및 트리메타존; 및 상기 항염증제의 혼합물을 포함한다.

[0056] 이들 스테로이드성 및/또는 비-스테로이드성 항염증제의 혼합물, 및 이들 작용제의 약리학적으로 허용되는 염 및 에스테르가 사용될 수 있다. 예를 들어, 에토페나메이트(etofenamate), 플루페남산 유도체가 국소적용에 특히 유용하다.

[0057] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시하고 있지만, 어떠한 경우든 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 구성되는

것은 아니다.

[0058] **정의**

[0059] 본원에서의 목적상 하기 용어가 이하 기재된 각각의 의미를 지닌다.

[0060] **● 효과적인 양**

[0061] 본 발명의 적응증을 치료하기 위한, 약제학적 화합물의 효과적인 양은 임상의에 의해서 인지될 수 있을 것이며, 치료하고자 하는 질환 또는 피하고자 하거나 치료하고자 하는 상태의 하나 이상의 증상을 치료, 완화, 경감, 개선, 제거 또는 예방하거나, 달리 질환 또는 상태의 병인에서의 임상적으로 인식 가능한 양호한 변화를 생성시키기에 유효한 양을 포함한다. 따라서, 효과적인 양은, 예를 들어, 경구 병변, 궤양, 출혈, 자극, 종창, 또는 홍반 등의 중증도 또는 기간을 감소시키는 양일 수 있다.

[0062] **● 미생물 감염증**

[0063] 미생물 감염증은, 이로 한정되는 것은 아니지만, 박테리아, 마이코박테리아, 진균 및 바이러스 감염증을 포함한다.

[0064] **● 치료**

[0065] "치료"는 질환, 장애 또는 병태를 퇴치시키기 위한 환자의 관리 및 보호를 의미한다. 상기 용어는 질환, 장애 또는 병태의 진행을 지연시키고/거나, 증상 및 합병증을 완화, 개선 또는 겸감시키고/거나, 질환, 장애 또는 병태를 회복 또는 제거함을 포함하는 것이다. 치료되는 동물은 포유동물, 특히 사람일 수 있다.

[0066] 이로 한정되는 것은 아니지만, 본 명세서에서 인용된 특허 및 특허출원을 포함한 공개문헌 및 참조문헌 각각은 완전히 기재된 것으로 본원에서 참조로 통합되는 것으로 명시되고 있듯이 본원에서 그 전체 내용이 참조로 통합되고 있는 것이다. 본원에서 우선권을 주장하고 있는 어떠한 특허출원도 또한 공개문헌 및 참조문헌에 대한 상기된 방식으로 본원에서 참조로 통합되고 있다.

[0067] 본 발명은 바람직한 구체예로 강조하여 기재하고 있지만, 본 기술분야의 전문가라면, 바람직한 장치 및 방법에서의 변화가 있을 수 있고, 본 발명이 본원에 특정적으로 기재된 바와 달리 수행될 수 있음을 의도하고 있다는 것이 자명할 것이다. 따라서, 본 발명은 이하 기재된 청구범위에 의해서 정의된 발명의 사상 및 범위내에 포함하는 모든 변화를 포함한다.