

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. (45) 공고일자 2006년09월18일
A61K 31/573 (2006.01) (11) 등록번호 10-0623534
(24) 등록일자 2006년09월06일

(21) 출원번호 10-2001-7016610 (65) 공개번호 10-2002-0038595
(22) 출원일자 2001년12월24일 (43) 공개일자 2002년05월23일
번역문 제출일자 2001년12월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/022313 (87) 국제공개번호 WO 2001/00139
국제출원일자 1999년09월28일 국제공개일자 2001년01월04일

(81) 지정국
국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 쿠바, 미국, 코스타리카, 도미니카, 탄자니아,

AP ARIPO특허 : 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨, 가나,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 60/140,756 1999년06월25일 미국(US)

(73) 특허권자 더럼 과마슈티칼즈 리미티드
미국 27713-2280 노쓰 캐롤라이나주 더럼 사우쓰 엘스톤 에비뉴 4364 웨스트파크 코퍼레이션 센터 200

(72) 발명자 바이다이나나탄, 라자람
미국92672캘리포니아주산클레멘테산타클라라44

보, 풍, 엠.
미국92620캘리포니아주이르빈어포마투스애비뉴20

만닝, 조지, 엔.
미국94038캘리포니아주모스비치산루카스애비뉴111

앨런,제오프레이
미국23226버지니아주리치몬드캐리스트리트로드5408

헬미,아테프,에이.
미국92804캘리포니아주아나해임더블유런온플레이스2572

(74) 대리인 주성민
 김영

심사관 : 이미정

(54) 피부 침투제를 포함하는 국소용 제제 및 그의 용도

요약

본 명세서에서는 코르티코스테로이드와 같은 제약 활성제, 디올, 세틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 라우로카프람, 스테아릴 알콜, 라우릴황산나트륨 및 물을 포함하는 국소용 제약 조성물을 개시한다. 상기 조성물의 제조 방법 및 상기 조성물을 사용한 염증성 피부 질환의 치료 방법을 개시한다.

색인어

피부 침투제, 제약 활성제, 라우로카프람, 디올, 프로필렌 글리콜, 국소용 제약 조성물, 염증성 피부 질환, 코르티코스테로이드

명세서

기술분야

본 발명은 제약 활성제, 라우로카프람 및 1종 이상의 디올, 특히 프로필렌 글리콜을 포함하는 국소용 제약 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 국소용 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

많은 특허들이 피부를 침투하는 생리 활성제의 침투성을 개선시키는 화합물을 개시하고 있다. 미국 특허 제4,122,170호, 동 제4,316,893호, 동 제4,444,762호, 동 제4,886,783호 및 동 제5,834,010호를 참조한다.

미국 특허 제4,552,872호는 제약 활성 코르티코스테로이드와 함께 올레산과 같이 세포-외피를 상하게 하는 화합물 및 C₃-C₄ 디올을 함유하는 침투 개선 비히클을 포함하는 국소용 제약 조성물을 개시하고 있다. 그러나, 상기 비히클에는 실질적으로 포화 직쇄 C₁₆-C₂₀ 알콜 및 C₄-C₂₀ 모노- 또는 디카르복실산이 없다.

미국 특허 제4,557,934호는 특정 C₃-C₄ 디올과 함께 제약 활성제, 침투 개선제 1-도데실아자시클로헥탄-2-온(라우로카프람)을 함유하는 국소 제약 조성물을 개시하고 있다. 바람직한 디올은 프로필렌 글리콜이다. 바람직한 제약 활성제로는 트리암시놀론 아세토니드, 비타민, 항진균제, 혈액 칼슘 조절제 등과 같은 코르티코스테로이드를 들 수 있다.

또한, 미국 특허 제4,552,872호 및 동 제4,557,934호는 특정 직쇄 포화 C₁₆-C₂₀ 정상 지방 알콜이 디올 제제, 특히 프로필렌 글리콜 제제 중의 제약 활성제의 침투를 방해할 수 있고, 이러한 방해가 매우 클 경우, 상기 지방 알콜을 피해야 한다는 것을 교시하고 있다. 특히, 상기 특허들은 세틸(C₁₆) 및 스테아릴(C₁₈) n-알콜이 제제의 침투성 개선을 상당히 방해할 수 있음을 교시하고 있다. 바람직한 실시양태에 있어서, 조성물들에는 실질적으로 상기 화합물들이 없으며, 바람직하게는

세틸 또는 스테아릴 알콜을 0.5% 미만 포함한다. 미국 특허 제4,557,934호의 실시예 9는 3 중량%의 농도로 세틸 알콜을 첨가할 때 프로필렌 글리콜 비히클로부터 제약 활성제 트리암시놀론 아세토니드의 피부 침투율이 39% 감소함을 나타낸다.

놀랍게도, 본 발명에 이르러 코르티코스테로이드, 세틸 알콜, 스테아릴 알콜, 라우로카프람 및 디올, 바람직하게는 프로필렌 글리콜과 같은 제약 활성제를 상당량 포함하는 국소용 제제가 외피 질환을 치료하는 데 매우 효과적임을 알게 되었다.

<발명의 요약>

본 발명은

- (a) 안전하고 제약상 유효한 양의 제약 활성제,
- (b) 1,2-프로판디올, 1,2-부탄디올, 1,3-부탄디올, 2,3-부탄디올 및 그의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 디올 약 15 내지 97 중량%,
- (c) 세틸 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,
- (d) 글리세릴 모노스테아레이트 약 0.1 내지 25 중량%,
- (e) 라우로카프람 약 0.9 내지 5.0 중량%,
- (f) 스테아릴 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,
- (g) 라우릴황산나트륨 약 0.01 내지 1.0 중량% 및
- (h) 물

을 포함하는 국소 투여용 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은

- (a) 1,2-프로판디올, 1,2-부탄디올, 2,3-부탄디올 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 디올 및 라우릴황산나트륨이 적어도 용해되어 수성상 혼합물 파트 A를 얻을 때까지 약 70 내지 80 °C에서 물, 디올 및 라우릴황산나트륨을 혼합하는 단계,
- (b) 적어도 제약 활성제가 용해되어 제약 활성제/라우로카프람 예비혼합물 파트 B가 될 때까지 약 70 내지 80 °C에서 라우로카프람 및 제약 활성제를 혼합하는 단계,
- (c) 적어도 상기 혼합물이 용융될 때까지 약 70 내지 80 °C에서 글리세릴 모노스테아레이트, 세틸 알콜 및 스테아릴 알콜을 혼합하는 단계,
- (d) 상기 용융된 혼합물과 상기 제약 활성제/라우로카프람 예비 혼합물 파트 B를 약 70 내지 80 °C에서 혼합하고, 적어도 완전히 블렌딩되어 오일(비수성)상 혼합물 파트 C를 얻을 때까지 혼합하는 단계,
- (e) 수성상 혼합물 파트 A 및 오일(비수성)상 혼합물 파트 C의 혼합물을 약 70 내지 80 °C에서 유화시키는 단계,
- (f) 실온으로 냉각시키는 단계

를 포함하는 국소용 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

제약 활성제는 제약 활성제의 용해도에 따라서 단계 (a)의 수성상 또는 단계 (d)의 오일(비수성)상에 첨가될 수 있다.

또한, 본 발명은 본 발명의 방법으로 얻을 수 있는 제약 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 본 발명의 제약 조성물을 유효량으로 이 염증성 피부 질환의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하고, 조성물 중 제약 활성제가 항염증제, 바람직하게는 코르티코스테로이드, 보다 바람직하게는 트리암시놀론, 가장 바람직하게는 트리암시놀론 아세토니드인 상기 동물의 염증성 피부 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 부분적으로 코르티코스테로이드와 같은 제약 활성제, 및 세틸 알콜 상당량 및 스테아릴 알콜 상당량을 함유하는 국소용 제약 조성물이 예를 들어, 외피 질환을 치료하는 데 아주 효과적인 국소용 치료제라는 발견에 관한 것이다. 제약 활성제로서 0.05% 트리암시놀론 아세토니드를 포함하는 본 발명의 제약 조성물은 강력하게 혈관수축을 유도하고, 코르티코스테로이드-반응성 피부병에 대한 염증성 및 소양성 증상의 경감을 제공한다는 것을 알게 되었다. 본 발명은 제약 활성제의 요구치의 감소로 인하여 실질적인 비용을 절감시키고, 약리 효과의 빠른 확산, 안정성, 비자극성을 제공한다. 또한, 보존제가 필요하지 않으며, 본 발명의 조성물들은 만족스러운 화장용 및 미용 특성도 가진다.

발명의 상세한 설명

본 발명은

- (a) 안전하고 제약상 유효한 양의 제약 활성제,
- (b) 1,2-프로판디올, 1,2-부탄디올, 1,3-부탄디올, 2,3-부탄디올 및 그의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 디올 약 15 내지 97 중량%,
- (c) 세틸 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,
- (d) 글리세릴 모노스테아레이트 약 0.1 내지 25 중량%,
- (e) 라우로카프람 약 0.9 내지 5.0 중량%,
- (f) 스테아릴 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,
- (g) 라우릴황산나트륨 약 0.01 내지 1.0 중량% 및
- (h) 물

을 포함하는 국소 투여용 제약 조성물에 관한 것이다.

바람직한 디올은 1,2-프로판디올, 즉 프로필렌 글리콜이다. 글리세릴 모노스테아레이트의 바람직한 공급원은 반 딕 앤드 컴파니사(Van Dyk & Co., Inc.)로부터 입수가 가능한 약전에 수재되지 않은(non-compendial) 유화제인 세라신트(CERASYNT)(등록상표) SD이지만, 글리세롤 모노스테아레이트의 다른 자가 유화 제품도 사용할 수 있다.

본 발명에 유용한 제약 활성제의 예로는 히드록시트리암시놀론, 알파 메틸 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 베타메타손, 베타클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 벤조에이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 발레레이트, 클로베타솔 발레레이트, 클로베타솔 프로피오네이트, 데소니드, 데스옥시메타손, 텍사메타손, 디플루오로손 디아세테이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루클로론 아세토니드, 플루메타손 피발레이트, 플루시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루코르틴 부틸에스테르, 플루코르톨론, 플루프레드니딘(플루프레드닐리덴)아세테이트, 플루란드레놀론, 할시노니드, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 부티레이트, 히드로코르티손 발레레이트, 11-데스옥시코르티솔, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 디아세테이트, 트리암시놀론 헥사아세토니드, 코르티손, 코르토독손, 플루세토니드, 플루드로코르티손, 디플루오로손 디아세테이트, 플루라드레놀론 아세토니드, 메드리손, 암시나펠, 암시나피드, 베타메타손 및 그의 에스테르의 균등물, 클로로프레드니손, 클로코르텔론, 클로코르텔론 피발레이트, 클레스시놀론, 디클로리손, 디플루프레드네이트, 플루클로로니드, 플루니솔리드, 플루오로메탈론, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 히드로코르티손, 메프레드니손, 파라메타손, 파라메타손 아세테이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 테부테이트, 프레드니손, 베타클로메타손 디프로피오네이트, 알클로메타손 디프로피오네이트 및 모메타손 푸로에이트와 같은 코르티코스테로이드이나 이에 제한되지 않는다.

다른 제약 활성제로는 항균제, 항바이러스제, 항생제, 구충제, 항염증제, 히스타민 H₂-수용체 작용제 및 길항제, 호르몬, 비타민, 종양제, 면역-반응제, 항혈전제, 술폰, 태양광선 차단제, 국소 마취제, 근육 이완제, 진해약, 혈액 조절제, 항응고제, 지혈제, 진정제, 진통제, 아드레날린성약, 진경약, 골-활성제, 프로스타글란딘, 항정신병약, 식욕억제제, 콜린성 약물, 항콜린제 및 술폰아미드와 같이 피부 표면 및(또는) 피부의 피하층에 제약 효과를 갖는 합성 및 천연 약제를 들 수 있다. 또한, "제약 활성제"라는 어구는 관절염, 갑상선 질환, 고혈압, 심장 질환, 우울증, 고지질혈증, 궤양, 말라리아, 암 및 불안증을 치료하는 데 사용되는 제약을 포함한다.

또한, 제약 활성제, 특히 상기 코르티코스테로이드 중 임의의 혼합물이 본 발명에 유용하다.

본 발명의 바람직한 실시양태에 있어서, 본 발명의 제약 조성물은 하기 조성을 갖는다.

성분	백분율(%)w/w(약)
제약 활성제	0.01-10
디올	15-97
세틸 알콜	0.5-25
글리세릴 모노스테아레이트	0.1-25
라우로카프람	0.9-5
스테아릴 알콜	0.5-25
라우릴황산나트륨	0.01-1
정제수	합계 100%가 되는 양

본 발명의 보다 바람직한 실시양태에 있어서, 본 발명의 제약 조성물은 하기 조성을 갖는다.

성분	백분율(%)w/w(약)
코르티코스테로이드	0.02-5
디올	15-25
세틸 알콜, NF	1-15
글리세릴 모노스테아레이트	1-10
라우로카프람	1-3
스테아릴 알콜, NF	1-15
라우릴황산나트륨, NF(분말)	0.1
정제수, USP	합계 100%가 되는 양

다른 바람직한 실시양태에 있어서, 코르티코스테로이드는 트리암시놀론 아세토니드이다.

가장 바람직한 실시양태에 있어서, 본 발명의 제약 조성물은 하기 조성을 갖는다.

성분	백분율(%)w/w
트리암시놀론 아세토니드, USP	0.05
프로필렌 글리콜, USP	15.00
세틸 알콜, NF	8.00
세라신트(등록상표)SD(글리세릴 모노스테아레이트 포함)	3.50
라우로카프람	1.60
스테아릴 알콜, NF	1.00
라우릴황산나트륨, NF(분말)	0.10
정제수, USP	합계 100%가 되는 양

또한, 본 발명은

(a) 1,2-프로판디올, 1,2-부탄디올, 2,3-부탄디올 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 디올 및 라우릴황산나트륨이 적어도 용해되어 수성상 혼합물 파트 A를 얻을 때까지 약 70 내지 80 °C에서 물, 디올 및 라우릴황산나트륨을 혼합하는 단계,

- (b) 적어도 제약 활성제가 용해되어 제약 활성제/라우로카프람 예비 혼합물 파트 B가 될 때까지 약 70 내지 80 °C에서 라우로카프람 및 제약 활성제를 혼합하는 단계,
- (c) 적어도 상기 혼합물이 용융될 때까지 약 70 내지 80 °C에서 글리세릴 모노스테아레이트, 세틸 알콜 및 스테아릴 알콜을 혼합하는 단계,
- (d) 상기 용융된 혼합물과 상기 제약 활성제/라우로카프람 예비 혼합물 파트 B를 약 70 내지 80 °C에서 혼합하고, 적어도 완전히 블렌딩되어 오일(비수성)상 혼합물 파트 C를 얻을 때까지 혼합하는 단계,
- (e) 수성상 혼합물 파트 A 및 오일(비수성)상 혼합물 파트 C의 혼합물을 약 70 내지 80 °C에서 유화시키는 단계,
- (f) 실온으로 냉각시키는 단계

를 포함하는 국소용 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

필요한 경우, 제약 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 7.0, 보다 바람직하게는 약 5.5 내지 약 6.5가 되도록 수성 수산화나트륨 또는 염산 중 하나로 조정된다.

또한, 본 발명은 본 발명의 방법에 따라 수득한 제약 조성물에 관한 것이다.

임의로, 본 발명의 제약 조성물은 항균제, 부형제, 염료, 향료, 방향제, 보존제, 항산화제, 유백제, 증점제, 안정화제 등을 포함하는 첨가 성분들을 함유할 수 있다. 첨가되는 경우, 상기 물질들은 제약 활성제의 활성을 과도하게 방해하거나 또는 자극하는 성질을 가져서는 안된다. 화장용으로의 적합성을 개선시키기 위한 상기 제제의 변형은 당업계의 숙련자들에게 공지되어 있다.

본 발명의 제약 조성물은 당업계에 공지된 단지(jar), 튜브 또는 당업계에 공지된 다른 적합한 용기에 담긴 채로 제공될 수 있다.

또한, 본 발명은 본 발명의 제약 조성물을 유효량으로 코르티코스테로이드 반응성 피부병의 치료를 필요로 하는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물의 코르티코스테로이드 반응성 피부병의 치료 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 동물은 포유동물, 보다 바람직하게는 인간이다. 바람직하게는 피부병은 건선, 지루성 피부염, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 습진이거나 또는 진피성 및 염증성 가려움증을 특징으로 하는 임의의 피부 질환이다.

개별 투여량은 치료하고자 하는 특정 질환에 따라 결정된다. 조성물은 일일 1 내지 6회 도포될 수 있거나, 그렇지 않은 경우에는 피부 상태를 치료하는 데 필요한 정도로 도포될 수 있다. 제약 활성제가 코르티코스테로이드인 경우, 조성물은 바람직하게는 일일 1 내지 4 회, 보다 바람직하게는 일일 1 또는 2회 도포된다. 가장 바람직한 도포는, 일일 2 회 환부에 코르티코스테로이드-함유 조성물을 얇은 층으로 도포하고, 피부에 완벽하게 문지르는 것이다.

본 발명의 제약 조성물로부터 유익을 얻게 되는 임의의 동물은 본 발명에 따라 치료될 수 있는 동물의 범위에 있다. 상기 동물은 인간 및 수의학적 동물을 포함한다.

지금까지는 본 발명을 일반적으로 기재했고, 하기 실시예들을 참조함으로써 본 발명을 보다 쉽게 이해할 수 있을 것이다. 하기 실시예는 예시를 위해 제공하는 것이며, 달리 설명하지 않는한 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니다. 예를 들어, 횡수, 온도 및 성분들의 양은 정해진 실험법을 이용하여 변형될 수 있다.

실시예

실시예 1

C₁₆ 및 C₁₈ n-알콜을 상당량 함유하는 트리암시놀론 아세토니드의 크림 제제의 제조.

일반 처리

단계 1: 청결하고 즉시 사용할 수 있는 상태를 확보하도록 작업실과 열거된 장치를 검사함.

단계 2: 칭량 시트에 열거된 각 성분(제조시 기록)들을 청결한 용기에 넣어 예비 칭량함.

파트 A: 수성상 혼합물

단계 3: 정제수 USP 적당량을 터빈 혼합기 및 스크레이퍼 블레이드 혼합기가 장착된, 청결한 스테인리스 스틸 스팀-덮개를 씌운 혼합 캐틀(kettle)에 첨가함.

단계 4: 프로필렌 글리콜 USP를 첨가함. 혼합 캐틀을 닫고, 프로필렌 글리콜이 용해될 때까지 혼합함. 5 분 이상 혼합함.

단계 5: 라우릴황산나트륨 NF를 첨가함. 혼합 캐틀을 닫고, 라우릴황산나트륨 분말이 용해될 때까지 저속으로 혼합함. 계속하여 저속으로 혼합함.

파트 B: 트리암시놀론 아세토니드/라우로카프람 예비 혼합물

단계 6: 라우로카프람(아존(Azone)(등록상표))을 적당한 혼합기가 장착된 청결한 스테인리스 스틸 혼합 용기에 첨가함. 혼합 용기를 닫고, 적합한 히터를 사용하여, 아존(등록상표)을 저속으로 교반하면서 70 내지 80 °C로 가열함. 단계 12까지 70 내지 80 °C 온도로 유지시킴.

단계 7: 트리암시놀론 아세토니드 USP를 첨가함. 혼합 용기를 닫고, 트리암시놀론 아세토니드가 용해될 때까지 혼합함. 계속해서 저속으로 혼합함.

파트 C: 오일(비수성)상 혼합물

단계 8: 글리세릴 모노스테아레이트(바람직하게는, 반 디크 앤드 컴파니사 제조 세라신트(등록상표) SD), 세틸 알콜 NF 및 스테아릴 알콜 NF를 적합한 혼합기가 장착된 청결한 스테인리스 스틸 스팀-덮개를 씌운 혼합 캐틀에 첨가함. 캐틀을 닫고, 70 내지 80 °C까지 오일상을 가열함. 물질들이 용융되기 시작할 때, 저속으로 교반을 시작함. 단계 12까지 70 내지 80 °C 온도로 유지시킴.

단계 9; 파트 B:트리암시놀론 아세토니드/라우로카프람 예비 혼합물(단계 7)을 파트 C:오일(비수성)상(단계 8)에 첨가함. 혼합 캐틀을 닫고, 완전히 블렌딩될 때까지 혼합함. 저속으로 계속하여 혼합함.

유화 처리

단계 10: 파트 A의 혼합기의 속도를 단계 5의 수성상만큼 고속으로 증가시킴. 조합한 파트 B와 C(단계 9)를 파트 A(단계 5)에 서서히 첨가함. 용기를 닫고, 연속하여 혼합함.

단계 11: 스팀을 제거하고, 스팀 덮개를 걸어내고, 계속하여 혼합함.

단계 12: 단계 9에서 사용된 캐틀을 적당량의 정제수 USP로 헹구고, 단계 10에 헹굼액을 첨가함.

단계 13: 용기를 닫고, 프로펠러 및 사이드 스위프(side sweep)을 사용하여 계속하여 혼합함. 필요한 경우, 덮개를 덮은 채로 냉각수를 사용하여 55 내지 60 °C까지 배치를 냉각시킴.

단계 14: 정제수, USP 중의 1:10 혼합물의 pH를 체크하고, 기록함.

단계 15: 두 개의 매질과 한 개의 미세 발생기를 사용하여 균질화기를 통하여 단계 13으로부터 유탁액을 제조. 45 분 이상 동안 유탁액을 계속 균질화시킴.

단계 16: 균질화기를 통하여 다중선 플라스틱 드럼으로 생성물을 펌핑함.

단계 17: 벌크 약물 생성물에 대한 펌핑 조작의 초기 샘플, 중간 샘플, 최종 샘플을 취함.

특히 바람직한 실시양태에 대하여 앞에서 언급하였지만, 본 발명이 이 실시양태로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 다양한 변형이 개시된 실시양태에 가해질 수 있으며, 그러한 변형은 하기의 청구 범위로 정의되는 본 발명의 범주이내에 있음을 당업계의 숙련자들은 이해할 것이다.

이 명세서에서 언급한 모든 공보, 특허 및 특허 출원들은 본 발명이 속하는 당업계의 숙련자들의 수준의 척도이다. 각각의 개별적인 공보 또는 특허 출원은 전문을 참고문헌으로 인용함을 명시적이고 개별적으로 나타내었던 경우와 동일한 정도로 본 명세서에서 인용한 모든 공보, 특허 및 특허 출원들을 참고문헌으로 인용하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

- (a) 안전하고 제약상 유효한 양의 제약 활성제,
 - (b) 1,2-프로판디올, 1,2-부탄디올, 1,3-부탄디올, 2,3-부탄디올 및 그의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 디올 약 15 내지 97 중량%,
 - (c) 세틸 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,
 - (d) 글리세릴 모노스테아레이트 약 0.1 내지 25 중량%,
 - (e) 라우로카프람 약 0.9 내지 5.0 중량%,
 - (f) 스테아릴 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,
 - (g) 라우릴황산나트륨 약 0.01 내지 1.0 중량% 및
 - (h) 물
- 을 포함하는, 염증성 피부 질환의 치료를 위한 국소 투여용 제약 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물.

성분	백분율(%w/w(약))
코르티코스테로이드	0.05
프로필렌 글리콜	15.00
세틸 알콜	8.00
글리세릴 모노스테아레이트	3.50
라우로카프람	1.60
스테아릴 알콜	1.00
라우릴황산나트륨	0.10
정제수	합계 100%가 되는 양

청구항 3.

제1항에 있어서, 하기를 필수 성분으로 포함하는 제약 조성물.

성분	백분율(%w/w)
트리암시놀론 아세토니드, USP	0.05

프로필렌 글리콜, USP	15.00
세틸 알콜, NF	8.00
글리세릴 모노스테아레이트	3.50
라우로카프람	1.60
스테아릴 알콜, NF	1.00
라우릴황산나트륨, NF(분말)	0.10
정제수, USP	합계 100%가 되는 양

청구항 4.

(a) 1,2-프로판디올, 1,2-부탄디올, 2,3-부탄디올 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 디올 및 라우릴황산나트륨이 적어도 용해되어 수성상 혼합물 파트 A를 얻을 때까지 약 70 내지 80 °C에서 물, 디올 및 라우릴황산나트륨을 혼합하는 단계,

(b) 적어도 제약 활성제가 용해되어 제약 활성제/라우로카프람 예비 혼합물 파트 B가 될 때까지 약 70 내지 80 °C에서 라우로카프람 및 제약 활성제를 혼합하는 단계,

(c) 적어도 상기 혼합물이 용융될 때까지 약 70 내지 80 °C에서 글리세릴 모노스테아레이트, 세틸 알콜 및 스테아릴 알콜을 혼합하는 단계,

(d) 상기 용융된 혼합물과 상기 제약 활성제/라우로카프람 예비 혼합물 파트 B를 약 70 내지 80 °C에서 혼합하고, 적어도 완전히 블렌딩되어 오일(비수성)상 혼합물 파트 C를 얻을 때까지 혼합하는 단계,

(e) 수성상 혼합물 파트 A 및 오일(비수성)상 혼합물 파트 C의 혼합물을 약 70 내지 80 °C에서 유화시키는 단계,

(f) 실온으로 냉각시키는 단계

를 포함하는,

(a) 제약상 유효량의 제약 활성제,

(b) 상기 디올 약 15 내지 97 중량%,

(c) 세틸 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,

(d) 글리세릴 모노스테아레이트 약 0.1 내지 25 중량%,

(e) 라우로카프람 약 0.9 내지 5.0 중량%,

(f) 스테아릴 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,

(g) 라우릴황산나트륨 약 0.01 내지 1.0 중량%, 및

(h) 물

을 포함하는 국소용 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 제약 활성제가 코르티코스테로이드인 방법.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 트리암시놀론 아세토니드인 방법.

청구항 7.

삭제

청구항 8.

제4항에 있어서, 상기 제약 조성물이 하기를 포함하는 것인 방법.

성분	백분율(%)w/w(약)
코르티코스테로이드	0.05
프로필렌 글리콜	15.00
세틸 알콜	8.00
글리세릴 모노스테아레이트	3.50
라우로카프람	1.60
스테아릴 알콜	1.00
라우릴황산나트륨	0.10
정제수	합계 100%가 되는 양

청구항 9.

제4항에 있어서, 상기 제약 조성물이 하기를 필수 성분으로 포함하는 것인 방법.

성분	백분율(%)w/w
트리암시놀론 아세토니드, USP	0.05
프로필렌 글리콜, USP	15.00
세틸 알콜, NF	8.00
글리세릴 모노스테아레이트	3.50
라우로카프람	1.60
스테아릴 알콜, NF	1.00
라우릴황산나트륨, NF(분말)	0.10
정제수, USP	합계 100%가 되는 양

청구항 10.

제4항의 방법에 의해 수득한, 염증성 피부 질환의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 11.

제10항에 있어서,

- (a) 제약상 유효량의 상기 제약 활성제,
- (b) 상기 디올 약 15 내지 97 중량%,
- (c) 세틸 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,
- (d) 글리세릴 모노스테아레이트 약 0.1 내지 25 중량%,

- (e) 라우로카프람 약 0.9 내지 5.0 중량%,
 - (f) 스테아릴 알콜 약 0.5 내지 25 중량%,
 - (g) 라우릴황산나트륨 약 0.01 내지 1.0 중량% 및
 - (h) 물
- 을 포함하는 제약 조성물.

청구항 12.

제10항에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물.

성분	백분율(%)w/w(약)
코르티코스테로이드	0.05
프로필렌 글리콜	15.00
세틸 알콜	8.00
글리세릴 모노스테아레이트	3.50
라우로카프람	1.60
스테아릴 알콜	1.00
라우릴황산나트륨	0.10
정제수	합계 100%가 되는 양

청구항 13.

제10항에 있어서, 하기를 필수 성분으로 포함하는 제약 조성물.

성분	백분율(%)w/w
트리암시놀론 아세토니드, USP	0.05
프로필렌 글리콜, USP	15.00
세틸 알콜, NF	8.00
글리세릴 모노스테아레이트	3.50
라우로카프람	1.60
스테아릴 알콜, NF	1.00
라우릴황산나트륨, NF(분말)	0.10
정제수, USP	합계 100%가 되는 양

청구항 14.

삭제

청구항 15.

제1항 또는 제10항에 있어서, 상기 염증성 피부 질환이 건선, 지루성 피부염, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 또는 습진인 제약 조성물.

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.
삭제