



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0117839
 (43) 공개일자 2009년11월12일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 9/70</i> (2006.01) <i>A61P 31/18</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7020935(분할)</p> <p>(22) 출원일자 2002년02월22일
 심사청구일자 2009년11월06일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2003-7011955
 원출원일자 2003년09월09일
 심사청구일자 2007년02월20일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년10월07일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2002/005641</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2002/72081
 국제공개일자 2002년09월19일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/275,213 2001년03월12일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 테이코쿠 팔마 유에스에이, 인코포레이티드
 미국, 캘리포니아 95131-1711, 샌호세, 링우드 애비뉴1718</p> <p>(72) 발명자
 수도, 주타로
 미국, 캘리포니아 95130, 산 호세, 밴더빌트 드라이브 4829
 모리, 이치로
 미국, 캘리포니아 95118, 산 호세, 캘레 데 아이다 1570</p> <p>(74) 대리인
 박경재</p> |
|---|---|

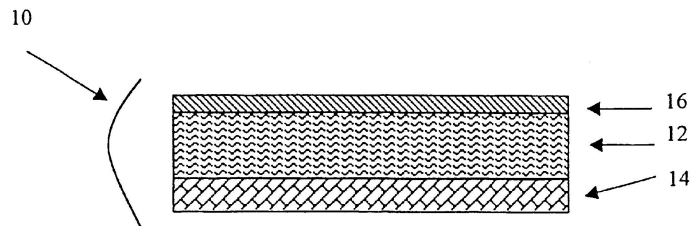
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 지연형 감각 과민성 유발 물질 함유 국소용 패치 제제 및 그의 사용 방법

(57) 요약

본 발명에 따라, 지연형 감각 과민성 유발제, 예를 들면 1-클로로-2,4-디니트로벤젠(DNCB)을 함유하는 국소용 패치 제제들 및 이를 사용하는 방법들이 제공된다. 본 발명의 국소용 패치 제제들은 지지체 상에 존재하는 접착성 겔 조성물로 구성되어 있으며, 여기서, 접착성 겔 조성물은 지연형 감각 과민성 유발제, 수용성 폴리머 겔, 물 및 수분 유지제를 포함한다. 본 발명의 국소용 패치 제제들을 사용하는 데 있어서, 국소용 패치 제제들은 피검자의 피부 표면에 도포되어, 유효량의 지연형 감각 과민성 유발제들이 피검자에게 투여되어야 하는 충분한 기간 동안 도포 부위에 유지되고, 여기서 이러한 유지 기간은 전형적으로 약 60분을 초과하지 않는다. 본 발명은 지연형 감각 과민성 유발제가 바람직한 여러 용도들에서 그 용도를 찾을 수 있고, 특히 HIV 관련 질환들, 예를 들면 AIDS의 치료에 사용하는 데 적합하다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

지연형 감각 과민성 유발 물질 함유 국소용 패치 제제.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

- <1> 35 U.S.C. § 119(e)에 의거, 본 출원은 2001년 3월 12일자로 출원된 미합중국 지방 특허 출원 제60/275,213호의 출원일에 대한 우선권을 주장하며, 그의 개시 내용을 참고 문헌으로서 인용한다.
- <2> 본 발명의 분야는 지연형 감각 과민성 유발제들이다.

배경기술

- <3> 전세계적으로 인체 면역 결핍 바이러스(HIV) 환자들의 수는 수년간 급속히 증가하고 있으며, 약 3천 3백만명 (WHO; 1998년 말)에 달한다고 한다. 이러한 배경에 반하여, HIV용 백신을 개발에 대한 수요가 급증하고 있다. 그러나, HIV의 특징인, 바이러스에 따른 감염증의 형태의 돌연 변이 때문에, 정확한 백신이 아직 발견되지 않았다. 또한, HIV에 대한 많은 치료용 투약법들이 개발되었지만, 어느 것도 HIV를 완전히 치료하지 못한다. 더욱이, 현재 AIDS 약물들(프로테아제 억제제들, 넌-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제들, 뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제들 등)은 복잡한 기술들을 사용한다. 이들 약제의 장기 투여는 빈혈증, 말초 신경염, 체장염, 구토증, 및 두통 등의 지속적인 부작용들로 환자들을 고통스럽게 한다. 또한, 약물 내성을 초래하는 장기 투여 가능성이 통제될 수 없다. 현재 치료법들의 또 다른 단점은 비용에 있으며, 여기서, 현행 HIV 치료용 투약법들은 종종 연간 인당 15,000 내지 20,000 달러 범위의 매우 고가이며, 이는 틀림없이 환자들의 접근을 제한한다.
- <4> 현행 HIV 치료법들에 대한 효과적인 대안을 나타내는 한가지 유형의 약제는 지연형 감각 과민성(DTH) 유발제이며, 이러한 유형의 약제는 신체 내의 면역 시스템 세포들의 활동성을 증가시킴으로써 HIV 환자들의 면역학적 반응을 이끌어내는 면역 조절기로서 연구되어 왔다. 지연형 감각 과민성 유발제들은 이들이 인체 피부와 접촉할 때 타입 4 감각 과민성을 유도하는 기질들이고, 이들은 트리 니트로벤젠 술폰산, 피크릴 클로라이드(PC), 2,4-디니트로플루오로벤젠(DNFB), 및 1-클로로-2,4-디니트로벤젠(DNCB)을 포함한다. 이들 중에서, DNCB가 HIV의 치료 및 면역학적 연구에 널리 사용되고 있으며, 본 발명은 이후 상세히 기재하는 바와 같이, 많은 실시예들에서 DTH 유발제로서 DNCB에 초점을 맞추고 있다.
- <5> DNCB는 2차 세계 대전 전에 독일에서 발견되었다. US에서 1950년대에 수행된 연구는 DNCB가 발암성이 아니라고 밝혔다. 이후, 1970년대에, 안정성 연구가 여러 종류의 동물들에서 수행되었다. DNCB는 일반적으로 인간들에게 있어서 강력한 지연형 알레르기-유도 피부 자극제인 것으로 알려져 있으며, 무엇보다도 피부 질병의 면역학적 시험에 사용된다.
- <6> HIV 환자들에 있어서 DNCB 치료법에 대한 연구는 1980년대 중반에 서서히 시작되었고, HIV 환자들에서 DNCB 치료법에 대한 연구는 1990년대 전반부에 수행되었으며, 그로부터 DNCB는 HIV를 치료하는 데 효과적인 것으로 청구되었다. 그러나, 이러한 청구는 입증되지 않았다. 1990년대 후반부에, PCR 분석 기술의 발전은 HIV 환자들에서 DNCB의 효능을 입증하기 시작했다. 또한, DNCB는 암에 대해 가능한 치료제로서 이미 연구되었으며; DNCB가 그의 면역 유도 능력을 이용하는 지연된 알레르기 반응 및 치료법을 유도하기 위해 국소 도포되는 시험들이 수행되었다. 그러나, 이러한 발견들은 실제로 사용되고 있지 않다. 더욱이, DNCB는 무엇보다도 혹들(warts)의 치료에 사용되어 왔다.
- <7> 최근에 사용되고 있는, HIV 환자들에서 DNCB를 사용하는 방법은 DNCB를 아세톤 용매에 용해시키고, 생성된 생성물로 거즈형 직물을 함침시키고, 이를 피부에 도포하는 것이다. 이러한 국소용 제제는 이후 건조되고, 커버링되고 수시간(전형적으로 적어도 8시간) 동안 정치된다. 이와 같이 긴 도포 시간은 HIV 환자가 상당히 긴 시간인 8시간 동안 행동의 제한을 받을 수 있음을 의미하고, 이는 개인이 건강한 개인과 동일한 라이프 스타일을 영위하는 데 방해받을 수 있음을 의미한다.

<8> 따라서, 효과적인 양의 DTH 유발제를 단기간 내에 숙주에게 효율적으로 전달할 수 있는 국소용 DTH 유발제의 개발에 상당한 관심이 모아지고 있다.

<9> 관련 문헌

<10> 관련있는 참고 문헌들로는 다음을 들 수 있다: 스트리커(Stricker) 등의 수지상 세포들 및 디니트로클로로벤젠(DNCB); AIDS에 대한 새로운 치료법. *Immunol Letters* 1991; 29: 191-196; 스트리커 등의 인체 면역 결핍 바이러스 감염증에서 국소용 디니트로클로로벤젠(DNCB)의 준비 조사. *Immunol Letters* 1993; 36: 1-6; 스트리커 등의 HIV 질병에서 국소용 디니트로클로로벤젠. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 796-797; 스트리커 등의 디니트로클로로벤젠(DNCB)으로 치료한 HIV-감염 환자들의 임상학적 및 면역학적 평가. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 462-466; 스트리커 RB, 골드버그 B, 밀즈 LB, 엡스타인 WL. 국소용 디니트로클로로벤젠(DNCB)으로 치료한 HIV-감염 환자들에서 지연형 감각 과민성 피부 시험의 개선된 결과들. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 608-611; 스트리커 & 골드버거. 국소용 디니트로클로로벤젠의 안정성. *Lancet* 1995; 346: 1293; 스트리커 등의 국소용 디니트로클로로벤젠으로 처리한 HIV-감염된 환자들에서 지연형 감각 과민성 피부 시험의 개선된 결과들, *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 491-493; 스트리커 등의 HIV 질병에서 국소용 디니트로클로로벤젠 치료법과 연관된 바이러스성 로드의 감소. *Res Virol* 1997; 148: 343-348; 트라우(Traub) 등의 HIV 질병에서 디니트로클로로벤젠(DNCB)에 의한 국소 면역 변조: 브라질에서 통제된 시험. *Dermatology* 1997; 195: 369-373; 스트라이커 등의 국소 면역 변조(TIM): 전신 질병의 면역 요법에 대한 새로운 접근법. *Immunol Letters* 1997; 59: 145-150; 오라키온(Oracion) 등의 HIV-감염 환자들의 DNCB 치료는 유익한 면역학적 결과물들, 감소된 바이러스성 로드, 및 삶의 질의 개선된 측정치들, *J Invest Dermatol* 1998; 110: 476.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<11> 발명의 요약

<12> 본 발명에 따라, 지연형 감각 과민성 유발제, 예를 들면 1-클로로-2,4-디니트로벤젠(DNCB)을 함유하는 국소용 패치 제제들 및 이를 사용하는 방법들이 제공된다. 본 발명의 국소용 패치 제제들은 지지체 상에 존재하는 접착성 겔 조성물로 구성되어 있으며, 여기서, 접착성 겔 조성물은 지연형 감각 과민성 유발제, 수용성 폴리머 겔, 물 및 수분 유지제를 포함한다. 본 발명의 국소용 패치 제제들을 사용하는 데 있어서, 국소용 패치 제제들은 피검자의 피부 표면에 도포되어, 유효량의 지연형 감각 과민성 유발제들이 피검자에게 투여되어야 하는 충분한 기간 동안 도포 부위에 유지되고, 여기서 이러한 유지 기간은 전형적으로 약 60분을 초과하지 않는다. 본 발명은 지연형 감각 과민성 유발제가 바람직한 여러 용도들에서 그 용도를 찾을 수 있고, 특히 HIV 관련 질환들, 예를 들면 AIDS의 치료에 사용하는 데 적합하다.

과제 해결수단

<13> 상세한 실시 형태들의 설명

<14> 본 발명에 따라, 지연형 감각 과민성 유발제, 예를 들면 1-클로로-2,4-디니트로벤젠(DNCB)을 함유하는 국소용 패치 제제들 및 이를 사용하는 방법들이 제공된다. 본 발명의 국소용 패치 제제들은 지지체 상에 존재하는 접착성 겔 조성물로 구성되어 있으며, 여기서, 접착성 겔 조성물은 지연형 감각 과민성 유발제, 수용성 폴리머 겔, 물 및 수분 유지제를 포함한다. 본 발명의 국소용 패치 제제들을 사용하는 데 있어서, 국소용 패치 제제들은 피검자의 피부 표면에 도포되어, 유효량의 지연형 감각 과민성 유발제들이 피검자에게 투여되어야 하는 충분한 기간 동안 도포 부위에 유지되고, 여기서 이러한 유지 기간은 전형적으로 약 60분을 초과하지 않는다. 본 발명은 지연형 감각 과민성 유발제가 바람직한 여러 용도들에서 그 용도를 찾을 수 있고, 특히 HIV 관련 질환들, 예를 들면 AIDS의 치료에 사용하는 데 적합하다. 추가로 본 발명을 기술하는 데 있어서, 국소용 패치 제제들은 먼저 상세한 설명에 기재되어 있고, 본 발명의 국소용 패치 제제들이 용도를 찾을 수 있는 대표적인 용도들의 개관이 이어진다.

<15> 본 발명이 추가로 기재되기 전에, 본 발명은 특정 실시 형태의 변화들이 이루어질 수 있고 여전히 첨부된 특허 청구의 범위 내에 속할 수 있으므로, 아래 기재된 본 발명의 특정 실시 형태들로부터 제한되지 않음을 이해해야 한다. 또한, 사용된 용어는 특정 실시 형태들을 기재할 목적으로 사용된 것으로 제한시키고자 의도되지 않음을 이해해야 한다. 대신에, 본 발명의 범위는 첨부된 특허 청구의 범위들로 확립될 것이다.

- <16> 본 명세서 및 첨부된 특허 청구의 범위들에서, 단수형 참조 번호들은 그 내용이 분명히 다른 방식을 지시하지 않는 한, 복수 개를 포함한다. 달리 지적하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 업계의 통상의 기술을 가진 자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- <17> 국소용 패치 제제들
- <18> 상기 요약한 바와 같이, 본 발명은 지연형 감각 과민성 유발제의 국소용 패치 제제들에 관한 것이다. 본 발명의 국소용 패치 제제들은 겔 접착성 베이스 내에 존재하는 유효량의 지연형 감각 과민성 유발제를 갖는 것을 특징으로 한다. 도 1은 본 발명에 따라 개시된 대표적인 국소용 패치 제제를 제공한다. 도 1에서 알 수 있는 바와 같이, 이러한 대표적인 국소용 패치 제제(10)는 지지체(14) 상에 존재하는 겔 접착성 베이스(12)를 함유한다. 이들 성분들 각각은 이하 보다 상세히 기재된다.
- <19> 지연형 감각 과민성 유발제 유지층으로서 작용하는 겔 접착제는 접착성 겔 베이스 내에 존재하는, 예를 들면 용해되거나 또는 분산된 지연형 감각 과민성 유발제로 구성되어 있다. "지연형 감각 과민성(DTH) 유발제들"이란 신체 내의 면역 시스템 세포들의 활성을 증가시킴으로써 HIV 환자들 등의 피검자에서 면역학적 반응을 이끌어내는 면역 조절기를 의미한다. 지연형 감각 과민성 유발제들은 이들이 인체 표면과 접촉하게 될 때 타입 4 감각 과민성을 유도하는 기질들이고, 이들은 트리니트로벤젠 술폰산, 피크릴 클로라이드(PC), 2,4-디니트로플루오로벤젠(DNFB), 및 1-클로로-2,4-디니트로벤젠(DNCB)를 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 많은 실시 형태들에 있어서, 지연형 감각 과민성 유발제는 DNCB이다.
- <20> 접착성 겔 베이스 내에 존재하는 DTH 유발제의 양은 아래 상세히 기재되는 바와 같이 피검자의 피부 표면에 도포될 때 유효량의 약제가 피검자에게 투여되기에 충분한 양이다. 많은 실시 형태들에서, 접착성 겔 베이스 내에 존재하는 DTH 유발제의 양은 약 0.01 내지 10.0%(w/w) 범위이고, 때때로 약 0.05 내지 10.0%(w/w) 범위이며, 보편적으로 약 0.1 내지 5.0%(w/w) 범위이고, 보다 보편적으로 약 0.2 내지 3.0%(w/w) 범위이다.
- <21> 상기한 바와 같이, DTH 유발제를 포함하는 접착성 겔 베이스는 수용성 고분자량 기질, 물 및 수분 유지제로 구성되어 있다. 특정 실시 형태들에서, 접착성 겔 베이스는 보조 용매, 예를 들면 유기 보조 용매를 추가로 포함할 수 있다. 이들 성분들 각각은 이하 개별적으로 보다 상세히 기재한다.
- <22> 흥미있는 수용성 고분자량 기질들은 수용성 폴리머들을 포함하고, 여기서 흥미있는 폴리머들은 젤라틴, 전분, 한천, 만난, 알긴산, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트, 텍스트린, 메틸셀룰로스, 소듐 메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 검, 카르복시비닐 폴리머, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 아라비아 검, 아카시아, 트라가칸스 검, 카라야 검, 및 전분 아크릴리에트 코폴리머 또는 기타 전분 소듐 아크릴레이트 그래프트 코폴리머들을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 이들의 금속 염들, 뿐만 아니라 유기 또는 무기 가교제들에 의해 이들을 가교시킨 제품들 역시 흥미를 끈다. 이들 수용성 폴리머들은 접착성 겔 조성물에 사용된 다른 개시 물질들의 특성들 및 특징들을 가져오기 위해 사용될 수 있고, 실제로 단독으로 또는 2개 이상의 조합물로 사용될 수 있다. 접착성 겔 베이스 내에 존재하는 수용성 고분자량 기질(들)의 양은 약 0.5 내지 20, 보편적으로 약 2 내지 20%(w/w) 범위이다.
- <23> 임의의 적당한 물이 물 성분으로서 사용될 수 있지만, 관심있는 것은 증류수 또는 이온 교환수 등으로, 본 발명의 많은 실시 형태들에 바람직한 것이다. 겔 접착제 중에 존재하는 물의 양은 겔 접착제에 목적하는 물리적 특성을 부여하고, 피부의 각질층 또는 케라틴화된 층의 부풀음을 개선시킴으로써 DTH 유발제(들)의 삼투 또는 침투를 개선시키기에 충분하고, 여기서 겔 조성물 중의 물의 양은 일반적으로 약 10 내지 80%, 보편적으로 약 30 내지 60%(w/w) 범위이다.
- <24> 본 발명의 접착성 겔 조성물들의 수분 유지제 또는 함수제는 제제의 저장 및 사용 중에 접착성 겔 베이스 내의 수분 함량이 일정하지 않다면 거의 실질적으로 일정한 레벨을 유지하도록 접착성 겔 베이스 내에 함유된 수분의 휘발을 적어도 감소시킬 수 있는 임의의 시약이다. 1종 이상의 수분 유지제들이 본 발명의 조성물들에 사용될 수 있고, 여기서 접착성 겔 베이스 내에 존재하는 수분 유지제의 양은 약 1 내지 70 중량%, 보다 바람직하게는 10 내지 60 중량%이다. 적절한 수분 유지제 또는 함수제들의 예는 1종 이상의 유형의 다가 또는 폴리히드릭 또는 당들 또는 알콜들, 예를 들면 글리세린, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다.
- <25> 또한, 본 발명의 겔 베이스 조성물들은 보조 용매를 포함하고, 여기서 보조 용매는 일반적으로 유기 보조 용매이다. 흥미있는 DNCB 보조 용매들의 예들로는 n-메틸-2-피롤리돈, 크로타미톤, 에틸 알콜, 메틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜(예, 저분자량 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들면 PEG 600 또는 그 이하, 예, 500, 400, 300, 200, 100

등) 및 이들의 혼합물들, 및 아세톤을 들 수 있지만, 이들로만 제한되지 않으며, 여기서 n-메틸-2-피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및 크로타미톤이 특히 관심을 끈다. 보조 용매는 단일 성분으로 구성될 수 있거나 또는 2개 이상의 성분들의 조합될 수 있다.

- <26> 더욱이, 상기 성분들 외에, 카올린, 벤토나이트 및 이산화 티탄 등의 무기 기질들; 파라벤 등의 보존제들; 양이온성, 음이온성 및 비이온성 계면활성제들; 염화 알루미늄, 건조된 수산화 알루미늄 겔, 및 디히드록시알루미늄 아미노아세테이트 등의 금속 알루미늄 가교제들; 조조바 오일 및 피마자유 등의 오일들; EDTA 등의 킬레이트제들; 말산, 타트타르산 및 디이소프로판올아민 등의 pH 조절제들; 에탄올 등의 알콜들; 히알루론산, 알로에 추출물 및 우레아 등의 수분 유지제들; 및 기타 향수들 및 착색제들을 포함하는 통상의 국소용 수용성 패치 제제들에 사용되는 여러 가지 첨가제들이 필요에 따라 적절히 컴파운드될 수도 있다.
- <27> 겔 베이스 조성물의 pH는 전형적으로 생리학적으로 허용되는 범위에 놓인 것이고, 여기서 pH는 전형적으로 약 4.0 내지 7.0 범위, 보다 전형적으로는 약 4.0 내지 6.0 범위이다.
- <28> 상기한 바와 같이, 1종 이상의 활성 성분들을 함유하는 접착성 겔 조성물은 지지체 상에 또는 뒷받침 상에 존재한다. 지지체는 일반적으로 인체의 동작 중에 고정될 수 있는 가요성 물질로 이루어지고, 예를 들면 다양한 부직포들, 직물들, 스펀덱스, 플란넬 또는 이들 물질들과 폴리에틸렌 필름, 폴리에틸렌 글리콜 테레프탈레이트 필름, 폴리비닐 클로라이드 필름, 에틸렌-비닐 아세테이트 코폴리머 필름, 폴리우레탄 필름 등과의 라미네이트를 포함한다.
- <29> 접착성 겔 조성물 및 지지체층 외에, 본 발명의 국소용 패치들은 환경으로부터 겔층을 보호하기 위해 제공되는 것으로 뒷받침 반대쪽의 겔층의 표면 상에 릴리스 필름(16)을 포함할 수도 있다. 릴리스 필름은 임의의 편리한 물질일 수 있으며, 여기서 대표적인 릴리스 필름들은 PET 또는 PP 등과 같은 폴리에스테르들을 포함한다.
- <30> 많은 실시 형태들에서, 패치는 밀봉된 패키지로 존재한다. 일반적으로, 밀봉된 패키지는 수분, 산소 및 기타 약제들의 통행을 방지할 수 있는 물질로 제조된 층을 포함하는 패키징 물질로부터 제조되고, 즉, 패키지는 수분/산소 배리어 물질을 포함한다. 임의의 적절한 배리어 물질이 사용될 수 있고, 여기서 흥미있는 배리어 물질들은 금속 층들, 예를 들면 알루미늄을 포함하고, 많은 실시 형태들에서, 배리어 층은 알루미늄층이다. 이러한 배리어 층은 배리어 기능을 제공하기에 충분한 두께를 갖고, 여기서 그 두께는 전형적으로 약 5 내지 15, 보편적으로 약 6 내지 10 μ m 범위이다. 많은 실시 형태들에서, 패키지는 배리어층과 1종 이상의 추가의 층들, 예를 들면 폴리머 층들, 페이퍼 층들과의 조합된 라미네이트이다. 적절한 패치 제제들과 함께 사용될 수 있는 대표적인 알루미늄 함유 패키지는 다이니폰 프린팅 코. 엘티디.(Dainippon Printing Co., Ltd.)(일본국 교토 소재)가 시판하고 있다.
- <31> 국소용 패치 제제들은 임의의 편리한 프로토콜을 사용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 패치들을 제조하기 위한 하나의 편리한 프로토콜은 상기 성분들의 균일한 혼합을 통해 겔 접착제 페이스트를 제조하고, 이어서 지지체 상으로 페이스트를 코팅하고, 목적하는 국소용 패치 제제를 얻기 위해 생성된 제품을 명시된 크기로 자르는 것을 포함한다. 이어서, 생성된 국소용 패치 제제는 밀봉된 국소용 패치를 얻기 위해 상기된 바의 알루미늄층을 함유하는 패키징 물질을 사용하여 전형적으로 여러 시트들이 패키지로 가열-밀봉된다. 제조 프로토콜의 보다 상세한 설명을 위해서, 미합중국 특허 제5,827,529호 참조; 그의 개시 내용을 참고 문헌으로써 본 발명에 인용한다.
- <32> 대표적인 프로토콜에서, 본 발명에 사용된 베이스는 임의의 편리한 프로토콜에 의해 상기 성분들을 균일하게 혼합하기 위해 믹서를 사용함으로써 페이스트로 생성되고, 이어서, 이것은 뒷받침 물질 또는 지지체 물질 상으로 스프레더에 의해 스프레드된다. 상기한 바와 같이, 지지체 물질은 예를 들면, 종이, 또는 PET 또는 PP 또는 기타 다른 폴리에스테르 섬유로 제조된 직포 또는 부직포일 수 있다. 보호를 위해 그의 표면은 PET 또는 PP 등의 폴리에스테르의 릴리스 필름으로 커버된다. 이들 단계들은 도2에 예시되어 있다.
- <33> 이어서, 생성된 제품은 목적하는 국소용 패치 제제 조성물을 얻기 위해 명시된 크기로 커팅된다. 패치의 형상은 변화할 수 있으며, 여기서 대표적인 형상들은 사각형, 직사각형, 타원형, 원형 등을 포함한다. 패치의 크기 역시 변화할 수 있으며, 많은 실시 형태들에서, 그 크기는 약 1 내지 200cm² 범위이고, 많은 실시 형태들에서 약 10 내지 100cm² 범위이며, 보편적으로 약 20 내지 50 cm², 예를 들면 25cm²이다. 최종 국소용 패치 중의 베이스의 중량은 300 내지 1500g/m², 바람직하게는 600 내지 1000g/m²이어야 한다. 이어서, 이러한 수용성 국소용 패치 제제는 도 3에 나타낸 바와 같이, 최종 제품을 얻기 위해 알루미늄층을 포함하는 패키징 물질 내에 가

열 밀봉에 의해 패키지가 된다.

- <34> 상기 제조 프로토콜들은 단지 대표적인 것임에 주의해야 한다. 상기한 바와 같이, 본 발명의 국소용 패치 제제들을 생산할 수 있는 임의의 편리한 프로토콜이 사용될 수 있다.
- <35> 패치 제제들의 사용 방법
- <36> 본 발명의 패치 제제들은 DTH 유발제들, 예를 들면 DNCB를 숙주에게 국소 전달하는 데서 그 용도를 찾을 수 있다. "국소 전달"이라는 것은 피부를 통해 흡수에 의한 전달을 의미한다. DTH 유발제를 숙주에게 국소 투여하기 위해 본 발명의 국소용 패치 제제들을 사용하는 데 있어서, 국소용 제제는 목적하는 양의 DTH 유발제가 숙주에게 전달되기에 충분한 기간 동안 피부에 도포되고 도포 부위에 유지된다. 많은 실시 형태들에서, 목적하는 양의 약제를 전달하는 데 필요한 기간은 짧고, 일반적으로 약 60분을 초과하지 않고, 보편적으로 약 30분을 초과하지 않으며, 많은 실시 형태들에서 약 15분을 초과하지 않는다. 그러나, 제제가 도포 부위에서 유지되는 기간은 많은 실시 형태들에서 적어도 약 1분이며, 보편적으로 약 3분이고 보다 보편적으로 적어도 약 5분이다.
- <37> 패치는 임의의 편리한 국소 부위에 투여될 수 있다. 관심있는 국소 부위들은 팔들, 다리, 몸통 등을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다. 도포에 이어 국소용 패치 제제에 의해 커버되는 표면 영역은 목적하는 양의 약제 투여를 제공하기에 충분해야 하며, 많은 실시 형태들에서 약 1 내지 200 cm²이고, 많은 실시 형태들에서 약 10 내지 100cm²이며, 보편적으로 약 20 내지 50cm² 범위, 예, 25cm²이다. 본 발명의 방법들을 실시하는 데 있어서, 국소용 패치는 주어진 기간, 예를 들면 질병 증상이 치료받는 과정에 걸쳐 단 일회 또는 여러 번 도포될 수 있고, 여기서 복수개의 패치들이 주어진 기간에 걸쳐 투여될 때 투약 스케줄은 매일, 주간, 2주간, 1달간 등일 수 있다.
- <38> 용도
- <39> 상기 패치들 및 방법들은 숙주에 대한 DTH 유발제의 투여가 바람직한 임의의 용도에 사용될 수 있다. 일반적으로, 그러한 숙주들은 "포유 동물들" 또는 "포유 동물"이며, 여기서 이들 용어들은 식육 동물(예, 개들 및 고양이들), 설치류(예, 생쥐, 기니아 피그 및 쥐들), 및 영장류(예, 인간, 침팬지들, 및 원숭이들) 목들을 포함하는 포유동물 강에 속하는 유기체들을 기재하기 위해 널리 사용되고 있다. 많은 실시 형태들에서, 숙주들은 인간들일 것이다.
- <40> 많은 실시 형태들에서, 본 발명의 방법들은 질병 증상을 치료하는 데 사용된다. 치료라는 것은 숙주를 괴롭히는 병리학적 상태와 연관된 증상들의 완화를 적어도 의미하고, 여기서 완화는 파라미터, 예를 들면 바이러스성 로드 또는 그와 연관된 부작용 등과 같이 치료받는 중인 병리학적 상태와 연관된 증상의 크기의 감소를 적어도 의미하는 광범위한 의미로 사용된다. 그와 같이, 치료는 병리학적 상태, 또는 적어도 그와 연관된 증상이 완전히 억제되는, 예를 들면 발병이 방지되거나, 또는 정지되거나, 예를 들면 종료되는 상황을 포함하기도 함으로써, 숙주는 병리학적 상태 또는, 적어도 병리학적 상태를 특성화하는 증상으로 더 이상 고통받지 않는다. 그런 것으로, 치료는 질병 증상의 치유 및 관리 모두를 포함한다.
- <41> 많은 실시 형태들에서, 본 발명의 방법들에 따라 치료된 질병 증상은 만성적인 질병 중의 하나이다. 관심있는 만성 질병들은 만성 피로증, 전신 루푸스 홍반증, 나병, 레이슈마니아증, 세포내 병원체들(예, 바이러스들, 세균들)의 존재와 연관된 질병들, 예를 들면 사이토메갈로바이러스, 칸디다, 크립토코쿠스, 소아의 비정형적 폐원충(Pneumocystis carinii) 등과 연관된 질병들을 포함하며, 이들로만 제한되지 않는다.
- <42> 특히 관심을 끄는 것은 면역 타협형 질병 증상들, 특히 HIV 관련 질병 증상들, 예를 들면 AIDS의 치료, 예를 들면 관리에 본 발명의 방법들이 사용되는 것이다. 관련 질병들로서 HIV의 배경을 치료하는 것은 예를 들면 1종 이상의 증상들에 있어서 기회주의적인 감염증의 발생의 감소 등을 통한 삶의 질의 개선을 의미한다. HIV 질병 증상들과 연관된 정량화될 수 있는 파라미터들의 견지에서, 본 발명은 바이러스성 로드의 감소 및(또는) 천연의 킬러 세포들의 수를 증가시키면서, CD4 세포들 및 CD8 세포들 중의 적어도 하나의 수를 변화시키는 데 사용될 수 있다. 정량화될 수 있는 파라미터들에서 그러한 변화들은 15분 길이를 초과하지 않는 도포 시간에 의해 성취될 수 있다.
- <43> 키트들
- <44> 키트들 또한 제공되며, 본 발명의 키트들은 상기한 바와 같이, 1개 이상의 DTH 유발제 국소용 패치 제제들을 적어도 포함한다. 키트들 내의 본 발명의 국소용 패치 제제들은 상기한 바와 같이 패키지 내에 존재할 수 있다.

키트들의 국소용 패치들은 사용할 때까지 패치들의 조성을 보존하기 위해 개별적인 파우치들 또는 유사한 용기들 내에 전형적으로 존재한다. 본 발명의 키트들은 일반적으로 숙주에게 DTH 유발제를 전달하는 데 패치들을 어떻게 사용하는지에 대한 지시서들을 포함하고, 여기서 지시서들은 전형적으로 패치를 도포하는 곳, 투약 스케줄 등에 관한 정보를 포함한다. 특정 실시 형태들에서, 본 발명의 키트들은 DTH 유발제로 특정 질병 증상을 치료하기 위해 패치가 어떻게 사용되는지에 관한 지시서들을 포함한다. 이 지시서들은 일반적으로 적절한 기록 매체 상에 기록된다. 예를 들면, 이 지시서들은 종이 또는 플라스틱 등의 기관 상에 프린트될 수 있다. 그러한 것으로, 지시서들은 키트 또는 그의 성분들(즉, 패키징 또는 서브패키징과 연관됨)의 용기를 라벨링하는 데 있어서, 패키지 삽입물로서 존재할 수 있다. 다른 실시 형태들에서, 지시서들은 적절한 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체, 예를 들면, CD-ROM, 디스켓 등 상에 존재하는 전자 저장 데이터 파일로서 제공된다.

<45> 하기 실제 실시예들 및 비교예들은 제한하고자 함이 아니라 예시의 목적으로 제공되었다.

효 과

<46> 본 발명은 지연형 감각 과민성 유발제가 바람직한 여러 용도들에서 그 용도를 찾을 수 있고, 특히 HIV 관련 질환들, 예를 들면 AIDS의 치료에 사용하는 데 적합하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<47> 실제 실시예들 및 비교예들은 아래 주어졌지만, 제조 방법은 이로써 제한되지 않는다.

<48> I. 국소용 패치들의 제제

<49> 실제 실시예들 - DNCB가 2%의 양으로 컴파운드된 수용성 폴리머 국소용 패치 제제. 2% DNCB가 n-메틸-2-피롤리딘론에 용해되고, 그 후 성분들이 균일하게 블렌딩되고, 페이스트로 조절되고, 이어서 850 g/cm² 중량으로 PET 부직포 상으로 스프레드되고; 결과의 제품은 이어서 PP 필름으로 라미네이트되고, 이어서 5 cm 사각형으로 커팅된다. 마지막으로, 각각의 개별 DNCB 패치는 최종 제품을 얻기 위해 알루미늄 포일을 함유하는 패키징 물질 내에서 가열 밀봉된다. 도 2 및 도 3 참조.

<50> 위약 - 물이 실제 실시예에서 DNCB 대신에 사용된 수용성 폴리머 국소용 패치 제제. 성분들이 균일하게 블렌딩되어 페이스트로 조절되고, 이어서 850 g/cm² 중량으로 PET 부직포 상으로 스프레드되고; 결과의 제품은 이어서 PP 필름으로 라미네이트되고, 이어서 5 cm 사각형으로 커팅된다. 마지막으로, 각각의 개별 위약 패치는 최종 제품을 얻기 위해 알루미늄 포일을 함유하는 패키징 물질 내에서 가열 밀봉된다. 도 2 및 도 3 참조. 표 1은 실제 조성물 및 위약 조성물들의 함량을 요약한다.

표 1

<51>

시작 물질	실제 실시예	위약
DNCB	2.0	...
물	49.525	51.525
EDTA	0.1	0.1
메틸과라벤	0.15	0.15
타르타르산	0.7	0.7
소듐 폴리아크릴레이트	5.0	5.0
폴리아크릴산	4.0	4.0
n-메틸-2-피롤리돈	2.0	2.0
피마자유	2.0	2.0
수산화 알루미늄	0.025	0.025
셀룰로스 겔	4.0	4.0
글리세린	20.0	20.0
소르비톨	10.0	10.0
카올린	0.5	0.5
합계	100.000	100.000
pH	4.5 - 5.0	4.5 - 5.0

<52> * 모든 값들은 %(w/w)로 나타냄.

<53> II. 안정성 데이터

<54> 실제 실시예에서 DNCB 함량에 대한 안정성 데이터. 실험은 25℃ 및 60% 습도의 환경에서 수행되었다. 그 결과들은 100%로 취해진 초기 값과 비교하여 나타내며, 표 2에 제공된다.

표 2

<55>		초기값	1개월 후	3개월 후	6개월 후	9개월 후
	DNCB 함량	100%	99.5%	99.2%	99.0%	99.1%

<56> III. 변색 시험

<57> 본 발명자들은 실제 실시예에서 DNCB 수용성 국소용 제제의 안정성에 대한 변색 정도를 측정하였다. 실험은 25℃ 및 60% 습도의 환경에서 수행되었다. 그 결과들은 초기 값에 상대적인 변색 정도의 견지에서 나타내며, 표 3에 제공된다.

- <58> 상당한 차이: 3+
- <59> 가시적인 차이: 2+
- <60> 약간의 차이: +
- <61> 변화 없음: -

표 3

<62>		초기값	1개월 후	3개월 후	6개월 후	9개월 후
	변색 정도	-	+	+	+	+

<63> IV. 활성 평가

<64> 본 발명자들은 실제 실시예의 DNCB 수용성 국소용 패치 제제를 HIV 환자 지원자들에게 도포하고 HIV에 대한 그 의 효능을 조사하였다. 본 발명자들은 위약 수용성 국소용 패치 제제를 비교를 위해 사용하였다.

<65> 본 발명자들은 패치 제제를 5명의 지원자들의 상단부에 8시간(1명의 환자), 4시간(1명의 환자), 및 15분(3명의 환자) 동안 도포하고, 1주일 후 소집하여 이들의 혈액을 분석하였다. 바이러스성 로드(VL) 측정치는 초감각성 HIV-1 RNA PCR 분석에 의해 취해졌다.

<66> 그 결과들은 아래 표 4에 나타낸다.

표 4

<67>	도포 시간	피부 자극	CD4		CD8		NK		VL		
			전	후	전	후	전	후	전	후	
	환자 1	8시간	G4	110	129	622	632	60	32	45930	71676
	환자 2	4시간	G3	257	248	1379	1562	70	74	<20	<20
	환자 3	15분	G0	107	199	426	637	67	82	85615	1188
	환자 4	15분	G0	253	226	747	767	24	34	23383	5720
	환자 5	15분	G0	14	6	826	303	14	50	581655	68144

<68> *1: CD4&CD8; T-셀 서브셋들: NK, 천연 킬러 셋; VL; 바이러스성 로드(RNA PCR)

<69> *2: 피부 반응 등급

<70> 등급 4(G4): 홍반, 포진 및 수포 형성

- <71> 등급 3(G3): 홍반, 포진; 수포 없음
- <72> 등급 2(G2): 전체 패치 영역을 커버하는 홍반; 포진 없음
- <73> 등급 1(G1): 전체 미만의 패치 영역을 커버하는 약한 홍반
- <74> 등급 0(G0): 패치 부위에서 최소 반응 또는 반응 없음

<75> V. 고찰

<76> 표 2 및 3에 기초하여, 수용성 패치 제제 중의 DNCB는 안정하고; 변색은 사용 가능한 범위 내였고, 실용성은 충분했다. 표 4는 환자 1에서, DNCB 수용성 패치 제제가 장기간(8시간) 동안 도포될 때 상당한 피부 자극이 발생하고; CD4 및 CD8 카운트들이 증가하지만, NK는 감소하고, VL은 증가함을 보여준다. 환자 2에서, 피부 자극 정도는 환자 1에 대해서 보다 적다. NK 카운트는 다소 증가하였고, VL에서 어떠한 현저한 변화도 보이지 않았다. 환자 3 내지 5에 대해, 도포 시간은 단축되었고(15분), 어떠한 피부 자극도 없었다. 그러나, CD4 및 CD8 카운트들은 변화를 나타냈고, NK 카운트는 분명히 증가하였으며, VL은 극적으로 감소하였고, 이는 HIV 혈액 농도의 억제를 분명히 나타낸다. DNCB 면역학적 활성화는 NK 셀들의 증가에 공헌하기 때문에, 이는 감소된 VL에도 기여할 수 있다. 이러한 정보에 기초하여, DNCB 수용성 패치 제제를 장기간 동안 도포하는 것은 의미가 없고; 그것을 단지 피부에 단시간(약 15분) 동안 도포하는 것이 HIV에 대해 극히 효과적이고, 분명히 실용적이다. 또한, 본 발명자들은 위약이 도포되어: 어떠한 피부 자극도 없고, 절대적으로 HIV에 대한 어떠한 영향도 없음에 대한 연구를 동시에 수행하였다. 이는 DNCB의 분명한 효과를 재확인시켜 주었다. 더욱이, 패치를 사용할 때, 그것을 단지 피부에 단시간 동안 도포하는 것으로 환자의 라이프스타일에서 어떠한 변화도 없이 AIDS를 치료받을 수 있게 하므로, 그 환자는 건강한 사람과 거의 동일한 라이프스타일을 영위할 수 있다. 또한, 다른 HIV 투약법들과의 동시 사용 역시 상당히 가능하다. DNCB의 부작용에 대한 연구가 몇 회 수행되었으며, 발암성과 같이 생명을 위협하는 부작용의 경우에 대한 어떠한 보고서도 보고되지 않았다. 더욱이, 본 발명의 DNCB 수용성 국소용 패치 제제는 단지 1주일에 1회 도포됨으로써, 그러한 치료법은 연간 인당 약 300 달러의 비용을 가능케 하고, 다른 HIV 치료 투약법보다 저렴하므로, 개발 도상국에서 이를 잘 사용할 수 있게 한다.

<77> 상기 결과들 및 고찰로부터 본 발명이 DTH 유발제들의 전달에 있어서 많은 장점을 제공하는 것은 명백하다. 본 발명의 국소용 제제들은 피검자로서의 DTH 유발제의 투여를 위한 효율적이고 효과적인 전달 비히클이고, 단지 필요한 것은 약제 투여를 제공하기 위해 단기간 동안 도포되어야 한다는 것이다. 더욱이, 본 발명의 국소용 패치 제제들은 25°C 저장에 안정하다. 본 발명의 제제들은 AIDS를 포함하는 많은 질병 증상들을 치료하는 매우 저렴한 방안을 나타낸다. 그것으로, 본 발명은 당업계에 현저히 기여한다.

<78> 본 명세서에 인용된 모든 문헌들 및 특허들은 개개의 공고 또는 특허 각각이 마치 특별히 그리고 개별적으로 참고 문헌으로서 인용된 것처럼 본 명세서에 참고 문헌으로서 인용한다. 임의의 공고 문헌의 인용은 출원일에 우선하는 그의 개시를 위한 것으로 본 발명이 선행 발명에 의해 그의 공개를 소급하는 권리를 부여받지 않은 입장으로서 해석되지 않아야 한다.

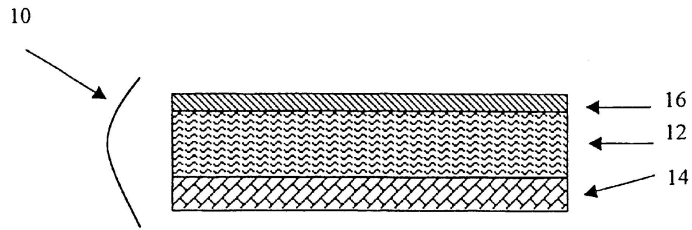
<79> 상기 발명은 명료한 이해를 목적으로 예시 및 실시예에 의해 다소 상세히 기재하였지만, 본 발명의 교시에 비추어 첨부된 특허 청구의 범위의 정신 및 범위에서 벗어나지 않는 특정 변화들 및 변형들이 이에 이루어질 수 있음이 당업계의 보편적인 기술을 가진 자들에게 용이하게 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

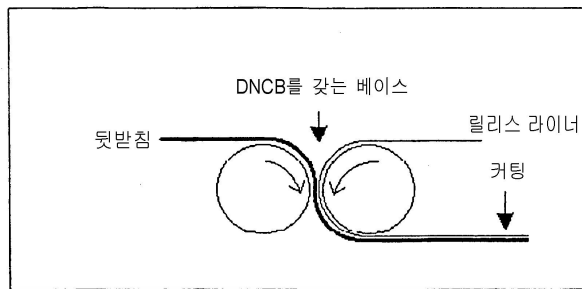
- <80> 도 1은 본 발명에 따른 국소용 패치 제제의 단면도.
- <81> 도 2 및 도 3은 본 발명의 국소용 패치 제제들의 제조 공정을 나타내는 개략도.

도면

도면1



도면2



도면3

