



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0113280
 (43) 공개일자 2007년11월28일

(51) Int. Cl.

A61K 31/23 (2006.01) *A61K 31/231* (2006.01)
A61K 31/075 (2006.01) *A61P 31/22* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7023002

(22) 출원일자 2007년10월09일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년10월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/009036

국제출원일자 2006년03월10일

(87) 국제공개번호 WO 2006/099374

국제공개일자 2006년09월21일

(30) 우선권주장

11/077,864 2005년03월10일 미국(US)

(71) 출원인

쓰리엠 이노베이티브 프로퍼티즈 컴파니

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 피.오.박스 33427 쓰리엠 센터

(72) 별명자

호브스, 테리, 알.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427 쓰리엠 센터

칸트너, 스티븐, 에스.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오피스 박스 33427 쓰리엠 센터

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 항바이러스 조성물 및 사용 방법

(57) 요 약

구체적으로, 항바이러스 지질 성분, 예를 들면 지방산 에스테르, 지방 에테르, 또는 그의 알콕시드 유도체를 포함하는, 항바이러스 조성물, 특히 국소, 특히 점액 조직(즉, 점막)에 도포될 때 유용한 것에 관한 것이다. 상기 조성물은 효과적인 국소 항균 활성을 제공하고, 따라서 미생물(바이러스 포함)에 의해 야기되는 또는 악화된 상태의 치료 및(또는) 예방에 유용하다.

(72) 발명자

스콜즈, 매튜, 티.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오
피스 박스 33427쓰리엠 센터

앤드류즈, 제프리, 에프.

미국 55133-3427 미네소타주 세인트 폴 포스트 오
피스 박스 33427쓰리엠 센터

특허청구의 범위

청구항 1

환부를

다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방 에테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방 에테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C7-C14)포화 지방 알콜 에스테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C8-C22)단일- 또는 다중-불포화 지방 알콜 에스테르, 이들의 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함하고 알콕실화 유도체가 다가 알콜 1 몰 당 5 몰 미만의 알콕시드를 갖는, 유효량의 항바이러스 지질 성분; 및

외부 진통제를 포함하는 항바이러스 조성물과 접촉시키는 것

을 포함하는, 대상의 피부 또는 점막 위 또는 안의 헤르페스 바이러스에 의해 야기된 바이러스 감염의 치료 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 항바이러스 지질 성분이 5 중량% 초과의 양으로 존재하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 항바이러스 지질 성분이 15 중량% 초과의 양으로 존재하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 보습제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 보습제가 습윤제, 피부연화제 및 이들의 조합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 습윤제가 글리콜, 우레아, 글리세롤 및 이들의 조합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 항바이러스 지질 성분과 별도의 소수성 성분을 추가로 포함하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 항바이러스 지질 성분이 항바이러스 지질 성분의 총 중량을 기준으로, 15 중량% 이하의 디- 또는 트리-에스테르, 디- 또는 트리-에테르, 이들의 알콕실화 유도체, 또는 이들의 조합물을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 외부 진통제가 벤조카인, 부탐벤 퍼크레이트, 디부카인, 디부카인 HC1, 디메티소퀸 HC1, 디클로닌 HC1, 리도카인, 리도카인 HC1, 프라목신 HC1, 테트라카인, 테트라카인 HC1, 벤질 알콜, 장뇌, 장뇌화 메타크레졸, 노간주나무 타르, 멘톨, 폐놀, 폐놀레이트 소듐, 레조르시놀, 디펜히드라민 HC1, 트리펠렌나민 HC1, 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 피부 보호제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 피부 보호제가 알란토인, 알루미늄 히드록시드 겔, 칼라민, 코코아 버터, 대구간유, 콜로이드성 오트밀, 디메티콘, 글리세린, 경화 지방, 카올린, 라놀린, 광유, 바셀린, 중탄산나트륨, 국소 전분,

아세트산아연, 탄산아연, 산화아연, 아세트산알루미늄, 황산알루미늄, 및 윗치 헤젤로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 항바이러스 지질 성분이 프로필렌 글리콜의 (C7-C14)포화 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜의 (C8-C22)불포화 지방산 에스테르; 및 이들의 조합물을 포함하는 항바이러스 지질 성분 유효량을 포함하는 것인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 항바이러스 지질 성분이 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 계면활성제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 계면활성제가 비이온계 계면활성제인 방법.

청구항 16

미생물을 프로필렌 글리콜 지방산 모노에스테르를 20 중량% 초과의 양으로 포함하는 항바이러스 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 미생물의 사멸 또는 불활성화 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 미생물이 1종 이상의 바이러스를 포함하고, 상기 항바이러스 조성물이 1종 이상의 바이러스를 불활성화시키는데 효과적인 양으로 사용되는 방법.

청구항 18

포유동물 조직을 1종 이상의 미생물을 사멸 또는 불활성화시키는 유효량의

다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방 에테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방 에테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C7-C14)포화 지방 알콜 에스테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C8-C22)단일- 또는 다중-불포화 지방 알콜 에스테르, 이들의 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함하고 알콕실화 유도체가 다가 알콜 1 몰 당 5 몰 미만의 알콕시드를 갖는, 유효량의 항바이러스 지질 성분; 및

외부 진통제를 포함하는 항바이러스 조성물과 접촉시키는 것

을 포함하는, 대상의 포유동물 조직 상의 바이러스 감염의 치료 및(또는) 예방 방법.

청구항 19

다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방산 모노에스테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방산 모노에스테르, 다가 알콜의 (C7-C12)포화 지방 모노에테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방 모노에테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C7-C14)포화 지방 알콜 모노에스테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C8-C22)단일- 또는 다중-불포화 지방 알콜 모노에스테르, 이들의 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함하고 조성물의 총 중량을 기준으로 5 중량% 초과의 양으로 존재하는 항바이러스 지질 성분; 및

외부 진통제

를 포함하는 국소 항바이러스 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 항바이러스 지질이 10 중량% 초과의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 항바이러스 지질이 15 중량% 초과의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 22

제19항에 있어서, 보습제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 보습제가 습윤제, 피부연화제, 및 이들의 조합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 습윤제가 글리콜, 우레아, 글리세롤 및 이들의 조합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 25

제19항에 있어서, 상기 외부 진통제가 벤조카인, 부탐벤 피크레이트, 디부카인, 디부카인 HCl, 디메티소퀸 HCl, 디클로닌 HCl, 리도카인, 리도카인 HCl, 프라목신 HCl, 테트라카인, 테트라카인 HCl, 벤질 알콜, 장뇌, 장뇌화 메타크레졸, 노간주나무 타르, 멘톨, 페놀, 페놀레이트 소듐, 레조르시놀, 디펜히드라민 HCl, 트리펠렌나민 HCl, 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 26

제19항에 있어서, 피부 보호제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 피부 보호제가 알란토인, 알루미늄 히드록시드 젤, 칼라민, 코코아 버터, 대구간유, 콜로이드성 오트밀, 디메티콘, 글리세린, 경화 지방, 카올린, 라놀린, 광유, 바셀린, 중탄산나트륨, 국소 전분, 아세트산아연, 탄산아연, 산화아연, 아세트산알루미늄, 황산알루미늄, 및 윗치 헤겔로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 28

제19항에 있어서, 상기 항바이러스 지질 성분이 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 29

환부를

다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방 에테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방 에테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C7-C14)포화 지방 알콜 에스테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C8-C22)단일- 또는 다중-불포화 지방 알콜 에스테르, 이들의 알콕실화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함하고 알콕실화 유도체가 다가 알콜 1 몰 당 5 몰 미만의 알콕시드를 갖는, 유효량의 항바이러스 지질 성분; 및

외부 진통제를 포함하는 항바이러스 조성물과 접촉시키는 것

을 포함하는, 대상의 피부 또는 점막 위 또는 안의 포진 병변의 치료 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 포진 병변이 점액 조직 상에 존재하는 방법.

청구항 31

환부를

(C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C7-C14) 포화 지방 알콜 에스테르, (C2-C8) 히드록시카르복실산의 (C8-C22) 단일- 또는 다중-불포화 지방 알콜 에스테르, 이들의 알콕시화 유도체 또는 이들의 조합물을 포함하고 알콕시화 유도체가 다가 알콜 1 몰 당 5 몰 미만의 알콕시드를 갖는, 유효량의 항바이러스 지질 성분을 포함하는 항바이러스 조성물과 접촉시키는 것

을 포함하는, 대상의 피부 또는 점막 위 또는 안의 바이러스 감염의 치료 방법.

명세서

배경기술

- <1> 항균제(예를 들면, 항생제, 방부제)의 사용은 현재 의학 요법에서 중요한 역할을 하고 있다. 이것은 세균, 진균 또는 바이러스 감염 또는 병변을 앓는 피부 또는 점막에 대한 가장 효과적인 치료 과정이 주로 국소 항균제의 사용을 포함하는, 피부 및 상처 소독뿐만 아니라 피부과학 분야에서 특히 두드러진다.
- <2> 바이러스 감염에 의해 야기되는 피부 병, 예를 들면 단순포진 및 대상포진은 신체의 내부로부터 유래된다. 일반적으로 "열성수포" 또는 "단순포진"으로 알려진, 헤르페스 바이러스(예를 들면, "HSV"로 언급되는 제1 또는 2형 단순포진 바이러스)에 의해 야기되는 감염이 일반적이다. 미국 성인의 대략 80%가 HSV-1에 감염되고, 어린 잡아 성인의 20-40%가 재발 발발을 겪는 것으로 문헌에 기재되어 있다[Higgins CR, et al., *Natural History, management and complications of herpes labialis*, J. Med. Virol. 1(Suppl.):22-26, 1993]. 다수의 공지된 항바이러스 화합물을 이들의 피부에 침투할 수 있는 능력이 제한되어 있기 때문에 이를 감염의 국소 치료에 부적합할 수 있다.
- <3> 공지된 항바이러스 화합물을 함유하는 다수의 국소 조성물은 주로 피부의 바이러스 감염 또는 피부 병변과 연관된 통증, 염증 및(또는) 가려움증과 같은 증상을 완화시키지 못할 수 있다. 또한, 많은 것들이 영구적으로 흉터가 남을 가능성 및 질환 상태의 지속으로 이어지는, 세균 또는 진균에 의한 이들 병변의 2차적인 감염을 막지 못할 수 있다.
- <4> 따라서, 추가적인 항바이러스 조성물을 여전히 필요로 하고 있다.
- <5> <발명의 요약>
- <6> 본 발명은 항바이러스 조성물 및 이 조성물의 사용 및 제조 방법을 제공한다. 이러한 조성물은 전형적으로 국소적으로, 특히 피부, 상처 또는 점액 조직(즉, 점막)에 도포될 때 유용하지만, 광범위의 다양한 표면이 치료될 수 있다. 이들은 미생물, 특히 바이러스의 효과적인 감소, 억제, 예방 또는 제거를 제공할 수 있다. 조성물은 또한 바이러스에 의해 야기된 병변의 감소 또는 예방을 제공하여 임상학적 개선을 가져올 수 있다.
- <7> 본 발명의 조성물은 효과적인 국소 항바이러스 활성을 제공하고, 따라서 다양한 포유동물 조직, 특히 피부, 상처 및(또는) 점막 상에서 바이러스에 의해 야기되거나 또는 악화된 상태의 국소적인 치료 및(또는) 예방에 유용하다.
- <8> 본 발명의 특정 실시태양은 또한 세균 및 진균을 포함하는 다른 미생물들의 효과적인 감소, 예방 또는 제거를 제공하고, 따라서 주로 1차적인 바이러스 감염에 수반되는 2차적인 세균 또는 진균 감염을 치료하는데 있어서 특히 유용할 수 있다. 이러한 조성물은 중장인자 성분(즉, 중장인자)을 포함할 수 있다.
- <9> 중요하게, 본 발명의 특정 실시태양은 미생물 내성을 발생시킬 가능성이 매우 낮다. 따라서, 이러한 조성물은 국소 감염을 치료하거나 또는 원하지 않는 세균을 근절하기 위하여 여러 날에 걸쳐 여러 차례 도포될 수 있다. 게다가, 본 발명의 조성물은 항균 내성을 발생시키지 않고서 동일한 환자에 대한 여러 번의 치료 요법에 사용될 수 있다.
- <10> 또한, 본 발명의 바람직한 조성물은 피부, 피부 병변 및 점막에 대하여 일반적으로 낮은 자극 수준을 갖는다.
- <11> 본 발명의 조성물은 항바이러스 지질 성분을 포함한다. 특정 실시태양에서, 항바이러스 지질 성분은 다가 알콜의 지방산 에스테르, 다가 알콜의 지방 에테르, 히드록시산의 지방 알콜 에스테르, 이들의(지방산 에스테르, 에테르, 또는 지방 알콜 에스테르의) 알콕시화 유도체, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 이들 항바이러스 지질들 중 특정 물질은 각질층을 통해 이동할 수 있는 능력을 가져 바로 그 표면에서 피부 내로 더 깊이 항바이러스 활성을 제공할 수 있는 것으로 생각된다.
- <12> 특정 조성물은 증상들에 대한 완화, 예를 들면 통증 및(또는) 가려움 완화를 제공하기 위해 외부의 진통제 성분

을 추가로 포함한다. 놀랍게도, 특정 항바이러스 지질 성분의 피부 침투 능력은 외부 진통제의 효능을 증대시키는 것으로 생각된다. 역시 포함될 수 있는 다른 성분들은 중점제, 피부연화제와 습윤제를 포함하는 보습제, 피부 보호제, 향미제, 기타 미용 또는 제약 활성물질, 및 계면활성제이다.

- <13> 중요하게는, 본 발명의 조성물은 포유동물 조직 위 또는 안의 미생물을 파괴시킬 수 있다. 그러므로, 사용된 성분의 농도는 일반적으로 특정의 국소적으로 도포된 조성물을 단순히 보존하는데, 즉 소독 이외의 다른 목적을 위한 국소 조성물 중에서의 미생물 생장을 막는데 사용되어 온 것보다 더 크다.
- <14> 한 실시태양에서, 본 발명은 다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방산 모노에스테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방산 모노에스테르, 다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방 모노에테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방 모노에테르, (C2-C8)히드록시산의 (C7-C14)포화 지방 알콜 에스테르, (C2-C8)히드록시산의 (C8-C22)단일- 또는 다중-불포화 지방 알콜 에스테르, 상기한 것들 중 임의의 것의 알콕실화 유도체(여기서, 알콕실화 유도체는 다가 알콜 1 몰 당 5 몰 미만의 알콕시드를 가짐), 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항바이러스 지질 성분 및 외부 진통제를 포함하는 항바이러스 조성물을 제공한다.
- <15> 바람직하게는, 항바이러스 지질 성분은 5 중량% 초과, 보다 바람직하게는 10 중량% 초과, 더욱 바람직하게는 15 중량% 초과, 및 더욱 더 바람직하게는 20 중량% 초과의 양으로 존재한다. 달리 명시하지 않는 한, 모든 중량 %는 "즉시 사용 가능한" 또는 "사용된" 조성물의 총 중량에 기준한다. 바람직하게는, 항바이러스 지질 성분이 다가 알콜의 모노에스테르, 다가 알콜의 모노에테르, 또는 이들의 알콕실화 유도체를 포함한다면, 항바이러스 지질 성분의 총 중량을 기준으로 50 중량 이하, 보다 바람직하게는 40 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 25 중량% 미만, 및 더욱 더 바람직하게는 15 중량% 이하의 디에스테르, 디에테르, 트리에스테르, 트리에테르, 또는 이들의 알콕실화 유도체가 존재한다.
- <16> 바람직하게는, 항바이러스 지질 성분은 프로필렌 글리콜의 (C8-C12)지방산 에스테르를 포함한다. 대부분의 실시태양에서, 항바이러스 지질 성분은 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 및 이들의 조합물을 포함한다.
- <17> 바람직하게는, 항바이러스 조성물은 외부 진통제를 포함한다. 안전하고 효과적인 외부 진통제는 아민 및 "카인(caine)" 타입으로부터 선택된 것들, 알콜 및 케톤 타입으로부터 선택된 것들, 항히스타민 타입으로부터 선택된 것들, 히드로코르티손 제제로부터 선택된 것들, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 적절한 중량%로 사용될 때, 이들은 바이러스 감염과 연관된 통증 또는 가려움과 같은 증상들을 일시적으로 완화시킨다. 바람직한 아민 및 "카인" 타입 외부 진통제는 벤조카인, 부坦벤 피크레이트, 디부카인(또는 디부카인 HCl), 디메티소퀸 HCl, 디클로닌 HCl, 리도카인(또는 리도카인 HCl), 프라목신 HCl, 테트라카인(또는 테트라카인 HCl), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 알콜 및 케톤 타입 외부 진통제는 벤질 알콜, 장뇌, 장뇌화 메타크레졸, 노간주나무 타르, 멘톨, 페놀, 페놀레이트 소듐, 레조르시놀, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 항히스타민 타입 외부 진통제는 디펜히드라민 HCl, 트리펠렌나민 HCl 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 히드로코르티손 제제는 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 1개 초파의 유형으로부터의 외부 진통제의 혼합물도 또한 유용하다. 안전하고 효과적인 진통제에 관한 추가의 정보는 문헌[Tentative Final Monograph on External Analgesic Drug Products for Over-the-counter Human Use, published by the United States Food and Drug Administration in the Federal Register, Volume 48, Number 27, 2/8/1983, pages 5852 to 5869]에 제공되어 있다.
- <18> 바람직하게는, 항바이러스 조성물은 보습제를 포함한다. 보습제는 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤, 소르비톨, 알파-히드록시산, 우레아, 아미노산, 에톡실화 아미드, 소듐 피롤리돈 카르복실산 및 이들의 조합물과 같은 습윤제를 비롯한 친수성 성분일 수 있다. 추가적으로, 보습제는 광유, 스쿠알렌, 바셀린, 코코아 버터, 밀납, 호호바유, 라놀린 및 유도체, 실리콘, 지방산, 지방 알콜, 지방산 에스테르, 지방 알콜 에스테르, 지방산 트리글리세리드, 및 이들의 조합물과 같은 피부연화제를 비롯한 수분 보유를 돋는 소수성 폐색성 성분일 수 있다.
- <19> 몇몇 습윤제 또는 피부연화제를 포함하는 특정 물질들은 안전하고 효과적인 피부 보호를 제공하는데 특히 유용하다. 바람직한 피부 보호제는 알란토인, 알루미늄 히드록시드 겔, 칼라민, 코코아 버터, 대구간유, 콜로이드 성 오트밀, 디메티콘, 글리세린, 경화 지방, 카올린, 라놀린, 광유, 바셀린, 중탄산나트륨, 국소 전분, 아세트산아연, 탄산아연, 산화아연, 아세트산알루미늄, 황산알루미늄, 및 웃치 해젤(witch hazel)을 포함한다.
- <20> 본 발명은 또한 본 발명의 조성물의 사용 방법을 제공한다. 한 실시태양에서, 본 발명은 포유동물 조직, 특히

피부 및(또는) 점막 상의 미생물에 의해 야기되거나 또는 악화된 바이러스 감염을 예방 및(또는) 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 포유동물 조직, 특히 피부 및(또는) 점막을 본 발명의 항바이러스 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.

- <21> 다른 실시태양에서, 본 발명은 미생물을 사멸 또는 불활성화시키는 방법을 제공한다. 본원에서, "사멸 또는 불활성화"는 미생물을 사멸시키거나(예를 들면, 세균 및 진균) 또는 다른 방식으로 이들을 불활성으로 만들어서(예를 들면, 바이러스) 이들을 불능으로 만드는 것을 의미한다. 본 발명은 헤르페스 계열의 바이러스, 예를 들면 제I형 단순포진 바이러스, 제II형 단순포진 바이러스, 제IV형 단순포진 바이러스, 대상포진 바이러스; 폭스 바이러스; 코로나 바이러스; 파라믹소바이러스; 및 토가바이러스를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 껍질보유 바이러스의 불활성화 방법을 제공한다.
- <22> 특정 실시태양에서, 본 발명의 조성물은 주로 대상의 피부 또는 점액 조직 위에 또는 안에 있는 스타필로코쿠스 속(*Staphylococcus spp.*), 스트렙토코쿠스속(*Streptococcus spp.*), 에스케리치아속(*Escherichia spp.*), 엔테로코쿠스속(*Enterococcus spp.*), 슈도모나스속(*Pseudomonas spp.*) 세균 및 그의 조합물, 및 보다 구체적으로는 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(황생제 내성 균주, 예를 들면 베티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스 포함), 스타필로코쿠스 에피데르미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 에스케리치아 콜리(*Escherichia coli*)(*E. coli*), 슈도모나스 애루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)(*Pseudomonas ae.*), 스트렙토코쿠스 피오게네스(*Streptococcus pyogenes*), 및 이들의 조합물과 같은 것에 대한 세균 감염 예방 및(또는) 세균 사멸 방법을 제공한다. 본 방법은 1종 이상의 미생물(예를 들면, 세균 및 진균)을 사멸시키거나 또는 1종 이상의 미생물(예를 들면, 바이러스, 특히 헤르페스 바이러스)을 불활성화시키는데 효과적인 양의 본 발명의 항바이러스 조성물과 미생물을 접촉시키는 것을 포함한다.
- <23> 한 실시태양에서, 바이러스 감염에 의해 야기된 병변의 치료 방법이 또한 제공된다. 본 방법은 환부를 다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방산 에스테르, 다가 알콜의 (C7-C14)포화지방 에테르, 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방 에테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C7-C14)포화 지방 알콜 모노에스테르, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C8-C22)단일- 또는 다중-불포화 지방 알콜 모노에스테르, 이들의 알콕실화 유도체(여기서, 알콕실화 유도체는 다가 알콜 1 몰 당 5 몰 미만의 알콕시드를 가짐), 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항바이러스 지질 성분 및 외부 진통제를 포함하는 항바이러스 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- <24> 예를 들면, 한 실시태양에서, 본 발명은 대상의 포유동물 조직(특히, 피부, 점액 조직 및(또는) 상처) 상의 바이러스 감염의 치료 방법을 제공한다. 이 방법은 환부를 (C2-C8)히드록시산의 (C8-C14)지방 알콜 에스테르, (C2-C8)히드록시산의 (C8-C22)단일- 또는 다중-불포화 지방 알콜 에스테르, 이들의 알콕실화 유도체(여기서, 알콕실화 유도체는 다가 알콜 1 몰 당 5 몰 미만의 알콕시드를 가짐), 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항바이러스 지질 성분을 포함하는 항바이러스 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- <25> 다른 실시태양에서, 본 발명은 헤르페스 계열의 바이러스에 의해 야기된 포유동물에서의 바이러스 감염을 국소적으로 치료하는 방법을 제공한다. 헤르페스 계열의 바이러스에 의해 야기된 바이러스 감염은 단순포진, 대상포진, 수두 및 성기 헤르페스를 포함한다. 이 방법은 환부를 프로필렌 글리콜의 (C7-C14)포화 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜의 (C8-C22)불포화 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합물을 20 중량% 초과의 양으로 포함하는 유효량의 항바이러스 지질 성분을 포함하는 항바이러스 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- <26> 또 다른 실시태양에서, 본 발명은 HSV 감염의 국소 치료에 유용한 조성물 및 환부를 프로필렌 글리콜의 (C7-C14)포화 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜의 (C8-C22)불포화 지방산 에스테르, 또는 이들의 조합물을 포함하는 유효량의 항바이러스 지질 성분과 함께 외부 진통제를 포함하는 항바이러스 조성물과 접촉시키는 상기 감염의 국소 치료 방법을 제공한다. 적합한 외부 진통제는 벤조카인, 부탐벤 피크레이트, 디부카인, 디부카인 HCl, 디메티소퀸 HCl, 디클로닌 HCl, 리도카인, 리도카인 HC1, 프라목신 HC1, 테트라카인, 테트라카인 HC1, 벤질 알콜, 장뇌, 장뇌화 메타크레졸, 노간주나무 타르, 멘톨, 페놀, 페놀레이트 소듐, 레조르시놀, 디펜히드라민 HC1, 트리펠렌나민 HC1, 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- <27> 본 발명의 조성물은 또한 효과적이게 남아있어 상당한 항균 활성을 제공하는 상태를 표면(예를 들면, 피부, 점액 조직 및(또는) 상처)에 부여하거나 또는 잔류물을 남겨두는 것으로부터 야기되는 표면 상에 잔류 항균 효능을 제공하는데 사용될 수 있다. 이것은 구체적으로 다른 것들 중에서 특히 피진, 피부 발진, 및 홍역, 단순포진, 수두, 수족구병, 풍진 및 장미진에 의해 야기된 병변의 전염성을 감소시킬 수 있다. 추가로, 상기 조성물은 바이러스 부위에서 2차적인 세균 감염을 막는데 사용될 수 있다.

- <28> 제조 방법도 또한 제공된다.
- <29> <정의>
- <30> 하기 용어들은 본원에서 다음과 같은 정의에 따라 사용된다.
- <31> "외부 진통제"는 경피 지각 수용체들을 억압시킴으로써 진통, 마취 또는 항가려움 효과를 갖거나, 또는 경피 지각 수용체들을 자극함으로써 국소 반대자극 효과를 갖는 국소적으로 도포되는 화합물을 의미한다.
- <32> "유효량"은 조성물 중에서 전체적으로, 허용가능한 수준의 미생물 결과가 나오도록 1종 이상의 미생물을 감소, 예방 또는 제거하는 항균(예를 들면, 항바이러스, 항세균 또는 항진균 포함) 활성을 제공하는 항바이러스 지질 성분 및(또는) 증강인자 성분의 양을 의미한다. 전형적으로, 이것은 임상학적 증상을 야기하지 않을 정도로 충분히 낮은 수준이고 바람직하게는 검출가능하지 않은 수준이다.
- <33> (달리 명시하지 않는 한) 모든 성분들의 열거된 농도는 "즉시 사용가능한" 또는 "사용된" 조성물에 대한 것임을 이해해야 한다. 조성물은 농축된 형태일 수 있다. 즉, 특정 실시태양의 조성물은 사용자에 의해 적절한 비허클로 희석되게 되는 농축물 형태일 수 있다.
- <34> "보습제"는 피부, 점막, 상처, 병변 또는 음의 수화도를 증가시키게 되는 물질을 말한다.
- <35> "습윤제"는 피부의 상부층들 내에 수분의 보유를 돋기 위해 환경으로부터 물을 끌어당겨 수화를 증가시키는 극성 흡습성 물질이다.
- <36> "피부연화제"는 경피성 수분 손실(TEWL)을 감소시킴으로써 수화를 증가시키는, 주로 얇은 폐색성 필름을 형성하고 피부에 부드러움, 윤활성 및 매끈함을 제공하는 소수성 물질이다.
- <37> "안정한"은 둘다 아래에서 보다 상세하게 정의되는 물리적으로 안정하거나 또는 화학적으로 안정한 것을 의미한다.
- <38> "증강인자"는 항바이러스 지질 성분을 제외한 조성물 및 증강인자 성분을 제외한 조성물을 별도로 사용할 때, 이들이 전체 조성물과 동일한 수준의 항균 활성을 제공하지 못하도록 항균 지질 성분의 효능을 증대시키는 성분을 의미한다. 예를 들면, 항바이러스 지질 성분 부재하의 증강인자 성분은 어떠한 인식가능한 정도의 항균 활성을 제공하지 못할 수 있다. 증대 효과는 사멸 수준, 사멸 속도 및(또는) 사멸된 미생물의 스펙트럼에 관한 것일 수 있고, 모든 미생물에 대하여 관찰되지 않을 수 있다. 사실상, 증대된 사멸 수준은 가장 흔하게는 대장균과 같은 그램 음성균에서 보여진다. 증강인자는 나머지 조성물과 합해질 때, 전체 조성물이 증강인자 성분이 제외된 조성물 및 항바이러스 지질 성분이 제외된 조성물의 활성의 합보다 더 큰 활성을 나타내도록 하는 상승 작용제일 수 있다.
- <39> "미생물("microorganism" 또는 "microbe")" 또는 "미생물의"는 세균, 효모, 곰팡이, 진균, 원생동물, 미코플라스마, 뿐만 아니라 바이러스(지질 껍질보유 RNA 및 DNA 바이러스 포함)를 말한다.
- <40> "항생제"는 감염성 질환을 치료하는데 사용되고 뜯은 농도에서 미생물을 파괴 또는 억제할 수 있는 능력을 갖는 미생물에 의해 생산된 유기 화학물질을 의미한다. 이것은 또한 미생물에 의해 생산된 화합물의 화학적 유도체인 반-합성 화합물 또는 세포의 생존에 필수적인 매우 특이적인 생화학 경로에 작용하는 합성 화합물을 포함할 수도 있다.
- <41> "방부제"는 병원균성 및 비-병원균성 미생물을 사멸시키는 화학 약제를 의미한다. 방부제는 일반적으로 세포 대사 및(또는) 세포 엔벨로프(envelope)를 보다 광범위하게 방해한다.
- <42> "점막("mucous membranes" 또는 "mucosal membranes")" 및 "점액 조직"은 상호교환가능하게 사용되고, 코(전비 공, 비구개강 등), 구강(안쪽 입술, 혀면와동 및 잇몸을 포함하는 입), 외이, 중이, 질강 및 다른 유사 조직들의 표면을 말한다. 예로는 점막, 예를 들면 볼, 치은, 코, 눈, 기관, 기관지, 위장, 직장, 요도, 요관, 질, 자궁경부 및 자궁 점막을 들 수 있다.
- <43> "항바이러스 지질"은 6개 이상의 탄소 원자, 바람직하게는 7개 이상의 탄소 원자, 더욱 더 바람직하게는 8개 이상의 탄소 원자를 갖는 1개 이상의 알킬 또는 알킬렌 기를 갖는 방부제를 말하며, 6.2 이하, 보다 바람직하게는 5.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 5.5 이하의 친수성/호지성 균형(HLB)을 갖는다. 항바이러스 지질은 바람직하게는 3 이상, 바람직하게는 3.2 이상, 및 더욱 더 바람직하게는 3.4 이상의 HLB를 갖는다.
- <44> 본원에서 사용된 "지방"은 달리 명시되지 않는 한, 6개 이상의 탄소 원자를 갖는 칙쇄 또는 분지쇄 알킬 또는

알킬렌 잔기를 말한다.

<45> "병"은 건강치 못함, 질환, 상해, 세균 접락형성 등으로부터 야기되는 신체의 상태를 의미한다.

<46> "치료하다" 또는 "치료"는 전형적으로는 상태의 임상적 증상의 면에서, 병에 대한 대상의 상태를 개선시키는 것을 의미한다.

<47> "대상" 및 "환자"는 사람, 양, 말, 소, 돼지, 개, 고양이, 쥐, 생쥐 또는 다른 포유동물을 포함한다.

<48> "상처"는 예를 들면 찢김, 수술, 화상, 하부 조직에 대한 손상, 예를 들면 욕창, 순환불량 등에 의해 야기되는, 아래 조직을 노출시키는 정상 피부 또는 점액 조직 차단층의 파괴와 관련되는 대상에 대한 상해를 말한다. 상처는 급성 및 만성 상처를 모두 포함하는 것으로 이해된다.

<49> 본원에서 사용된 "병변"은 미생물(예를 들면, 세균, 바이러스 및(또는) 진균) 감염에 의해 야기되는 조직(예를 들면, 피부 및(또는) 점막)의 비정상적인 상태이다.

<50> 용어 "포함한다" 및 이의 변화형은 이들 용어가 상세한 설명 및 청구범위에 나타날 때 제한적인 의미를 갖지 않는다.

<51> 본원에서 사용된 "하나의("a", "an")", "그("the")", "하나 이상" 및 "하나 또는 그 이상"은 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "및(또는)"은 열거된 요소들 중 하나 또는 모두를 의미한다(예를 들면, 병의 예방 및(또는) 치료는 예방, 치료 또는 추가의 병의 예방과 치료 모두를 의미한다).

<52> 또한 본원에서, 끝점에 의한 수치 범위의 인용은 그 범위 내에 포함되는 모든 수들을 포함한다(예를 들면, 1 내지 5는 1, 1.5, 2, 2.75, 3, 3.80, 4, 5 등을 포함한다).

<53> 상기한 본 발명의 요약은 개시된 각 실시태양 또는 본 발명의 모든 시행을 설명하려는 것은 아니다. 하기되는 상세한 설명이 예시적인 실시태양들을 보다 구체적으로 예시한다. 출원 전반에 걸친 몇몇 지점에서, 예 목록을 통해 지침이 제공되며, 이 예들은 다양한 조합으로 사용될 수 있다. 각 경우, 인용된 목록은 단지 대표적인 것으로 사용되며 배타적인 목록으로 해석되어서는 안된다.

발명의 상세한 설명

<54> 본 발명은 항균(예를 들면 항바이러스, 항세균, 및 항진균) 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 예를 들면 다가 알콜의 지방산 에스테르, 다가 알콜의 지방 에테르, 헤드록시산의 지방 알콜 에스테르, 또는 이의(에스테르 또는 에테르의) 알콕실화 유도체와 같은 항바이러스 지질 1종 이상을 포함한다. 특정 조성물은 또한 1종 이상의 외부 진통제 및(또는) 1종 이상의 보습제를 포함한다. 특정 실시태양에서, 보습제는 항바이러스 지질 성분과 동일할 수 있다.

<55> 본 발명의 조성물은 헤르페스 바이러스에 의해 야기된 감염을 치료하는데 유용하다. 국소 크림 및 연고를 포함하는 조성물은 단순포진, 대상포진 및 성기 헤르페스를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는 헤르페스 바이러스에 의해 야기된 국소 피부 감염을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 제제는 헤르페스 바이러스 군의 구성원에 의해 야기된 감염의 치료 및 예방에 유용하다.

<56> 본 발명은 제I형 단순포진 바이러스에 의해 야기된 단순포진의 치료 및 예방에 특히 유용하다. 미국내 성인 인구의 약 15-20%가 때때로 이 바이러스에 의해 야기된 고통스러운 입술이 헌 병변(open lesions on the lips)로 피로움을 겪고 있다. 조성물은 또한 신체 상의 어느 곳, 가장 흔하게는 몸통 및 영덩이 위에 띠모양의 피부 상의 작은 수포들의 고통스러운 발진인 대상포진의 치료에 유용하다. 대상포진은 대상포진 바이러스에 의해 야기된다. 동물 모델은 본 발명의 제제가 시판되는 항바이러스 처방 제품, 특히 5% 아시클로비르 연고와 동등하게 수행함을 보여준다. 이 제제는 병부제 방식으로 지질막을 공격하여 항바이러스 내성을 발현할 확률이 더 낮기 때문에 현재의 약물에 비하여 이점을 갖는다. 게다가, 조성물은 개방 병변 또는 감염 부위에서의 2차적인 세균 감염의 형성을 예방할 것이다. 따라서, 바이러스 감염이 있는 환자는 경구 항생제와 같은 다른 예방적 항균 치료를 받지 않을 수 있을 것이다.

<57> 상기 조성물은 신체 조직(즉, 피부, 점액 조직 및 상처와 같은 포유동물 조직)에 잘 부착되고 따라서 국소적으로 매우 효과적이다. 그리하여, 본 발명은 조성물의 광범위의 다양한 용도를 제공한다. 특히 바람직한 방법은 특히 피부(예를 들면, 피부 병변) 및 상처로의 국소 도포를 포함한다. 여기서 이러한 조직은 포유동물 조직의 바람직한 예이다.

- <58> 본 발명의 조성물은 효과적인 국소 항균 활성을 제공하고, 이에 의해 광범위의 다양한 병을 치료 및(또는) 예방하는데 사용될 수 있다. 예를 들면, 이들은 코, 외이 및 중이, 입, 직장, 질 또는 다른 유사 조직에서와 같은 점막 및(또는) 피부 상에서 미생물(예를 들면, 그람 양성균, 그람 음성균, 진균, 원생동물, 미코플라스마, 효모, 바이러스 및 심지어 지질-캡질보유 바이러스)에 의해 야기되거나 또는 악화된 병의 치료 및(또는) 예방에 사용될 수 있다. 특히 이러한 병을 야기하거나 또는 악화시키는 관련 생물을 헤르페스 계열의 바이러스, 예를 들면 제I형 단순포진 바이러스, 제II형 단순포진 바이러스, 제IV형 단순포진 바이러스, 대상포진 바이러스; 폭스바이러스, 코로나 바이러스, 파라믹소바이러스 및 토가바이러스를 포함한다.
- <59> 본 발명의 조성물은 1종 이상의 미생물-야기 감염 또는 다른 병의 예방 및(또는) 치료에 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 조성물은 단순포진의 예방 및(또는) 치료에 사용될 수 있다.
- <60> HSV-1 및(또는) HSV-2에 의해 야기된 재발 발발의 발병 단계가 공지되어 있다. 제1 또는 조짐기는 저림, 따끔거림, 고통스러움 또는 가려움 느낌이 수반되는 정상적인 모습의 피부가 특징이다. 후속되는 단계는 작고 팽팽한 소포 또는 수포로 발전되는 반점구진 병변의 형성을 포함한다. 소포는 마침내 궤양을 형성하거나 또는 형성하지 않으면서 파괴되거나 또는 붕괴된다. 결국, 병변이 딱지를 형성한다. 전반적으로, 병변은 수일 내지 10일 지속될 수 있다.
- <61> 본 발명의 바람직한 조성물은 HSV-1 및(또는) HSV-2에 의해 야기된 병변의 발발을 치료하는데 사용될 수 있다. 조성물의 도포는 병변의 수를 감소시키고(감소시키거나) 발발 시간의 길이를 단축시키기 위하여 병변 발발의 임의의 단계에서 도포될 수 있다. 조짐기 동안의 조성물 도포는 병변의 발발의 심각한 정도 또는 길이를 최소화시키거나 또는 막을 수 있다. 게다가, 이들은 감염 부위에서의 바이러스 농도(viral load)를 감소시킨다.
- <62> 본 발명의 바람직한 조성물은 피부, 피부 병변 및 점막 상에서 미생물을 신속하게 사멸시키거나 또는 불활성화시키는데 효과적인 양의 항바이러스 지질 성분을 함유한다. 바람직한 조성물은 비리온을 불활성화시켜 한 사람으로부터 다른 사람으로의 감염성 비리온의 전염을 막는다.
- <63> 본 발명의 바람직한 조성물은 일반적으로 피부, 피부 병변 및 점막에 대한 낮은 자극 수준을 갖는다.
- <64> 본 발명의 바람직한 조성물은 적당한 효능을 보장하도록 비교적 장기간 동안 존재를 나타낸다. 예를 들면, 본 발명의 특정 조성물은 도포 부위에서 4시간 이상 및 보다 바람직하게는 8시간 이상 동안 항균 활성을 갖게 유지된다.
- <65> 특정 실시태양에서, 조성물은 임의로 침투제를 포함할 수 있다. 침투제는 조직의 항균 성분 및 존재할 경우, 약리학적 활성제에 대한 투과성을 증가시켜 약물이 조직 내로 또는 조직을 통해 확산되는 속도를 증가시킴으로써 피부 또는 점액 조직 내로의 또는 이를 통한 방부제 확산을 증대시키는 화합물이다. 침투제의 예는 미국 특허 출원 번호 제60/660,593호에 기재되어 있다.
- <66> 본 발명의 바람직한 조성물은 물리적으로 안정하다. 본원에서 정의되는 "물리적으로 안정한" 조성물은 23 °C에서 3개월 이상 동안 및 바람직하게는 6개월 이상 동안의 보관 동안에 그들의 원래의 상태로부터 실질적인 침전, 결정화, 상 분리 등으로 인해 상당히 변화하지 않는 것이다. 특히 바람직한 조성물은 조성물 10 밀리리터(10 ml) 샘플을 15 ml의 원뿔 모양 눈금 플라스틱 원심분리관(코닝(Corning)사)에 넣어 3,000 분 당 회전(rpm)으로 10분 동안 서독 오스테로데의 헤레우스 세파테크 게엠베하(Heraeus Sepatech GmbH)가 제조한 라보퓨즈(Labofuge) B, 모델 2650을 사용하여 원심분리(또는 유사하게 2275X g에서 원심분리)하였을 때 관의 바닥 또는 상부에 가시적인 상 분리가 없는 경우 물리적으로 안정하다.
- <67> 본 발명의 바람직한 조성물은 양호한 화학적 안정성을 나타낸다. 이것은 종종 예를 들면 에스테르교환반응을 행하는, 항바이러스 지방산 에스테르의 경우 특별한 관심을 받을 수 있다. 바람직한 조성물은 23 °C에서 초기 5일 동안 평형화 기간이 지난 후 40 °C에서 4주 동안 노화 후에, 항바이러스 지질 성분의 85% 이상, 보다 바람직하게는 90% 이상, 더욱 바람직하게는 92% 이상, 및 더욱 더 바람직하게는 95% 이상을 보유한다(3개의 샘플들의 평균). 가장 바람직한 조성물은 23 °C에서 초기 5일 동안 평형화 기간이 지난 후 밀폐된 용기 중에서 40 °C에서 4주 동안 노화 후에, 평균 항바이러스 지질 성분의 97% 이상을 보유한다. 보유율은 보유된 항바이러스 지질 성분의 중량%를 의미하는 것으로 이해된다. 이것은 분해를 야기하지 않는 밀폐된 용기 내에서 노화된(즉, 초기 5일 평형화 기간이 지난 후 노화된) 샘플 중에 남아있는 양을 동일하게 제조되어(바람직하게는 동일 배치로부터) 5일 동안 23 °C에 둔 샘플에서의 실제 측정된 수준과 비교하여 결정된다. 항바이러스 지질 성분의 수준은 바람직하게는 미국 특허 공개 제2005/0089539-A1호에 기재된 기체 크로마토그래피 시험 방법을 사용한 노화 연구에서 설명된 바와 같이 기체 크로마토그래피를 사용하여 측정된다.

- <68> 일반적으로, 본 발명의 조성물은 하기하는 형태들 중 하나일 수 있다:
- <69> 소수성 또는 친수성 연고: 조성물은 소수성 기재(예를 들면, 바셀린, 농축된 또는 젤화된 수 불용성 오일 등)와 함께, 임의적으로 미량의 수용성 상을 갖게 제형화된다. 친수성 연고는 일반적으로 1종 이상의 계면활성제 또는 가습제를 함유한다.
- <70> 수중유 에멀젼: 조성물은 항바이러스 지질 성분이 물 및 임의로 1종 이상의 극성 친수성 담체(들), 뿐만 아니라 염, 계면활성제, 유화제 및 기타 성분들을 포함하는 연속 수성 상 및 소수성 성분의 불연속 상을 포함하는 에멀젼으로 유화되어 있는 제형일 수 있다. 이들 에멀젼은 에멀젼의 안정화를 돋는 1종 이상의 유화제(들) 뿐만 아니라 수용성 또는 수팽윤성 중합체를 포함할 수 있다. 이들 에멀젼은 일반적으로 미국 특허 공개 제2003/0149106-A1에 설명된 바와 같이, 보다 높은 전도율 값을 갖는다.
- <71> 유중수 에멀젼: 조성물은 항바이러스 지질 성분이 물 및 임의로 1종 이상의 극성 친수성 담체(들), 뿐만 아니라 염, 또는 기타 성분들을 포함하는 수성 상 및 소수성 성분의 연속 상을 포함하는 에멀젼 내로 혼입되어 있는 제형일 수 있다. 이들 에멀젼은 에멀젼의 안정화를 돋는 1종 이상의 유화제(들) 뿐만 아니라 유용성(油溶性) 또는 유(油)-팽윤성 중합체를 포함할 수 있다.
- <72> 농축된 수성 젤: 이들 계는 하기 설명되는 바와 같은 적합한 천연, 개질된 천연 또는 합성 중합체에 의해 농축된 수성 상을 포함한다. 다르게는, 농축된 수성 젤은 조성물을 효과적으로 농축시키는 적합한 폴리에톡실화 알킬 사슬 계면활성제, 뿐만 아니라 다른 비이온계, 양이온계 또는 음이온계 유화제 시스템을 사용하여 농축될 수 있다. 바람직하게는, 일부 폴리에톡실화 유화제가 특히 보다 높은 농도에서 항바이러스 지질을 불활성화시킬 수 있기 때문에 양이온계 또는 음이온계 유화제 시스템이 선택된다.
- <73> 친수성 젤: 이들은 연속 상이 물 이외에 1종 이상의 수용성 또는 수분산성 친수성 성분을 포함하는 계이다. 이 계체는 임의로 최대 20 중량%의 물을 함유할 수 있다. 일부 조성물에서는 보다 높은 수준이 적합할 수 있다. 적합한 친수성 성분은 1종 이상의 글리콜, 예를 들면 폴리올, 예를 들면 글리세린, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 등, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 옥시드, 프로필렌 옥시드 및(또는) 부틸렌 옥시드의 랜덤 또는 블록 공중합체, 분자 당 1개 이상의 소수성 잔기를 갖는 폴리알콕실화 계면활성제, 실리콘 코폴리올 뿐만 아니라 이들의 조합물 등을 포함한다. 당 업계의 통상의 숙련인은 에톡실화도가 23 °C에서 친수성 성분을 수용성 또는 수분산성으로 만들기에 충분해야 한다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 대부분의 실시태양에서, 수분 함량은 조성물의 중량의 20% 미만, 바람직하게는 10% 미만, 보다 바람직하게는 5% 미만이다.
- <74> 항바이러스 지질 성분
- <75> 항바이러스 지질 성분은 항바이러스 활성의 적어도 일부분을 제공하는 조성물의 성분이다. 즉, 항바이러스 지질 성분은 1종 이상의 바이러스에 대하여 어느 정도 이상의 항바이러스 활성을 갖는다. 이것은 일반적으로 본 발명의 조성물의 주 활성 성분으로 간주된다.
- <76> 항바이러스 지질은 바람직하게는 7.5 이하, 보다 바람직하게는 5.8 이하, 및 더욱 더 바람직하게는 5.5 이하의 친수성/호지성 균형(HLB)을 갖는다. 항바이러스 지질은 바람직하게는 3 이상, 바람직하게는 3.2 이상, 및 더욱 더 바람직하게는 3.4 이상의 HLB를 갖는다.
- <77> 바람직한 항바이러스 지질은 대전되지 않고, 7개 이상의 탄소 원자를 함유하는 알킬 또는 알케닐 탄화수소 사슬을 갖는다.
- <78> 특정 실시태양에서, 항바이러스 지질 성분은 바람직하게는 1종 이상의 다가 알콜의 지방산 에스테르, 다가 알콜의 지방 에테르, 히드록시산의 지방 알콜 에스테르, 또는 이들의(에스테르 및 에테르 중 어느 하나 또는 둘 모두의) 알콕실화 유도체, 또는 이들의 조합물을 포함한다. 보다 구체적으로 및 바람직하게는, 항바이러스 지질 성분은 다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방산 에스테르(바람직하게는 다가 알콜의 (C8-C12)포화 지방산 에스테르); 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방산 에스테르(바람직하게는, 다가 알콜의 (C12-C22)불포화 지방산 에스테르); 다가 알콜의 (C7-C14)포화 지방 에테르(바람직하게는, 다가 알콜의 (C8-C12)포화 지방 에테르); 다가 알콜의 (C8-C22)불포화 지방 에테르(바람직하게는, 다가 알콜의 (C12-C22)불포화 지방 에테르); (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C7-C14)포화 지방 알콜 모노에스테르(바람직하게는, (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C7-C12)포화 지방 알콜 모노에스테르); (C2-C8)히드록시카르복실산의 (C8-C22)단일- 또는 다중-불포화 지방 알콜 모노에스테르; 상기한 것들 중 임의의 것의 알콕실화 유도체; 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 모노에스테르, 디에스테르, 모노에

테르 및 디에테르의 다양한 조합물이 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다.

<79> 다가 알콜의 지방산 에스테르는 바람직하게는 화학식 $R^1-C(O)-O-R^2$ 를 갖는 것으로, 여기서 R^1 은 (C7-C14)포화 지방산(바람직하게는, (C8-C12)포화 지방산) 또는 (C8-C22)불포화(바람직하게는, 다중불포화를 포함하는 (C12-C22)불포화) 지방산의 잔기이고, R^2 는 다가 알콜(비록 웬타에리트리톨, 소르비톨, 에틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 폴리글리세롤 등을 포함하는 광범위의 다양한 것들이 사용될 수 있더라도, 전형적으로 및 바람직하게는, 프로필렌 글리콜)의 잔기이다. R^2 기는 1개 이상의 유리 히드록실기(바람직하게는, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 수크로스의 잔기)를 포함한다. 다가 알콜의 바람직한 지방산 에스테르는 C8, C9, C10, C11 및 C12포화 지방산으로부터 유도된 에스테르이다.

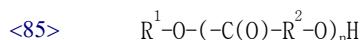
<80> 예시적인 지방산 모노에스테르는 라우르산(모노라우린), 카프릴산(모노카프릴린) 및 카프르산(모노카프린)의 글리세롤 모노에스테르 및 라우르산, 카프릴산 및 카프르산의 프로필렌 글리콜 모노에스테르, 뿐만 아니라 수크로스의 라우르산, 카프릴산 및 카프르산 모노에스테르를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 다른 지방산 모노에스테르는 올레산(18:1), 리놀레산(18:2), 리놀렌산(18:3) 및 아라키돈산(20:4) 불포화(다중불포화 포함) 지방산의 글리세린 및 프로필렌 글리콜 모노에스테르를 포함한다. 일반적으로 알려져 있는 바와 같이, 예를 들면 18:1은 화합물이 18개의 탄소 원자와 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 것을 의미한다. 바람직한 불포화 사슬은 시스 이성체 형태로 1개 이상의 불포화 기를 갖는다.

<81> 특정 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 조성물에 사용하기 적합한 지방산 모노에스테르는 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트의 공지된 모노에스테르, 및 이들의 조합물을 포함한다. 프로필렌 글리콜 모노에스테르가 그들의 가수분해 안정성, 액체 형태 및 피부 침투 능력 때문에 바람직하다.

<82> 다가 알콜의 지방 에테르는 바람직하게는 화학식 R^3-O-R^4 를 갖는 것으로, 여기서 R^3 은 (C7-C14)포화 지방족 기(바람직하게는, (C8-C12)포화 지방족 기) 또는 (C8-C22)불포화(바람직하게는, 다중불포화를 포함하는 (C12-C22)불포화) 지방족 기이고, R^4 는 글리세린, 수크로스 또는 프로필렌 글리콜의 잔기이다. 바람직한 지방 에테르는 (C7-C14)알킬기(보다 바람직하게는, (C8-C12)알킬기)의 모노에테르이다.

<83> 예시적인 지방 모노에테르는 라우릴글리세릴 에테르, 카프릴글리세릴 에테르, 카프릴릴글리세릴 에테르, 라우릴 프로필렌글리콜 에테르, 카프릴프로필렌글리콜 에테르, 및 카프릴릴프로필렌글리콜 에테르를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 다른 지방 모노에테르는 올레일(18:1), 리놀레일(18:2), 리놀레닐(18:3) 및 아라키도닐(20:4) 불포화 및 다중불포화 지방 알콜의 글리세린 및 프로필렌 글리콜 모노에테르를 포함한다. 특정 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 조성물에 사용하기 적합한 지방 모노에테르는 라우릴글리세릴 에테르, 카프릴글리세릴 에테르, 카프릴릴 글리세릴 에테르, 라우릴프로필렌 글리콜 에테르, 카프릴프로필렌글리콜 에테르, 카프릴릴프로필렌글리콜 에테르 및 이들의 조합물을 포함한다. 불포화 사슬은 바람직하게는 시스 이성체 형태로 1개 이상의 불포화 결합을 갖는다.

<84> 히드록시 관능성 카르복실산의 지방 알콜 에스테르는 바람직하게는 하기 화학식을 갖는다:



<86> 상기 식 중, R^1 은 (C7-C14)포화 알킬 알콜(바람직하게는, (C7-C12)포화 알킬 알콜, 보다 바람직하게는 (C8-C12)포화 알킬 알콜) 또는 (C8-C22)불포화 알콜(다중불포화 알콜 포함)의 잔기이고, R^2 는 히드록시카르복실산의 잔기이며, 여기서 히드록시카르복실산은 화학식 $R^3(CR^4OH)_p(CH_2)_qCOOH$ 를 갖고, R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H 또는 (C1-C8)포화 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 알킬기, (C6-C12) 아릴기, 또는 (C6-C12)아랄킬 또는 알카릴기(여기서, 알킬기는 포화된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭임)이고, R^3 및 R^4 는 임의적으로 1개 이상의 카르복실산기로 치환될 수 있고; $p=1$ 또는 2 ; $q=0-3$; 및 $n=1, 2$ 또는 3 이다. R^3 기는 1개 이상의 유리 히드록실기를 포함할 수 있지만, 바람직하게는 히드록실기가 없다. 바람직한 히드록시카르복실산의 지방 알콜 에스테르는 분지쇄 또는 직쇄 C8, C9, C10, C11 및 C12알킬 알콜로부터 유도된 에스테르이다. 히드록시산은 전형적으로는 1개의 히드록실기 및 1개의 카르복실산기를 갖는다. 히드록시카르복실산 잔기는 지방족 및(또는) 방향족기를 포함할 수 있다. 예를 들면, 살리실산의 지방 알콜 에스테르가 가능하다. 본원에서 사용되는 "지방 알콜"은 짹수 또는 홀수개의

탄소 원자를 갖는 알킬 또는 알킬렌 일관능성 알콜이다.

- <87> 히드록시카르복실산의 예시적인 지방 알콜 모노에스테르는 락트산의 (C8-C12)지방 알콜 에스테르, 예를 들면 옥틸 락테이트, 2-에틸헥실 락테이트(일리노이주 링컨셔의 푸락(Purac)으로부터의 푸라솔브(Purasolv) EHL), 라우릴 락테이트(메사추세츠주 캠톤의 케믹 라보레이토리즈(Chemic Laboratories)로부터의 크리스타필(Crystaphyl) 98), 라우릴 락틸 락테이트, 2-에틸헥실 락틸 락테이트; 3-히드록시부탄산, 만델산, 글루콘산, 타르타르산 및 살리실산의 (C8-C12)지방 알콜 에스테르를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 바람직한 지방 알콜 에스테르는 C12(또는 라우릴) 알콜 에스테르이다.
- <88> 상기한 지방산 에스테르, 지방 알콜 에스테르, 및 지방 에테르의 알콕실화 유도체(예를 들면, 남아있는 알콜 기(들) 상에서 에톡실화 및(또는) 프로폭실화된 것)는 또한 전체 알콕실레이트가 비교적 낮게 유지되는 한 항균 활성을 갖는다. 에스테르 및 에테르가 에톡실화되는 경우, 에틸렌 옥시드의 총 몰수는 바람직하게는 5 미만, 보다 바람직하게는 2 미만이다.
- <89> 다가 알콜의 지방산 에스테르 또는 지방 에테르 또는 히드록시산의 지방 알콜 에스테르는 종래의 기술에 의해 알콕실화, 바람직하게는 에톡실화 및(또는) 프로폭실화될 수 있다. 알콕실화 화합물은 바람직하게는 에틸렌 옥시드, 프로필렌 옥시드, 및 이들의 혼합물, 및 유사한 옥시란 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <90> 본 발명의 조성물은 바람직한 결과를 얻어내기 위하여 적절한 수준의 1종 이상의 지방산 에스테르, 지방 알콜 에스테르, 지방 에테르, 알콕실화 지방산 에스테르, 알콕실화 지방 알콜 에스테르, 또는 알콕실화 지방 에테르를 포함한다. 상기 조성물은 바람직하게는 "즉시 사용가능한" 또는 "사용된" 조성물의 총 중량을 기준으로, 5 중량% 초과, 보다 바람직하게는 10 중량% 초과, 더욱 바람직하게는 15 중량% 초과, 및 더욱 더 바람직하게는 20 중량% 초과 및 더 바람직하게는 25 중량% 초과의 상기 물질의 총량을 포함한다. 바람직한 실시태양에서, 이들은 "즉시 사용가능한" 또는 "사용된" 조성물의 총 중량을 기준으로, 95 중량% 이하, 보다 바람직하게는 90 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 80 중량% 이하, 및 더욱 더 바람직하게는 70 중량% 이하의 총량으로 존재한다. 특정 조성물은 이들이 사용하기 전에 희석되도록 의도되는 경우 농도가 보다 높을 수 있다.
- <91> 1종 이상의 지방산 모노에스테르, 지방 모노에테르 또는 이들의 알콕실화 유도체를 포함하는 본 발명의 바람직한 조성물은 또한 소량의 디- 또는 트리-지방산 에스테르(즉, 지방산 디- 또는 트리-에스테르), 디- 또는 트리-지방 에테르(즉, 지방 디- 또는 트리-에테르), 또는 이들의 알콕실화 유도체를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 성분은 항바이러스 지질 성분의 총 중량을 기준으로, 50 중량% 이하, 보다 바람직하게는 40 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 25 중량% 이하, 더욱 더 바람직하게는 15 중량% 이하, 더 바람직하게는 10 중량% 이하, 더 바람직하게는 7 중량% 이하, 더 바람직하게는 6 중량% 이하, 및 더욱 더 바람직하게는 5 중량% 이하의 양으로 존재한다. 예를 들면, 글리세린의 모노에스테르, 모노에테르 또는 알콕실화 유도체의 경우, 조성물 중에 존재하는 항바이러스 지질 성분의 총 중량을 기준으로, 15 중량% 이하, 더 바람직하게는 10 중량% 이하, 더 바람직하게는 7 중량% 이하, 더 바람직하게는 6 중량% 이하, 및 더욱 더 바람직하게는 5 중량% 이하의 디에스테르, 디에테르, 트리에스테르, 트리에테르, 또는 이들의 알콕실화 유도체가 존재한다. 그러나, 아래에서 보다 상세하게 설명될 바와 같이, 제제가 초기에 유리 글리세린을 포함하는 경우 에스테르교환 반응 때문에 원료 물질에서 보다 높은 농도의 디- 및 트리-에스테르가 허용될 수 있다.
- <92> 비록 일부 상황에서는 출발 물질의 한 성분으로서 디- 또는 트리-에스테르를 피하는 것이 바람직하지만, 본 발명의 특정 조성물의 제조에(예를 들면, 소수성 성분으로서) 비교적 순수한 트리-에스테르를 사용하는 것이 가능하고 효과적인 항균 활성을 갖는다.
- <93> 외부 진통제
- <94> 안전하고 효과적인 외부 진통제는 FDA 승인된 비-스테로이드성 소염제, 국소 마취제, 국소 스테로이드제 등을 포함한다. 바람직한 진통제는 아민 및 "카인(caine)" 타입; 알콜 및 케톤; 항히스타민; 히드로코르티손 제제; 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 아민 및 "카인" 타입 외부 진통제는 벤조카인, 부탐벤 피크레이트, 디부카인(또는 디부카인 HCl), 디메티소퀸 HCl, 디클로닌 HCl, 리도카인(또는 리도카인 HCl), 프라목신 HCl, 테트라카인(또는 테트라카인 HCl), 및 이들과 프릴로카인의 혼합물 및 이들의 혼합물, 예를 들면 EMLA(2.5% 리도카인 및 2.5% 프릴로카인으로 이루어진 국소 마취제의 공용 혼합물)을 포함한다. 바람직한 알콜 및 케톤 타입 외부 진통제는 벤질 알콜, 장뇌, 장뇌화 메타크레졸, 노간주나무 타르, 멘톨, 페놀, 페놀레이트 소듐, 레조르시놀, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 항히스타민 타입 외부 진통제는 디펜하드라민 HCl, 트리펠렌나민 HCl 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 히드로코르티손 제제는 히드로코르티손, 히드로코르티손 아세테이

트, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 1개 초과의 타입으로부터의 외부 진통제의 혼합물도 또한 유용하다.

<95> 적절한 중량%로 사용될 때, 이들은 바이러스 감염과 연관된 통증, 염증 또는 가려움과 같은 증상들을 일시적으로 완화시킨다. 아민 및 "카인" 타입 외부 진통제의 바람직한 양은 5 내지 20 중량%의 벤조카인, 1 중량%의 부탐벤 피크레이트, 0.25 내지 1 중량%의 디부카인(또는 디부카인 HC1), 0.3 내지 0.5 중량%의 디메티소퀸 HC1, 0.5 내지 1 중량%의 디클로닌 HC1, 0.5 내지 5 중량%의 리도카인(또는 리도카인 HC1), 0.5 내지 1 중량%의 프라목신 HC1, 1 내지 2 중량%의 테트라카인(또는 테트라카인 HC1), 및 이들의 혼합물을 포함한다. 알콜 및 케톤 타입 외부 진통제의 바람직한 양은 10 내지 33 중량%의 벤질 알콜, 0.1 내지 3 중량%의 장뇌, 장뇌화 메타크레졸(3 내지 10.8 중량%의 장뇌 및 1 내지 3.6 중량%의 메타크레졸), 1 내지 5 중량%의 노간주나무 타르, 0.1 내지 1 중량%의 멘톨, 0.5 내지 1.5 중량%의 폐놀, 0.5 내지 1.5 중량%의 폐놀레이트 소듐, 0.5 내지 3 중량%의 레조르시놀, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 항히스타민 타입 외부 진통제의 바람직한 양은 1 내지 2 중량%의 디펜히드라민 HC1, 0.5 내지 2 중량%의 트리펠렌나민 HC1 및 이들의 혼합물을 포함한다. 히드로코르티손 제제의 바람직한 양은 0.25 내지 0.5 중량%의 히드로코르티손, 0.25 내지 0.5 중량%의 히드로코르티손 아세테이트, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 1개 초과의 타입으로부터의 외부 진통제의 혼합물도 또한 유용하다.

<96> 외부 진통제의 경우, 문헌[Proposed Final Rulemaking for Fever Blister and Cold Sore Treatment Drug Products in the External Analgesic Drug Products for Over-the-counter Human Use Monograph, published by the United States Food and Drug Administration in the Federal Register, Volume 55, Number 21, 1/31/1990, pages 3370 to 3383]이 상세하게 기재하고 있다: a) 1) 5 내지 20 중량%의 벤조카인, 7) 0.5 내지 4 중량%의 리도카인, 9) 0.5 내지 1 중량%의 프라목신 히드로클로라이드, 10) 1 내지 2 중량%의 테트라카인을 포함하는 아민 및 "카인" 타입 국소 마취제, 및 b) 1) 10 내지 33 중량%의 벤질 알콜, 2) 0.1 내지 3 중량%의 장뇌, 6) 0.1 내지 1 중량%의 멘톨, 7) 0.5 내지 1.5 중량%의 폐놀, 10) 0.5 내지 3 중량%의 레조르시놀을 포함하는 알콜 및 케톤. "a" 및 "b"의 조합물도 또한 허용되고 멘톨 및(또는) 장뇌와 벤질 알콜, 폐놀, 장뇌, 또는 다른 카테고리 b 물질의 블렌드도 허용된다. 농도 낮은 광유 중에서 합해진 3 내지 10.8 % 장뇌와 4.7 % 폐놀의 특수 조합물이 허용된다.

<97> 보습제

<98> 본 발명의 조성물은 피부, 점막, 상처, 병변 또는 음의 수화도를 증가시키기 위하여 보습제를 포함할 수 있다. 보습제는 습윤제를 비롯한 친수성 물질일 수 있거나 또는 피부연화제를 비롯한 소수성 물질일 수 있다. 습윤제는 피부의 상부층 내에 수분 보유를 돋기 위해 환경으로부터 물을 끌어들임으로써 수화를 증가시키는 극성 흡습성 물질이다. 피부연화제는 경피성 수분 손실(TEWL)을 감소시킴으로써 수화를 증가시키는, 주로 얇은 폐색성 필름을 형성하고 피부에 부드러움, 윤활성 및 매끈함을 제공하는 소수성 물질이다.

<99> 친수성 보습제. 예시적인 친수성 보습제로는 물, 다가 알콜, 저급 알킬 에테르, N-메틸피롤리돈, 저급 알킬 에스테르, 우레아, 아미노산, 에톡실화 아미드, 소듐 피롤리돈 카르복실산, 및 저급 모노히드록시 알콜 및 히드록시산(아래에서 증강인자로 논의됨), 뿐만 아니라 이들의 조합물을 들 수 있으나 이들로 제한되지는 않는다. 따라서, 저급 모노히드록시 알콜은 친수성 화합물 및 증강인자 모두로서 기능할 수 있다. 바람직하게는, 친수성 성분은 다가 알콜, 저급 알킬 에테르, 및 단쇄 에스테르를 포함한다. 보다 바람직하게는, 친수성 성분은 다가 알콜을 포함한다.

<100> 적합한 다가 알콜(즉, 1개 초과의 히드록실기를 갖는 유기 화합물)은 500 미만, 바람직하게는 400 미만, 보다 바람직하게는 200 미만의 분자량을 갖는다. 다가 알콜의 예로는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 트리프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 펜타에리트리톨, 트리메틸올프로판, 트리메틸올에탄, 트리메틸올부탄, 소르비톨, 만니톨, 크실리톨, 판토테놀, 다가 알콜의 에틸렌 글리콜 부가물, 다가 알콜의 프로필렌 옥시드 부가물, 1,3-부탄디올, 디프로필렌 글리콜, 디글리세린, 폴리글리세린, 에리트리톨, 소르비탄, 당(예를 들면, 수크로스, 글루코스, 프리토스, 만노스, 자일로스, 사카로스, 트레할로스), 당 알콜 등을 들 수 있지만 이들로 제한되지는 않는다. 특정의 바람직한 다가 알콜은 글리콜(즉, 2개의 히드록실기를 함유하는 것), 글리세린 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 특정의 다른 바람직한 다가 알콜은 수크로스, 크실리톨, 만니톨 및 소르비톨을 포함한다.

<101> 에테르는 디메틸이소소르바이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 블록 및 랜덤 공중합체, 및 라우레쓰-4와 같은 물질을 포함한다. 알킬 에스테르는 트리아세틴, 메틸 아세테이트, 메틸 락테이트, 에틸 락테이트, 폴리에톡실화 글리콜의 에스테르, 및 이들의 조합물을 포함한다.

- <102> 특정 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 조성물에 유용한 친수성 성분은 글리콜, 글리세린 및 프로필렌 글리콜, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것들을 포함한다. 가장 바람직하게는, 친수성 성분은 존재하는 다가 알콜 항바이러스 성분의 임의의 지방산 모노에스테르의 다가 알콜 부분과 맞추도록 선택된다. 예를 들면, 항바이러스제가 글리세롤모노라우레이트(모노라우린)인 경우, 가장 바람직한 친수성 성분은 글리세린이다. 이러한 방식으로, 담체 용매와 함께 일어날 수 있는 임의의 에스테르교환 반응이 바람직하지 못한 부산물을 생성시키지 않는다. 히드록시관능성 친수성 성분으로 에스테르화될 수 있는 조성물 내의 다른 성분이 있는 경우, 이것의 발생을 최소화시키는 조건을 선택한다. 예를 들면, 성분들을 장기간 동안 함께 가열하지 않고(않거나) pH를 가능한 한 중성에 가깝게 하는 것 등이 있다.
- <103> 1종 이상의 친수성 물질이 바람직한 결과를 얻기 위해 적정한 수준으로 본 발명의 조성물 중에 사용될 수 있다. 친수성 성분을 주요 성분으로(즉, 최대량으로 사용되고 "비히클"로 언급되는 성분) 또한 포함하는 특정 바람직한 실시태양에서, 친수성 성분은 즉시 사용가능한 조성물의 중량을 기준으로 0.1 중량% 이상, 바람직하게는 1 중량% 이상, 보다 바람직하게는 4 중량% 이상, 및 더욱 더 바람직하게는 8 중량% 이상의 총량으로 존재한다. 특정 실시태양에서는, 보다 높은 수준의 친수성 성분이 사용될 수 있다. 이들 경우 친수성 성분은 10 중량% 이상, 보다 바람직하게는 20 중량% 이상, 및 더욱 더 바람직하게는 25 중량% 이상의 총량으로 존재한다.
- <104> 바람직한 실시태양에서, 친수성 성분은 즉시 사용가능한 조성물을 기준하여 70 중량% 이하, 바람직하게는 60 중량% 이하, 보다 바람직하게는 40 중량% 이하, 더욱 더 바람직하게는 30 중량% 이하의 총량으로 존재한다. 친수성 성분이 최대량으로 존재할 때 이것은 "비히클"로 언급된다.
- <105> 소수성 보습제. 예시적인 소수성 보습제는 긴(즉, C8-C36) 칙쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알콜 또는 산 및 알콜의 폴리에톡실화 유도체의 단쇄(즉, C1-C6)알킬 또는 (C6-C12)아릴 에스테르; 임의로 허용가능한 위치에서 -OH로 치환된 (C4-C12)이산 또는 (C4-C12)디올의 단쇄(즉, C1-C6)알킬 또는 (C6-C12)아릴 에스테르; 글리세롤, 펜타에리트리톨, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 뿐만 아니라 이들의 폴리에톡실화 유도체의 (C2-C18)알킬 또는 (C6-C12)아릴 에스테르; 폴리프로필렌 글리콜의 (C12-C22)알킬 에스테르 또는 (C12-C22)에테르; 폴리프로필렌 글리콜/폴리에틸렌 글리콜 공중합체의 (C12-C22)알킬 에스테르 또는 (C12-C22)에테르; 및 폴리에테르 폴리실록산 공중합체를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다. 소수성 성분의 추가적인 예는 시클릭 디메티콘, 예를 들면 휘발성 시클릭 실리콘, 예를 들면 D4 및 D5, 폴리디알킬실록산, 폴리아릴/알킬실록산, 실리콘 코폴리올, 코코아 버터, 밀납, 호호바유, 라놀린 및 유도체, 긴(즉, C8-C18)칙쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알콜 또는 산의 장쇄(즉, C8-C36)알킬 및 알케닐 에스테르, 긴 칙쇄 또는 분지쇄(즉, C8-C36)알킬 또는 알케닐 아민 또는 산의 장쇄(즉, C8-C36)알킬 및 알케닐 아미드; 탄화수소, 예를 들면 칙쇄 및 분지쇄 알칸 및 알켄, 예를 들면 이소파라핀(예를 들면, 이소옥탄, 이소도데칸, 이소옥타데칸 등), 스쿠알렌 및 광유, 폴리실록산 폴리알킬렌 공중합체, 디알콕시 디메틸 폴리실록산; (C12-C22)알킬 및 (C12-C22)알케닐 알콜 및 알칸으로부터 유도된 석유, 예를 들면 이소파라핀, 바셀린, 바셀린 USP, 뿐만 아니라 정제된 천연 오일(특히, NF 또는 USP 등급), 예를 들면 올리브유 NF, 면실유, 피마자유, 땅콩유, 옥수수유, 참깨유, 해바라기유, 대두유 등, 및 이들의 블렌드를 포함한다. 특정 바람직한 실시태양에서, 본 발명의 조성물에 유용한 소수성 성분은 바셀린 USP 및 긴(즉, C8-C36) 칙쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알케닐 알콜 또는 산 및 알콜의 폴리에톡실화 유도체의 단쇄(즉, C1-C6)알킬 또는 (C6-C12)아릴 에스테르; 임의로 허용가능한 위치에서 -OH로 치환된 (C4-C12)이산 또는 (C4-C12)디올의 단쇄(즉, C1-C6)알킬 또는 (C6-C12)아릴 에스테르(예를 들면, 디이소프로필아디페이트, 디이소프로필세바케이트); 글리세롤, 펜타에리트리톨, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜(예를 들면, 글리세릴 트리카프릴레이트/카프레이트)의 (C1-C9)알킬 또는 (C6-C12)아릴 에스테르; 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.
- <106> 피부 보호제
- <107> 몇몇 습윤제 또는 피부연화제를 포함하는 특정 물질은 안전하고 효과적인 피부 보호를 제공하는데 특히 유용하다. 적절한 중량%로 사용될 때, 이들은 해로운 또는 괴롭히는 자극으로부터 손상된 또는 노출된 피부 또는 점막 표면을 일시적으로 보호하고, 이러한 표면에 고통의 완화를 제공하는 것을 도울 수 있다. 바람직한 피부 보호제는 0.5 내지 2 중량%의 알란토인, 0.15 내지 5 중량%의 알루미늄 히드록시드 겔, 1 내지 25 중량%의 칼라민, 50 내지 100 중량%의 코코아 버터, 5 내지 13.56 중량%의 대구간유, 0.007 중량% 이상의 콜로이드성 오프밀, 1 내지 30 중량%의 디메티콘, 20 내지 45 중량%의 글리세린, 50 내지 100 중량%의 경화 지방, 4 내지 20 중량%의 카올린, 12.5 내지 50 중량%의 라놀린, 50 내지 100 중량%의 광유, 30 내지 100 중량%의 바셀린, 중탄산나트륨, 10 내지 98 중량%의 국소 전분, 0.1 내지 2 중량%의 아세트산아연, 0.2 내지 2 중량%의 탄산아연, 1 내지 25 중량%의 산화아연, 0.13 내지 0.5 중량%의 아세트산알루미늄, 46 내지 63 중량%의 황산

알루미늄, 및 윗치 헤겔을 포함한다. 안전하고 효과적인 피부 보호제에 관한 추가의 정보는 문헌[Proposed Final Rulemaking for Fever Blister and Cold Sore Treatment Drug Products in the Skin Protectant Drug Products for Over-the-counter Human Use Monograph, published by the United States Food and Drug Administration in the Federal Register, Volume 51, Number 21, 1/31/1990, pages 3362 to 3370]에 제공된다.

<108> 증강인자 성분

본 발명의 조성물은 임의로 특히 대장균 및 슈도모나스속과 같은 그람 음성균에 대한 항균 활성을 증대시키기 위하여 증강인자(바람직하게는 상승작용제)를 포함할 수 있다. 증강인자 성분은 미국 특히 공개 제 2005/0089539-A1호에 설명되어 있는 바와 같이 알파-히드록시산, 베타-히드록시산, 기타 카르복실산, (C1-C4)알킬 카르복실산, (C6-C12)아릴 카르복실산, (C6-C12)아랄킬 카르복실산, (C6-C12)알카릴 카르복실산, 폐놀계 화합물(예를 들면, 특정 항산화제 및 파라벤), (C1-C10)모노히드록시 알콜, 킬레이트제 또는 글리콜 에테르(즉, 에테르 글리콜)를 포함할 수 있다. 경우에 따라 증강인자들의 다양한 조합물이 사용될 수 있다.

<110> 바람직한 결과를 얻어내기 위하여 적정한 수준의 1종 이상의 증강인자들이 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 이들은 즉시 사용가능한 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 초과의 총량으로, 보다 바람직하게는 0.1 중량% 초과의 양으로, 더욱 바람직하게는 0.2 중량% 초과의 양으로, 더욱 더 바람직하게는 0.25 중량% 초과의 양으로, 및 가장 바람직하게는 0.4 중량% 초과의 양으로 존재한다. 바람직한 실시태양에서, 이들은 즉시 사용가능한 조성물의 총 중량을 기준으로 20 중량% 이하의 총량으로 존재한다. 이러한 농도는 전형적으로 알파-히드록시산, 베타-히드록시산, 기타 카르복실산, 킬레이트제, 폐놀수지, 에테르 글리콜, 및 (C5-C10)모노히드록시 알콜에 적용된다. 일반적으로, (C1-C4)모노히드록시 알콜의 경우 보다 높은 농도가 요구된다.

<111> 바람직한 실시태양에서, 단체(즉, C1-C4)알콜은 즉시 사용가능한 조성물의 총 중량을 기준으로 10 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 15 중량% 이상, 더욱 더 바람직하게는 20 중량% 이상, 및 더 바람직하게는 25 중량% 이상의 총량으로 존재한다.

<112> 바람직한 실시태양에서, (C1-C4)알콜은 즉시 사용가능한 조성물의 총 중량을 기준으로 90 중량% 이하, 보다 바람직하게는 70 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 60 중량% 이하, 및 더욱 더 바람직하게는 50 중량% 이하의 총량으로 존재한다.

<113> 계면활성제

본 발명의 조성물은 임의로 조성물을 유화시키기 위하여 및 표면의 습윤을 돋고(돕거나) 미생물과의 접촉을 보조하기 위하여 1종 이상의 계면활성제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "계면활성제"는 물과 비혼화성 액체 사이의 계면 장력 및(또는) 물의 표면 장력을 감소시킬 수 있는 양친매성물질(공유 결합된 극성 및 비극성 구역을 모두 갖는 분자)을 의미한다. 이 용어는 비누, 세제, 유화제, 표면 활성제 등을 포함하는 것을 의미한다. 계면활성제는 양이온성, 음이온성, 비이온성 또는 양쪽성일 수 있다. 바람직한 실시태양에서, 계면활성제는 폴록소머, 에톡실화 스테아레이트, 소르비탄 올레아이트, 아크릴산과 소수성 공단량체의 고분자량 가교결합된 공중합체, 및 세틸 및 스테아릴 알콜을 보조계면활성제로 포함한다.

<115> 광범위의 다양한 종래의 계면활성제들이 사용될 수 있지만, 그러나 특정 에톡실화 계면활성제는 항바이러스 지질 성분의 항균 효능을 감소 또는 제거할 수 있다. 이것의 정확한 기작은 알려져 있지 않고 모든 에톡실화 계면활성제가 이러한 부정적인 효과를 나타내는 것은 아니다. 예를 들면, 폴록사머(폴리에틸렌 옥시드/폴리프로필렌 옥시드) 계면활성제는 항바이러스 지질 성분과 상용성인 것으로 나타났지만, ICI에 의해 상표명 트윈(TWEEN) 하에 시판되는 것들과 같은 에톡실화 소르비탄 지방산 에스테르는 상용성이지 않았다. 이들은 폭넓은 일반화이고 활성은 제제 의존적임에 주목해야 한다. 당 업계의 통상의 숙련인은 미국 특히 공개 제 2005/0089539-A1에 기재된 바와 같이 제형을 제조하여 항균 활성을 시험함으로써 계면활성제의 상용성을 쉽게 알아낼 수 있다. 경우에 따라 각종 계면활성제들의 조합물이 사용될 수 있다.

<116> 특정 항바이러스 지질이 양친매성물질이고 표면 활성일 수 있음에 주목해야 한다. 예를 들면, 본원에서 기재된 특정 항바이러스 알킬 모노글리세리드는 표면 활성이다. 본 발명의 특정 실시태양의 경우, 항바이러스 지질 성분은 "계면활성제" 성분과 구별되는 것으로 간주된다.

<117> 중점제

<118> 특정 용도의 경우, 가용성, 팽윤성 또는 불용성 유기 중합체 증점제, 예를 들면 천연 및 합성 중합체, 예를 들면 폴리아크릴산, 폴리(N-비닐 피롤리돈), 셀룰로스계 유도체, 및 크산탄 또는 구아검 또는 무기 증점제, 예를 들면 실리카, 훈연 실리카, 침전 실리카, 실리카 에어로졸 및 카본 블랙 등; 기타 입상 충전제, 예를 들면 탄산 칼슘, 탄산마그네슘, 카올린, 활석, 이산화티탄, 규산알루미늄, 규조토, 산화철 및 산화아연, 점토 등; 세라믹 미소구 또는 유리 미소버블; 세라믹 미소구, 예를 들면 미네소타주 세인트 폴의 쓰리엠 캄파니(3M Company)로부터 상표명 "제오스퍼즈(ZEOSPHERES)" 또는 "Z-라이트(LIGHT)" 하에 입수 가능한 것들로 농축된 조성물로 항바이러스 지질을 제형화하는 것이 바람직할 수 있다. 상기 충전제들은 단독으로 또는 함께 사용될 수 있다.

<119> 임의적인 첨가제

<120> 본 발명의 조성물은 추가적으로 미용 및 제약 조성물 중에서 종래적으로 발견되는 보조제 성분들을 그들의 업계-화립된 방식으로 및 그들의 업계-화립된 수준으로 사용할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 조성물은 병용 요법을 위한 추가적인 상용성 제약 활성 물질(예를 들면, 보충적인 항균제, 구충제, 항가려움제, 수렴제, 치유 촉진제, 스테로이드, 비-스테로이드 소염제 또는 다른 소염제)을 함유할 수 있거나 또는 본 발명의 다양한 투여 형태를 물리적으로 제형화하는데 유용한 물질, 예를 들면 부형제, 염료, 안료, 향수, 방향, 윤활제, 증점제, 안정제, 피부 침투 증강인자, 보존제, 필름 형성 중합체 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 이 조성물은 또한 비타민 B, 비타민 C, 비타민 E, 비타민 A 및 이들의 유도체와 같은 비타민을 함유할 수도 있다.

<121> 생체결합성 고분자가 임의로 첨가될 수 있다. 수많은 적합한 생체결합성 고분자는 국제 공개 제WO 93/21906에 논의된다. 특히 관심을 끄는 대표적인 생체결합성 고분자는 문헌[H.S. Sawhney et al., in Macromolecules, 26:581-587(1993)]에 기재된 생체침식성 히드로겔, 예를 들면 폴리히알루론산, 카제인, 젤라틴, 글루틴, 다중무수물, 폴리아크릴산, 알기네이트, 키토산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트)를 포함한다. 바람직한 고분자는 폴리아크릴산(예를 들면, 카보머(CARBOMER) 중합체) 및 폴리(푸마르-코-세바스)산이다. 다른 생체결합성 및 생체침식성 고분자는 미국 특히 제6,746,635호에 기재된다. 노베온, 인코포레이티드(Noveon, Incorporated)에 의해 카보폴(CARBOPOL) 브랜드 하에 시판되는 것들과 같은 약간 가교결합된 폴리아크릴산이 특히 바람직하다.

<122> 추가적인 방부제, 소독제, 항바이러스제 또는 항생제가 포함될 수 있고, 의도된다는 것을 또한 인식할 수 있을 것이다. 이들은 예를 들면, 금속, 예를 들면 은, 구리, 아연; 요오드 및 요오도페; 클로르헥시딘 및 그의 다양한 염, 예를 들면 클로르헥시딘 디글루코네이트; 폴리헥사메틸렌비구아이드, 파라클로로메탁실레놀, 트리클로산, 항균 4차 아민, 예를 들면 벤제토늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 및 고분자 4차 아민, "아졸" 항진균제, 예를 들면 클로르트리마졸, 미코나졸, 에코나졸, 케토코나졸, 및 그의 염; 등을 포함한다. 항생제, 예를 들면 네오마이신 술페이트, 바시트라신, 무피로신, 폴리마이신, 리팜핀, 테트라시클린 등도 또한 포함될 수 있다. 그러나, 바람직한 조성물은 내성 형성의 가능성 때문에 항생제가 없는 것이다. 항바이러스제는 아시도비르, 펜시도비르, 팜시도비르, 및 발라시오비르를 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다.

<123> 본원에서 설명된 필수적인 또는 임의적인 성분들에 대해 선택된 수준 또는 범위는 직접 사용하기 위한 조성물 또는 사용 전에 회석하기 위한 농축물을 제형화하는지 여부, 뿐만 아니라 선택된 특정 성분, 조성물의 궁극적인 최종용도, 및 당 업계의 통상의 숙련인에게 공지된 다른 인자들에 의존할 것임을 당 업계의 통상의 숙련인은 알 수 있을 것이다.

<124> 본 발명의 조성물의 다수는 예외적인 광범위 스펙트럼의 항균 활성을 갖고, 따라서 일반적으로 마지막에 멸균되지 않지만, 필요한 경우, 각종의 산업 표준 기술에 의해 멸균될 수 있다. 예를 들면, 전자 비임을 사용하여 그들의 최종 포장된 형태로 조성물을 멸균하는 것이 바람직할 수 있다. 감마선 또는 열에 의해 샘플을 멸균하는 것도 또한 가능할 수 있다. 다른 형태의 멸균도 허용가능할 수 있다. 특정 생물의 생장을 막기 위하여 제제 중에 보존제를 포함하는 것이 또한 적합할 수 있다. 적합한 보존제는 산업 표준 화합물, 예를 들면 파라벤(메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 이소부틸 등), 2-브로모-2-니트로-1,3-디올; 5-브로모-5-니트로-1,3-디옥산, 클로르부탄올, 디아졸리디닐 우레아; 요오도프로피닐 부틸 카르바메이트, 폐녹시에탄올, 할로겐화 크레졸, 메틸클로로이소티아졸리논 등, 뿐만 아니라 이들 화합물의 조합물을 포함한다.

<125> 제형 및 제조 방법

<126> 본 발명의 조성물은 바람직하게는 심지어 땀이 있을 때에도 장기간에 걸쳐 의도하는 부위에 항바이러스제를 전

달하기 위하여 포유동물 조직(특히, 피부, 점액 조직, 및 상처)에 잘 부착된다. 본 발명의 제형 중의 최대량의 성분(즉, 비히클)은 사람 또는 동물 피부의 국소 치료에 일반적으로 사용되는 임의의 종래의 비히클일 수 있다. 소수성 연고 및 수중유 에멀젼(크림 또는 로션의 형태를 취할 수 있음)이 본 발명의 바람직한 실시태양이다.

<127> 제형은 전형적으로 하기하는 유형들 중 하나로부터 선택된다:

(1) 소수성 연고: 조성물은 소수성 기재(예를 들면, 바셀린, 농축된 또는 겔화된 수 불용성 오일 등)와 함께, 및 임의적으로 미량의 수용성 상을 갖게 제형화된다.

<129> 소수성 연고는 소수성 비히클을 갖는 무수 또는 거의 무수 제형이다. 전형적으로, 연고 성분들은 펴바름성을 보조하기 위하여 피부 온도에서 연화 또는 용융되는 실온에서 반고체 컨시스턴시를 제공하도록 선택된다. 이를 달성하는데 적합한 성분은 소량 내지 적당량의 천연 및 합성 왁스, 예를 들면 밀납, 카르누바납, 칸델릴라납, 세레신, 오조케라이트, 미결정질 왁스 및 파라핀을 포함한다. 점성 반-결정질 물질, 예를 들면 바셀린 및 라놀린은 보다 높은 양에서 유용하다. 연고의 점도는 또한 소수적으로 개질된 점토를 비롯한 오일 상 증점제로 조정될 수 있다. 본 발명의 특정 바람직한 실시태양에서, 조성물은 쉽게 퍼지고 비교적 신속하게 표피 내로 흡수되도록 선택된다. 이러한 신속한 흡수는 조성물이 입 주위의 단순포진을 치료하는데 사용될 때 음식으로 전달되거나 또는 홧아 없어지는 양을 제한하기 때문에 특히 바람직하다. 신속한 흡수는 사용된 고 용융 왁스의 양을 최소화시키고 바셀린 및 광유와 같은 비-극성 탄화수소 물질의 사용을 제한함으로써 달성된다. 앞에서 기재된 바람직한 외부 진통제 및 피부 보호 물질의 다수는 특히 다소 극성 항바이러스 지질 성분의 존재하에, 소수성 비히클 중에 가용성이다. 쉽게 가용성이지 않는 물질, 예를 들면 알란토인, 또는 일부 증강인자의 경우, 이들은 연고 중에 고체로 혼탁될 수 있거나, 또는 소량의 친수성 성분으로 가용화될 수 있다. 예를 들면, 바셀린 중에서 유기산 증강인자 또는 특정 고체 계면활성제와 함께 제형화될 때, 많은 증강인자 및 계면활성제는 85 °C 이상의 온도에서 바셀린 내로 용해될 것이지만; 그러나, 냉각시, 증강인자 및(또는) 계면활성제 결정 또는 침전물이 다시 용액으로부터 나와 균일한 제형을 제조하기 어렵게 만든다. 0.1 중량% 이상, 바람직하게는 1.0 중량% 이상, 보다 바람직하게는 2 중량% 이상, 및 가장 바람직하게는 3 중량% 이상의 친수성 화합물(예를 들면, 글리콜)이 첨가되는 경우, 안정한 제형이 얻어질 수 있다. 이들 제형은 증강인자 및(또는) 계면활성제가 소수성 성분(들) 내로 유화되는 친수성 성분들 중에 용해, 유화 또는 분산되어 있는 에멀젼을 생성시키는 것으로 생각된다. 이들 조성물은 냉각 및 원심분리시 안정하다.

<130> 게다가, 제형 중에 친수성 성분의 혼입은 항균 활성을 개선시키는 것으로 생각된다. 이에 대한 기작은 알려져 있지 않지만, 그러나 이것이 증강인자 성분 및(또는) 항바이러스 지질 성분의 방출을 가속시킬 수 있다.

<131> 이들 제형 중의 수분 함량은 존재하는 임의의 에스테르 기재 항바이러스 지질의 가수분해를 최소화하기 위하여, 바람직하게는 20 중량% 미만, 바람직하게는 10 중량% 미만, 보다 바람직하게는 5 중량% 미만, 및 더욱 더 바람직하게는 2 중량% 미만이다.

<132> 게다가, 항바이러스 지질 성분이 친수성 성분 중에 글리세린 또는 프로필렌 글리콜을 사용하기 위해 에스테르를 포함하는 것이 특히 바람직함을 발견하였다. 항바이러스 지질의 글리콜 부분과 동일한 친수성 화합물, 예를 들면 프로필렌 글리콜과 프로필렌 글리콜 에스테르 및 글리세린과 글리세린 에스테르를 사용하는 것이 가장 바람직하다. 이러한 방식으로, 항바이러스 지질 에스테르와 친수성 화합물의 에스테르교환반응이 추가적인 화학종이 존재하지 않도록 할 수 있을 것이다. 사실상, 친수성 화합물로서의 글리세린과 함께 제형화될 때, 95% 순수한 글리세롤모노라우레이트의 사용은 2몰의 모노에스테르를 생성하는 글리세린과 디에스테르의 에스테르교환반응으로 인하여 추가적인 글리세롤 모노라우레이트의 형성을 초래한다는 것을 보여주는 몇몇 증거가 있다. 이러한 이유로, 제조 및(또는) 보관 동안에 에스테르교환반응하여 존재하는 항바이러스 지질의 총 중량을 기준으로 15% 미만의 디에스테르, 바람직하게는 5% 미만의 디에스테르를 포함하는 제형을 생성하는 한, 존재하는 상당한 수준의 디에스테르를 함유하는 저급 등급의 글리세린 에스테르와 함께 처음 제형화하는 것이 가능할 수 있다.

<133> 이들 제형은 먼저 소수성 성분을 85 °C로 가열하고, 소수성 성분, 계면활성제, 친수성 성분 및 증강인자 성분과 상이한 경우 피부 보호제를 첨가하고, 65 °C로 냉각시키고, 외부 진통제 및 항바이러스 지질 성분을 그의 용점 이상에서 첨가함으로써 비교적 쉽게 제조될 수 있다. 다르게는, 증강인자 성분을 친수성 성분(임의로 계면활성제와 함께) 중에 사전용해시키고, 항바이러스 지질 성분의 첨가 전 또는 후에 소수성 성분에 첨가할 수 있다. 항바이러스 지질 성분 또는 소수성 성분이 실온에서 고체인 경우, 이것은 모든 성분들을 용융시키는데 필수적인 최소 온도에서 행해진다. 에스테르교환 반응을 피하기 위해서는(상기 논의된 바와 같이 모노에스테르를 생성시키는 글리콜 친수성 성분과 함께 저 순도의 지방산 에스테르를 이용하는 경우 신중히 검토되지 않는다면), 에스

테르 함유 항바이러스 지질이 산 또는 에테르기를 포함하는 증강인자에 승온에서 장기간 노출되는 것은 피해야 한다.

<134> 피부 상에 사용하기 위한 이들 제형의 점도는 바람직하게는 500 센티포아즈(cps) 이상, 보다 바람직하게는 1,000 cps 이상, 및 더욱 더 바람직하게는 10,000 cps 이상이다. 점도는 미국 특허 공개 제2005/0089539-A1호에 기재된 바와 같은 점도 시험에 의해 측정될 수 있다.

<135> 유사하게 점도 및(또는) 용융 온도는 결정질 또는 반결정질 소수성 담체, 예를 들면 고용융 바셀린의 혼입, 불용성 충전제/틱소트로프의 첨가에 의해, 또는 고분자 증점제(예를 들면, 바셀린 비히를 중의 폴리에틸렌 왁스)의 첨가에 의해 향상될 수 있다. 고분자 증점제는 직쇄, 분지쇄일 수 있거나 또는 약간 가교결합될 수 있다. 제형이 비교적 부드럽고 이들이 특히 상처, 발진 또는 환부 위에서 손쉽게 도포되도록 쉽게 퍼지는 것이 편의상 중요하다.

<136> (2) 유중수 에멀젼: 조성물은 항바이러스 지질 성분이 물 및 임의로 1종 이상의 극성 친수성 담체(들), 뿐만 아니라 염, 또는 기타 성분들을 포함하는 수성 상 및 소수성 성분의 연속 상을 포함하는 에멀젼 내로 혼입되어 있는 제형일 수 있다. 이들 에멀젼은 에멀젼의 안정화를 돋는 1종 이상의 유화제(들) 뿐만 아니라 유용성 또는 유-팽윤성 중합체를 포함할 수 있다.

<137> (3) 농축된 수성 겔: 이들 계는 적합한 천연, 개질된 천연 또는 합성 중합체에 의해 농축된 수성 상을 포함한다. 다르게는, 농축된 수성 겔은 조성물을 효과적으로 농축시키는 적합한 폴리에톡실화 알킬 사슬 계면활성제, 뿐만 아니라 다른 비이온계, 양이온계 또는 음이온계 유화제 시스템을 사용하여 농축될 수 있다. 바람직하게는, 일부 폴리에톡실화 유화제가 특히 보다 높은 농도에서 항바이러스 지질을 불활성화시킬 수 있기 때문에 양이온계 또는 음이온계 유화제 시스템이 선택된다.

<138> (4) 친수성 겔: 이들은 연속 상이 물 이외에 1종 이상의 수용성 친수성 성분을 포함하는 계이다. 이 제형은 임의로 최대 20 중량%의 물을 함유할 수 있다. 일부 조성물에서는 보다 높은 수준이 적합할 수 있다. 적합한 친수성 성분은 1종 이상의 글리콜, 예를 들면 글리세린, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 등, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 에틸렌 옥시드, 프로필렌 옥시드 및(또는) 부틸렌 옥시드의 랜덤 또는 블록 공중합체, 분자 당 1개 이상의 소수성 잔기를 갖는 폴리알콕실화 계면활성제, 실리콘 코폴리올 뿐만 아니라 이들의 조합물 등을 포함한다.

<139> (5) 수중유 에멀젼: 조성물은 항바이러스 지질 성분이 물 및 임의로 1종 이상의 극성 친수성 담체(들), 뿐만 아니라 염, 계면활성제, 유화제 및 기타 성분들을 포함하는 연속 수성 상 및 불연속 소수성 성분 상을 포함하는 에멀젼으로 유화되어 있는 제형일 수 있다. 이들 에멀젼은 에멀젼의 안정화를 돋는 1종 이상의 유화제(들) 뿐만 아니라 수용성 또는 수팽윤성 중합체를 포함할 수 있다. 이들 에멀젼은 일반적으로 미국 특허 공개 제2003/0149106-A1에 설명된 바와 같이, 보다 높은 전도율 값을 갖는다.

<140> 본 발명의 항바이러스 성분은 또한 외부 진통제와 함께 수중유 에멀젼으로 제형화될 수도 있다. 특히 바람직한 조성물은 35 중량% 이상, 바람직하게는 40 중량% 이상, 보다 바람직하게는 45 중량% 이상 및 가장 바람직하게는 50 중량% 이상의 수상을 포함한다. 본원에서 사용될 수상은 23 °C에서 물 중에 가용성인 모든 성분들을 포함한다. 스테아레이트 비누, 비이온계 계면활성제, 아크릴레이트/C10-C30알킬 아크릴레이트 교차중합체의 사용, 및 상 역전 유화를 비롯하여, 수중유 에멀젼을 제조하는 몇 가지 방법이 당업계의 통상의 속련인에게 공지되어 있다. 일반적으로 말하면, 소수성 성분(오일)이 임의적으로 고분자 유화제를 포함하는 임의의 유화제(들)과 함께 용기 A 중에 혼합되어 균질한 조성물 및 뒤이어 안정한 에멀젼을 보장하기 충분한 온도로 가열한다. 소수성 성분들의 특정 조합물의 경우, 균질한 조성물이 실온에서 얻어질 수 있어 가열이 요구되지 않는다. 온도를 전형적으로 60 °C 이상, 바람직하게는 80 °C 이상 및 보다 바람직하게는 100 °C 이상으로 올린다. 별도의 용기 B에서는, 다음 중 하나 이상을 포함하는 친수성 성분들을 혼합한다: 물, 친수성 성분, 증강인자(들), 계면활성제(들) 및 최종 조성물의 pH를 조정하기 위한 산/염기. 용기 B의 내용물들을 성분들 중 임의의 것을 상당히 분해시키지 않고서 안정한 최종 에멀젼 조성물을 보장하기 충분한 온도로, 전형적으로는 40 °C 초과, 바람직하게는 50 °C 초과, 및 보다 바람직하게는 60 °C 초과의 온도로 가열한다. 뜨거울 동안에, 용기 B를 고전단 혼합기를 사용하여 용기 A에 첨가한다. 조성물은 냉각(예를 들면, 40 °C 미만의 온도로)될 때까지 계속 혼합될 수 있거나 또는 내용물들이 균일하게 혼합된 채로 유지되는 한 정지시킬 수 있다. 항바이러스 지질이 열 감응성이 경우, 냉각 기간 동안에 혼합하면서 첨가한다. 열 감응성이지 못한 경우, 용기 A 또는 용기 B에 첨가될 수 있다. 이들 조성물의 점도는 유화제의 수준을 변경; 물 대 오일상 비의 변화; 오일상의 선택(예를 들면, 다소 점성인, 오일(소수성 성분)으로부터 선택); 고분자 또는 입상 증점제의 혼입 등에 의해 조정

될 수 있다.

<141> (6) 순수 조성물. 본 발명의 조성물은 또한 순수한 형태로 또는 신속하게 증발되어 순수한 조성물을 남기게 되는 휘발성 용매 중에서 치료 부위로 전달될 수 있다. 이것은 유스타키오판으로의 전달에 특히 적합할 수 있지만, 외이도 내로 또는 고막 표면으로의 전달에 이용될 수도 있다. 상기 조성물은 고체, 반고체, 또는 액체일 수 있다. 조성물이 고체인 경우, 항균 및(또는) 증강인자 및(또는) 계면활성제는 임의로 전달을 지속시키거나 또는 쉽게 전달되는 분말의 제조를 촉진하기 위해 마이크로캡슐화될 수 있다. 다르게는, 조성물은 다른 성분들의 첨가없이, 미세한 분말로 미소화될 수 있거나, 또는 임의로 분말 제조를 촉진하는 충전제 및 기타 성분들을 함유할 수 있다. 적합한 분말은 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 세룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는다.

<142> 소수성 항균 액체가 사용될 때, 소수성 약제를 미소화하는 방법이 사용될 수 있으며, 여기서 소수성 약제는 중합체가 없는 제1 용매 유효량 중에 용해되어 있다(예를 들면 미국 특허 제6,746,635호에 기재된 방법). 소수성 약제 및 용매는 연속상을 갖는 혼합물을 형성한다. 제2 용매 및 이어서 수용액이 혼합물에 도입된다. 수용액의 도입은 소수성 약제의 침전을 야기하고 1 미크론 미만의 평균 입자 크기를 갖는 미소화된 소수성 약제의 조성물을 생성시킨다.

<143> 점도

<144> 본 발명의 특정 바람직한 조성물은 국소적으로 쉽게 도포하기 위하여 500 센티포아즈(cps)의 점도를 갖는다. 보다 구체적으로, 본 발명의 조성물은 1,000 cps 이상, 더욱 더 바람직하게는 10,000 cps 이상의 점도를 갖는다.

<145> 전달 방법 및 장치

<146> 본 발명의 실행에 따른 국소 치료 요법은 본원에서 기재된 조성물의 안전하고 효과적인 양을 직접 감염된 또는 위험이 있는 피부, 상처 또는 점막에 도포하는 것을 포함한다. 전형적으로, 조성물은 이들이 조직을 통해 혈류로 들어가는 것과는 반대로, 피부 및(또는) 점액 조직 내로 침투할 수 있게 하는 방식으로 피부 및(또는) 점액 조직으로 전달된다. 이것은 치료가 필요한 부위에 국소적으로 조성물을 집중시킨다. 바람직하게는 치료는 발진, 대진 또는 피진의 발현 전, 바이러스 감염의 조짐기에 시작된다. 전달은 치료되어야 하는 부위 상으로의 분무, 침지, 와이핑, 떨어뜨림, 부음, 타월로 적심(toweling) 등에 의해 달성될 수 있다.

<147> 본 발명의 방법에서, 조성물은 포유동물 조직(예를 들면, 피부 및(또는) 점액 표면)으로의 전달에 적합한 제형으로서 제공될 수 있다. 적합한 제형은 크림, 젤, 포옴, 연고, 로션, 밤, 왁스, 고약, 용액, 혼탁액, 분산액, 유증수 또는 수증유 에멀젼, 미세에멀젼, 페이스트, 분말, 오일, 로젠키, 거환, 및 스프레이 등을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

<148> 본 발명의 항바이러스 조성물의 접촉을 원하는 위치에 따라 당 업계의 통상이 숙련인에게 공지된 바와 같은 다양한 다른 투여 방식이 사용될 수 있다.

<149> 예를 들면 피부 또는 점액 조직으로의 도포를 위해, 조성물은 연질 튜브, 블로우/충진/밀폐 용기, 파우치, 캡슐 등과 같은 봉괴가능한 용기로부터 조직으로 직접 도포될 수 있다. 이러한 실시태양에서, 주요 용기 그 자체가 조성물을 직접 조직 상에 계량분배하는데 사용될 수 있거나, 또는 별도의 어플리케이터 상에 조성물을 계량분배하는데 사용될 수 있다. 포옴 팁을 갖는 어플리케이터, 브러쉬 등을 비롯한 다른 도포 장치도 또한 적합할 수 있다. 중요하게는, 어플리케이터는 필요량의 조성물을 조직으로 전달할 수 있어야 한다. 그러므로, 대부분의 경우, 어플리케이터 장치, 예를 들면 웹 및 면봉은 건조 웹의 중량의 50% 초과로, 바람직하게는 건조 웹의 중량의 100% 넘게 어플리케이터 웹 상에 코팅된다(면봉 상에서는, 웹만의 중량을 포함하며 어플리케이터 막대는 포함하지 않는다).

<150> 봉괴가능한 용기는 많은 단일층, 라미네이트, 또는 동시압출된 구성물로 제조될 수 있다. 구성 물질들은 폴리올레핀, 예를 들면 저, 중 또는 고 밀도 폴리에틸렌, 예를 들면 저 및 선형 저 밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 뿐만 아니라 에틸렌 및(또는) 프로필렌과 다른 극성 또는 비극성 공단량체의 공중합체; 폴리아미드, 예를 들면 나일론; 폴리에스테르, 예를 들면 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트; 폴리우레탄; 폴리아크릴레이트; 등을 포함할 수 있다. 일부 구성에서는, 제형의 1종 이상의 성분들의 증발을 막기 위하여 차단층 물질을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 적합한 차단층 물질은 폴리에스테르(예를 들면, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트 등), 플루오르화 층, 예를 들면 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE, 예를 들면 텤플론(TEFLON)), 폴리아미드(예를 들면, 나일론), 클로

로트리플루오로에틸렌(ACLAR), 폴리비닐리텐 플루오라이드, 뿐만 아니라 퍼플루오르화 단량체와 부분적으로 폴루오르화된 단량체의 공중합체, 예를 들면 테트라플루오로에틸렌/헥사플루오로프로필렌/비닐리텐플루오라이드의 공중합체(다이네온 캄파니(Dyneon Company)로부터의 THV 플로오로열가소성수지), 폴리비닐클로라이드, 폴리비닐리텐 클로라이드(PVDC, 예를 들면, 사란(SARAN) HB), 에틸렌 비닐 알콜(EVOH), 폴리올레핀(예를 들면, 폴리에틸렌, 고 밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 이들의 조합물)을 포함한다. 배향된 및 이축으로 배향된 중합체가 특히 바람직할 수 있다.

<151> 특히 바람직한 차단층 구성은 금속박 차단층, 예를 들면 알루미늄박 라미네이트, 폴리에스테르 및 폴리올레핀의 HDPE, PET, PETG, PEN 라미네이트(특히, PET/HDPE 또는 HDPE/PET/HDPE), PET 및 EVOH의 라미네이트, 이축으로 배향된 나일론, PVDC, 나일론/EVOH/나일론(옥시쉴드(OXYSHIELD OUB-R), 클로로트리플루오로에틸렌 및 이의 라미네이트, 세라믹층, 예를 들면 산화규소(SiO_x , 여기서 $x=0.5\sim 2$ 및 바람직하게는 1-2) 코팅된 열가소성수지, 및 세라믹 코팅된 PET(뉴저지주 오크 리지의 씨씨엘 컨테이너/튜브 디비전(CCL Container/Tube Division)으로부터 입수 가능한 세라미스(CERAMIS))를 포함한다.

<152> 본 발명의 조성물은 조직으로의 전달을 위해 다양한 지지체로부터 전달될 수 있다. 예를 들면, 조성물은 조직에 접촉될 때 조성물의 적어도 일부분을 조직으로 전달하게 되는 와이프 또는 패드로부터 전달될 수 있다.

<153> 도포의 투여량 및 빈도수는 치료하고자 하는 상태, 항바이러스 지질 및 증강인자의 농도, 사멸시키고자 하는 미생물 등을 포함하는 많은 인자들에 의존할 것이다. 전형적으로, 조성물은 대부분의 용도의 경우, 조직 1 평방 센티미터 당 10 밀리그램(mg/cm^2) 이상, 바람직하게는 20 mg/cm^2 조직 이상, 보다 바람직하게는 30 mg/cm^2 조직 이상, 및 가장 바람직하게는 50 mg/cm^2 조직 이상의 투여량으로 전달될 것이다. 도포는 1일 이상 동안 매일 1회 또는 수회(예를 들면, 2-6회) 이루어질 수 있다. 전형적으로, 조성물은 1-7일 동안 3 내지 5회 도포된다.

<154> 다르게는(또는 추가적으로), 항균 성분은 다른 항균제, 특히 다른 방부제를 포함할 수 있다. 적합한 방부제의 예는 예를 들면, 2004년 9월 7일에 출원된 본 출원인의 양수인의 동시계류중인 미국 특허 출원 제10/936,133호에 기재되어 있는 바와 같은 과산화물, (C6-C14)알킬 카르복실산 및 알킬 에스테르 카르복실산, 항균 천연 오일; 2004년 9월 7일에 출원된 본 출원인의 양수인의 동시계류중인 미국 특허 출원 제10/936,133호에 기재되어 있는 할로겐화 페놀, 디페닐 에테르, 비스페놀(p-클로로 m-크실레놀(PCMX) 및 트리클로산을 포함하지만 이들로 제한되지는 않음), 및 할로겐화 카르바닐리드; 디글루코네이트, 디아세테이트, 디메토술레이트, 및 디락테이트 염; 고분자 4차 암모늄 화합물, 예를 들면 폴리헥사메틸렌비구아니드; 은 및 각종 은 착물; 소 분자 4차 암모늄 화합물, 예를 들면 벤즈알코늄 클로라이드 및 알킬 치환된 유도체; 디-장쇄 알킬 (C8-C18) 4차 암모늄 화합물; 세틸피리디늄 할라이드 및 이들의 유도체; 벤제토늄 클로라이드 및 그의 알킬 치환된 유도체; 및 2004년 9월 7일에 출원된 본 출원인의 양수인의 동시계류중인 미국 특허 출원 제10/936,133호에 기재되어 있는 옥테니딘; 및 이들의 상용성 조합물을 포함한다.

<155> 비록 본원에 제공된(특히, 외부 진통제, 보습제, 증강인자, 기타 첨가제에 대하여 및 상기 조성물의 제조에 대하여) 예시적인 실시태양들에 대한 상세한 설명이 구체적으로 항바이러스 지질 성분을 언급하고 있지만, 이러한 설명은 또한 다른 항균제, 특히 방부제에 적용된다.

시험 프로토콜

헤르페스 동물 모델

<158> 암컷 23-28 g 무모 생쥐를 찰스 리버 랩스(Charles River Labs)(메사추세츠주 월밍تون)로부터 구입하였다. 이들을 사용하기 1종 전에 검역하고 스텐레스 강 상판을 갖는 구두상자-스타일의 폴리카보네이트 우리에 가두고 표준 생쥐 음식물 및 수도물을 마음대로 먹게 하였다.

<159> 각각 8마리의 생쥐로 된 군들을 20 게이지 피하주사 바늘을 사용하여 동물의 오른쪽 어깨 및 오른쪽 힙 상의 피부를 10 mm 직경 사각형 내에 수평으로 5개의 스크래치를 사용하여 가볍게 스크래칭하여 피부내 감염시킨 다음 스크래치 상에 바이러스의 1:10 희석물 한 방울을 위치시켜 바이러스를 피펫의 끝으로 스크래치 내로 문질렀다.

<160> 바이러스는 처음 하버 제너럴 하스피탈(Harbor General Hospital)(캘리포니아주 로스 앤젤레스)의 밀란 피알라(Milan Fiala) 의사선생님으로부터의 임상학적 단리물로서 얻은 제1형 헤르페스 바이러스, 균주 KOS이었다. 이것을 베로(Vero) 세포 중에서 계대배양하고 실험에 사용하기 전에 생쥐 중에서 적정하였다.

<161> 하기 기재된 모든 제형을 이용한 국소 치료를 바이러스의 도포 후 4시간 뒤에 시작하여 5일 동안 매일 4회(매 6시간마다) 계속하였다. 텤플론-코팅된 금속 주걱을 사용하여 각 병변 내로 대략 동일한 양의 제형을 문질러 치

료를 달성하였다. 각 병변에 표준 "문지름" 횟수를 적용하였다. 동물을 21일 동안 매일 사망이 일어나는지에 대해 관찰하였다.

<162> 각 병변에 "병변 점수"로 정의되는 0(정상 피부) 내지 4(최대 병변 세기) 범위의 점수를 매기고, 1 내지 10일 동안 매일 각 병변에 대하여 수직 길이 및 수평 길이의 2회 측정을 행하였다. 이들 측정치들을 함께 곱하여 "병변 크기"로 정의되는 "평방 면적"을 기록하였다. 병변 점수매기기는 편견을 없애기 위하여 어느 군의 동물을 그들이 관찰하는지 알지 못하는 기술자에 의해 시행되었다. 이러한 10일의 기간 동안 새로운 위성 병변(예를 들면, 초기 병변의 부위 이외의 다른 곳에 위치하는 다른 병변)의 발생도 또한 기록하였다. 8마리의 생쥐에 대해 측정된 측정치들의 평균에 기초하여 병변 점수 및 병변 크기의 평균을 계산하였다.

<163> 2마리의 추가적인 생쥐를 독성 대조군으로 사용하였다. 이들 동물 각각의 어깨를 상기한 바와 같이 스크래칭하였지만 바이러스에 노출시키지는 않았다. 제형을 스크래칭된 어깨 내에 및 힙 상의 무상 피부 상에 문질렀다. 이들 동물을 초기 치료 전에 중량을 재고, 최종 치료 후 18시간 뒤에 다시 중량을 쪼다. 이들 또한 치료 기간 전반에 걸쳐 매일 피부 자극 또는 다른 독성의 표시가 나타나는지에 대해 관찰하였다. 21일 동안, 만약 일어난다면 사망을 매일 기록하였다.

실시 예

<164> 본 발명의 목적 및 이점들이 하기 실시예에 의해 추가로 예시되지만, 이들 실시예에 인용된 구체적인 물질 및 그의 양, 뿐만 아니라 다른 조건 및 세부사항들이 본 발명을 부당하게 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

성분들의 용어풀이

| 물질 | 상품명 | 공급업체 | 주소 |
|----------------------|------------------------------|---|--------------------|
| 프로필렌 글리콜 USP | 없음 | 그레이트 레이크스 브렌태 그, 엘엘씨(Great lakes Brenntag, LLC) | 미네소타주 세인트폴 |
| 세토스테아릴 알콜 NF | 크로다(Croda) 세토스테아 릴 알콜 NF | 크로다, 인크.(Croda, Inc.) | 뉴저지주 에디슨 |
| 백색 바셀린 | 울티마(Ultima) USP | 펜레코(Penreco) | 펜실베니아주 캄스 시티 |
| C12-C15 알킬 벤조에이트 | 핀솔브(Finsolv) TN | 파인텍스, 인크.(Finetex, Inc.) | 노쓰 캐롤라이나주 스펜서 |
| L-멘톨 결정 | 없음 | 에스씨 매뉴팩처링(SC Manufacturing) | |
| 프로필렌 글리콜 모노라우 레이트 | 캡몰 PG-12 | 아비텍 코프. (Arbitech Corp.) | 위스콘신주 제인스빌 |
| 백색 밀납 | 없음 | 아크로스 케미칼(A) | 뉴저지주 |
| 플록사머 | 플루라케어 P65 | 바스프(BASF) | 뉴저지주 마운틴 올리브 |
| 백색 바셀린 | 스노우(Snow) 백색 바셀린 USP | 펜레코 | 뉴저지주 캄스 시티 |
| 프로필 파라벤 | 리타(Rita) 프로필 파라벤 | 리타 코프(Rita Corp) | 일리노이주 우스톡 |
| 의학용 라놀린 | 메딜란 울트라(Medilan Ultra) | 크로다 | 뉴저지주 에디슨 |
| 광유 USP | 드라케올 21 | 펜레코 | 펜실베니아주 캄스 시티 |
| 스테아레쓰 21 | 브리즈 721 | 유니퀘마(Uniquema) | 텔라웨어주 월밍تون |
| 스테아레쓰 2 | 브리즈 72 | 유니퀘마 | 텔라웨어주 월밍تون |
| 탈이온수 | 없음 | 3M 연구실, 밀리포어 유닛 (Millipore Unit) | 미네소타주 세인트폴 |
| 스쿠알렌 | 피톨란(Phytolan) 스쿠알렌 | 바르넷 프로덕츠(Barnet Products) | 뉴저지주 잉글우드 클리프 스 |
| 올리브유 | 벨라(Bella) 익스트라 버진 올리브유 | 런즈(Lunds) | 미네소타주 세인트폴 |
| 벤조산 USP | 없음 | 말린크로트 인 크.(Mallinkrodt Inc.) | 미저리주 세인트루이스 |
| 토코페롤 아세테이트 USP | 비타민 B 아세테이트 | 바스프 | 뉴저지주 마운틴 올리브 |

| | | | |
|----------------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------|
| 카보머 | 울트레즈 21 | 노베온(Noveon) | 오하이오주 클리브랜드 |
| 아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 교차중합체 | 페롤렌 TR-2 | 노베온 | 오하이오주 클리브랜드 |
| 글리세롤 트리(2-에틸헥사 노에이트) | 에스톨(Estol) 3609 | 유니퀘마 | 멜라웨어주 뉴 캐슬 |
| 50 센티스토크 폴리디메틸 실록산 | L-45 | 오시 스페셜티즈(Osi Specialties) | 컨넥티컷주 월顿 |
| 글리세린 USP | | 피앤지 케미칼즈(P&G Chemicals) | 오하이오주 신시내티 |
| 에틸 올레이트 | 없음 | 아이에스파, 코프. (ISP, Corp.) | 뉴저지주 소머셋 |
| 이소도데칸 | 페메틸(Permethyl) 99A | 프레스퍼스, 인 크.(Presperse, Inc.) | 뉴저지주 소머셋 |
| 이소에이코산 | 페메틸 102A | 프레스퍼스, 인크. | 뉴저지주 소머셋 |
| 1N NaOH | | | |

<167> 실시예 1

<168> 혼합물 A

<169> 24.38 g 캡풀(Capmul) PG-12

<170> 7.21 g 세토스테아릴 알콜 NF

<171> 0.22 g 프로필 파라벤

<172> 3.95 g 백색 밀납

<173> 4.51 g 브리즈(Brij) 721

<174> 1.00 g 브리즈 72

<175> 1.01 g 스쿠알렌

<176> 0.51 g L-멘톨

<177> 혼합물 B

<178> 4.03 g 프로필렌 글리콜

<179> 3.17 g 플루라케어(Pluracare) P65

<180> 0.14 g 메틸 파라벤

<181> 50.81 g 탈이온수

<182> 오일 상 중의 혼합물 A를 실험실 열판 상의 유리 용기 중에서 68 °C로 가열하고, 용액이 투명해질 때까지 대략 15분 동안 자기 교반 막대를 사용하여 교반하였다. 이어서 이것을 대략 68 °C의 동일한 온도에서 계속되는 교반 하에 혼합물 B의 용액에 첨가하여 농도 낮은 백색 에멀젼을 형성하였다. 생성물을 32 °C로 냉각시키고, 이 때 이것은 농축되어 크림을 형성한다.

<183> 비교예 A

<184> 혼합물 A

<185> 9.12 g 세토스테아릴 알콜 NF

<186> 2.32 g 브리즈 721

<187> 2.48 g 브리즈 72

<188> 1.33 g 스쿠알렌

<189> 8.11 g 드라케올(Drakeol) 21 광유 USP

<190> 0.51 g L-멘톨

<191> 0.21 g 프로필 파라벤

<192> 혼합물 B

<193> 3.46 g 프로필렌 글리콜 USP

<194> 1.20 g 플루라케어 P65

<195> 71.14 g 탈이온수

<196> 이 제형을 실시예 1에서와 같이 제조하였다. 용액은 냉각시에 농축되어 백색 크림을 형성한다.

<197> **실시예 2**

<198> 19.20 g 캡슐 PG-12

<199> 9.95 g 백색 밀납

<200> 1.47 g 플루라케어 P65

<201> 0.34 g L-멘톨

<202> 0.16 g 프로필 파라벤

<203> 1.58 g 세토스테아릴 알콜 NF

<204> 11.11 g 엑스트라 버진 올리브유

<205> 6.49 g 스노우(Snow) 백색 바셀린 USP

<206> 성분들을 유리 용기 중에서 합하여 모든 성분들이 용융될 때까지 대략 75 °C로 가열하였다. 혼합물을 교반하고 대략 50 °C로 냉각시키고, 다른 유리 용기 내에 부었다. 실온으로 냉각시, 혼합물은 고화되어 상쾌한 느낌의 점성 연고를 형성하였다.

<207> **비교예 B**

<208> 1.67 g 플루라케어 P65

<209> 3.10 g 세토스테아릴 알콜 NF

<210> 5.09 g 백색 밀납

<211> 11.58 g 메딜란 울트라(Medilan Ultra) 라놀린

<212> 4.11 g 핀솔브(Finsolv) TN

<213> 0.15 g 프로필 파라벤

<214> 74.29 g 울티마(Ultima) 백색 바셀린 USP

<215> 이 제형을 실시예 2에서와 같이 제조하였다. 실온으로 냉각시, 혼합물은 고화되어 점성 연고를 형성한다.

<216> **실시예 3**

<217> 0.259 g 벤조산 USP

<218> 0.258 g L-멘톨

<219> 9.999 g 캡슐 PG-12

<220> 0.642 g 토코페롤 아세테이트 USP

<221> 38.851 g 올리브유

<222> 모든 성분들을 유리 용기 중에서 합하여 실온(23 °C)에서 4시간 동안 교반하였다. 최종 생성물은 밝은 오일을 형성하였고, 이것은 직접 피부로 도포될 수 있다.

<223> 동물 모델 중에서의 실시예 1-3의 평가

<224> 실시예 1-3 및 비교예 A-B 각각을 무모 생쥐를 사용하여 상기한 동물 모델에서 시험하였다. 독성 대조물로 군당 2마리의 생쥐를 사용할 때 임의의 독성 표시를 나타낸 제형은 없었다. 실시예 1, 2 및 3과 함께 비교예 A 및 B에 대한 결과를 하기 표 1에 요약한다. 조비락스(ZOVIRAX), 5% 국소 아시클로비르 연고(지역 약국에서 처방전으로 구입가능)를 양성 대조물로 사용하였고, 역시 표 1에 포함시킨다.

표 1

| 실시예 | Surv/총수 | 사망에 이르는 평균 일수±SD | 7일 평균 병변 점수 | 7일 평균 병변 크기(mm^2) | 총 위성 병변 |
|--------------------|---------|------------------|-------------|------------------------------|---------|
| 1 | 6/8 | $15.5 \pm 2.1^*$ | 0.5** | 13*** | 0 |
| 비교예 A (플라시보 크림) | 4/8 | 9.3 ± 1.9 | 1.5 | 82.5 | 7 |
| 2 | 7/8** | 9.0 ± 0.0 | 0.3** | 7*** | 0 |
| 비교예 B (플라시보 연고) | 1/8 | 10.1 ± 2.4 | 2.4 | 168 | 7 |
| 3 | 1/8 | 10.2 ± 2.9 | 1.8 | 107 | 0 |
| 5% 아시클로비르 | 7/8** | 7.0 ± 0.0 | 0.5** | 40*** | 0 |

Surv = 생존자의 수
SD = 표준 편차
* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001 적절한 플라시보 대조물(비교예 A 및 비교예 B)와 비교

<226> 실시예 1 및 실시예 2는 5% 아시클로비르 양성 대조물에 필적할 만한, 병변 점수 및 병변 크기의 통계학적으로 유의한 감소를 나타냈다.

<227> 실시예 4

<228> 다른 생쥐 연구를 순수한 조성물 중의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트(캡슐 PG-12)를 사용하여 수행하였다. 에스테르를 바이러스 접종 후 24시간 뒤에 매일 3회 5일 동안 도포하였다. 순수한 액체 에스테르는 플라시보 연고와 비교하여 통계학적으로 유의한 병변 점수 및 크기의 감소를 보였다. 평균 7일 병변 크기는 바셀린 비히 클 대조물의 경우 64.4 mm^2 에 비하여 3.1 mm^2 이었다. 7일 평균 병변 점수는 항균제 없이 바셀린을 함유하는 대조 용 샘플의 경우 1.5에 비하여 0.2이었다.

<229> 실시예 5

<230> 4온스 유리 항아리에 19.5 그램의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 2.5 그램의 에틸 올레이트, 3 그램의 글리세롤 트리(2-에틸헥사노에이트), 0.75 그램의 토코페릴 아세테이트, 0.4 그램의 멘톨, 0.15 그램의 프로필 파라벤, 1 그램의 50 센티스톡(centistoke) 폴리디메틸실록산 유체, 10 그램의 밀납, 6.25 그램의 이소도데칸, 6.25 그램의 이소에이코산, 및 0.2 그램의 버터 럼 향미제를 충전시켜 연고를 제조하였다. 이것을 65 °C로 유지된 수조 중에 담그고, 오버헤드 교반기 및 프로펠러 날로 중간 속도로 30분 동안 혼합하였더니, 30분에 고체 물질이 용해되었고 왁스는 용융되어 투명한 황색 용액을 제공하였다. 항아리를 수조로부터 꺼내어 실온에서 밤 동안 정차 냉각시켜 흐릿한 연고를 얻었다.

<231> 실시예 6

<232> 4온스 유리 항아리에 12.5 그램의 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 1.25 그램의 에틸 올레이트, 0.75 그램의 토코페릴 아세테이트, 0.5 그램의 플루라케어 P65 폴락소머, 0.4 그램의 멘톨, 0.08 그램의 프로필 파라벤, 및 0.05 그램의 메틸 파라벤을 충전시켜 수중유 크림을 제조하였다. 이것을 실온에서 오버헤드 교반기 및 프로펠러 날로 중간 속도로 혼합하고, 0.5 그램의 알란토인, 0.12 그램의 페뮬렌(Pemulen) TR-2 및 0.05 그램의 울트레즈(Ultrez)를 첨가하였다. 얻어지는 오일 중의 분말의 혼탁액에 2 그램의 1N 수성 NaOH, 2.5 그램의 글리세린 및 29.3 그램의 물의 용액을 첨가하였다. 이제 점성 백색 크림의 양호한 혼합을 보장하지만 동시에 와류를 통해 공기가 연행될 수 있을 정도로 높지는 않도록 교반 속도를 증가시켰다. 실온에서 30분의 교반 후에, 최고점(peak)으로 유지된 크림상의 백색 애밀션이 생성되었다. 측정된 pH는 7.6이었다.

<233> 동물 모델 중에서의 실시예 5 및 6의 평가

<234> 실시예 5 및 6, 뿐만 아니라 실시예 2(재시험으로서) 각각을 무모 생쥐를 사용하여 상기한 동물 모델에서 시험하였다. 독성 대조물로 군 당 2마리의 생쥐를 사용할 때 임의의 독성 표시를 나타낸 제형은 없었다. 실시예 2, 5 및 6과 함께 미처리 대조물에 대한 결과를 하기 표 1에 요약한다. 조비락스, 5% 국소 아시클로비르 연고(지역 약국에서 처방전으로 구입가능)를 양성 대조물로 사용하였고, 역시 표 1에 포함시킨다. 네오스포린(Neosporin) LT 립 트리트먼트(Lip Treatment) 및 아브레바(Abreva)를 포함하는 다른 처방전없이 구입할 수 있는 단순포진 의약을 이 연구에서 또한 조사하였다. 아브레바는 단순포진 치료용으로 FDA에 의해 승인된 처방전없이 구입할 수 있는 약물이다.

표 2

| 실시예 | Surv/총수 | 사망에 이르는 평균 일수±SD | 7일 평균 병변 점수 | 7일 평균 병변 크기(mm^2) | 총 위성 병변 |
|-----------|---------|------------------|-------------|------------------------------|---------|
| 2 | 8/8 | $>21 \pm 0.0***$ | 0.3*** | 3.1*** | 1*** |
| 5 | 4/8 | 11.5 ± 21 | 0.8 | 28.3 | 6 |
| 6 | 7/8** | 11.0 ± 0.0 | 0.2** | 2.6*** | 0*** |
| 네오스포린 LT | 1/8 | 9.3 ± 2.2 | 2.3 | 149.1 | 24 |
| 아브레바 | 1/8 | 10.3 ± 1.5 | 1.8 | 106.5 | 18 |
| 5% 아시클로비르 | 7/8** | $>21 \pm 0.0***$ | 0.0*** | 0.0*** | 0*** |
| 미처리물 | 5/8 | 10.3 ± 1.5 | 1.3 | 54.4 | 17 |

Surv = 생존자의 수
SD = 표준 편차
* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001 미처리된 것과 비교

<236> 표 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 조성물은 제I형 단순포진 바이러스와 같은 바이러스 감염을 치료하는데 유용하다.

<237> 본원에서 인용된 특허, 특히 서류, 및 출판물의 완전한 개시내용은 그들 각각이 개별적으로 인용되는 것처럼, 그의 전체가 본원에서 참고문헌으로 인용된다. 본 발명의 본질 및 범위에서 벗어나지 않는 본 발명에 대한 다양한 변형 및 변경은 당 업계의 통상의 숙련인에게 드러날 것이다. 본 발명이 본원에서 기재된 예시적인 실시태양 및 실시예에 의해 부당하게 한정되는 것이 아니며, 이러한 실시예 및 실시태양들은 단지 예로서 제공되었고, 본 발명의 범위는 단지 하기하는 바와 같은 본원에 기재된 특허 청구의 범위에 의해서만 제한되는 것임을 이해해야 한다.