



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0020895
 (43) 공개일자 2014년02월19일

- | | |
|--|--|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5575 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7022980
(22) 출원일자(국제) 2012년01월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년08월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/023148
(87) 국제공개번호 WO 2012/106249
국제공개일자 2012년08월09일
(30) 우선권주장
61/437,785 2011년01월31일 미국(US) | (71) 출원인
알러간, 인코포레이티드
미합중국92612
캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
(72) 발명자
우드워드, 데이비드 에프.
미합중국 캘리포니아주 92630, 레이크 포레스트,
이슬라메르 레인 22736
왕, 제니 더블유.
미합중국 캘리포니아주 92657, 뉴포트 코스트, 기
베린 2
(74) 대리인
최경준 |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **모발 성장 증진 방법**

(57) 요약

모발 성장을 촉진시키기 위한 방법 및 조성물이 개시되되, 상기 조성물은 포유류, 예컨대, 인간의 피부에 대한 국소 적용을 위하여 비히클 중에 비마토프로스트와 미녹시딜을 포함함으로써, 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용이 인간 혹은 기타 포유류에서의 모발 성장의 보다 신속한 개시를 일으키고, 상기 조성물은 비마토프로스트 및 미녹시딜을 단독으로 포함하는 조성물에 비해서 모발 성장의 보다 신속한 개시의 상승작용적 결과를 가져온다.

대표도

연구 #10-04 -- 비히클
 2010년 5월 14일 개시 - 14일 동안 매일 투약

	0일	7일	14일	17일	21일	24일	28일	31일	35일	42일
비히클 #1										
비히클 #2										
비히클 #3										
비히클 #4										
비히클 #5										
비히클 #6										
비히클 #7										
비히클 #8										
비히클 #9										
비히클 #10										

특허청구의 범위

청구항 1

모발 성장 증진을 필요로 하는 인간에서 모발 성장을 증진시키는 방법으로서, 상승적 유효량(synergistically effective amount)의 비마토프로스트(bimatoprost) 및 미녹시딜(minoxidil)을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 모발 성장의 증진 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 0.0000001% w/w 내지 10% w/w의 비마토프로스트 및 0.001% w/w 내지 10% w/w의 미녹시딜을 포함하는 조성물을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 모발 성장의 증진 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 비마토프로스트와 상기 미녹시딜은 0.1% w/w의 비마토프로스트 및 약 5% w/w의 미녹시딜을 포함하는 조성물로 인간에게 투여되는 것인 모발 성장의 증진 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 비마토프로스트와 상기 미녹시딜은 0.3% w/w의 비마토프로스트 및 약 5% w/w의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 인간에게 투여되는 것인 모발 성장의 증진 방법.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 비마토프로스트와 상기 미녹시딜은 0.3% w/w의 비마토프로스트 및 약 5% w/w의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 인간에게 투여되는 것인 모발 성장의 증진 방법.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 조성물은 두피에 적용되는 것인, 모발 성장의 증진 방법.

청구항 7

조성물로서, 인간의 피부에 국소 적용하기 위하여 비히클 중에 비마토프로스트와 미녹시딜을 포함함으로써, 단일 조성물 중에 비마토프로스트와 미녹시딜의 조합은 비마토프로스트 및 미녹시딜의 단독의 투여에 비해서 인간의 모발 성장의 보다 빠른 개시를 일으키는 것인 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 조성물은 포유류의 피부에 발포물(foam)로서 국소 적용하기에 적합하며, 상기 발포성 액체 조성물은 비마토프로스트, 미녹시딜 및 계면활성제를 포함하고, 상기 계면활성제는 선택적으로 발포 안정제; 수성-알코올 용매를 포함하며, 상기 수성-알코올 용매는 물과 알코올을 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 조성물은 포유류의 피부에 겔로서 국소 적용하기에 적합하며, 상기 겔은 비마토프로스트, 미녹시딜 및 계면활성제를 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 발포성 액체 조성물은 산 및 수용성 용매를 더 포함하되, 상기 산은 무기산, 또는 8개 이하의 탄소를 함유하는 유기산이고, 상기 수용성 용매는 뷰티렌 글라이콜, 글라이세린, 폴리글라이세린, 에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 산은 락트산이고, 상기 수용성 용매는 프로필렌 글라이콜인 것인 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 겔은 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 1,3-부틸렌 글라이콜, PEG-200, PEG-400 및 글라이세롤로 이루어진 군으로부터 선택된 제1용매 약 30% 내지 약 80%; 에탄올, 프로판올 및 부탄올로 이루어진 군으로부터 선택된 약 10% 내지 약 50%; 아크릴산의 가교 중합체 약 0.01% 내지 약 50%; 중화제 및 물 약 0% 내지 약 3%로 구성된 것인 조성물.

청구항 13

제7항에 있어서, 상기 조성물은 모발 소실을 치료하거나 모발 소실을 예방하는데 유용한 것인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 조성물은 0.1% w/w의 비마토프로스트와 5% w/w의 미녹시딜을 포함하는 것인 조성물.

청구항 15

제7항에 있어서, 상기 조성물은 원형 탈모증의 치료에 유용한 것인 조성물.

청구항 16

제7항에 있어서, 상기 조성물은 화학요법으로 인한 모발 소실의 치료에 유용한 것인 조성물.

청구항 17

제7항에 있어서, 상기 조성물은 탈로젠 탈모(telogen effluvium)로 인한 모발 소실, 원형 탈모증, 반흔성 탈모증, 남성형 탈모증, 자가 유발 모발 소실, 선천성 소모증, 감염제 혹은 질환으로 인한 모발 소실, 모간 결함, 강피증, 두부 백선, 전두 탈모증, 범발성 탈모증, 외상성 탈모증, 건인성 탈모증, 호르몬 변화로 인한 모발 소실, 갑상선 기능 항진증 및 갑상선 기능 저하증으로 인한 모발 소실, 점액성 탈모증, 두피 감염으로 인한 모발 소실, 및 매독, 루푸스 및 철분 결핍으로 인한 모발 소실의 치료에 유용한 것인 조성물.

청구항 18

제7항에 있어서, 상기 조성물은 눈꺼풀 마진(eyelid margin), 눈썹 영역 또는 두피로 이루어진 군으로부터 선택된 것에 적용되는 것인 조성물.

청구항 19

제7항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 하루에 한번 적용되는 것인 조성물.

청구항 20

제7항에 있어서, 상기 조성물은 0.3% w/w의 비마토프로스트와 5% w/w의 미녹시딜을 포함하는 것인 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 미국 특허 가출원 제61/437,785호(출원일: 2011년 1월 31일)의 이득을 주장하며, 이 기초출원의 개시 내용은 본 명세서에 그의 전문이 참조로 병합된다.

[0003] 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 비마토프로스트(bimatoprost) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가물 염 및 미녹시딜(minoxidil) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가물 염을 포유류의 피부에 적용하는 것을 포함하는 포유류의 모발의 성장을 자극, 즉, 촉진시키는 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [0005] 피부과 전문의는 인간 남성이 관자놀이에서 그리고 두상의 천장 상부에서 두피 모발이 소실되기 시작하는 가장 흔하게는 "탈모증"인, 다수의 상이한 유형의 모발 소실을 인식한다. 이런 유형의 모발 소실이 대부분 남성에게 국한되기 때문에, 이는 보통 "남성형 대머리"로 명명되며, 여성에서는 알려져 있지 않다. 치료법을 발견하기 위한 지속적인 시도에도 불구하고, 알려진 치료법은 아직 없다.
- [0006] 본 발명의 목적을 위해, 경모(terminal hair) 및 연모(vellus hair)와 속눈썹 및 눈썹에서 보여지는 바와 같은 변형된 경모를 포함하는 다양한 유형의 모발을 고려하는 것이 필요하다. 경모는 모낭의 모구(bulb)가 진피 내 깊숙이 자리 잡고 있는, 굵고, 색소가 있으며, 긴 모발이다. 반면에, 연모는 모발 모구가 진피에서 표면적으로 위치되는, 미세하고, 얇으며, 색소가 없고, 짧은 모발이다. 탈모증이 진행됨에 따라, 대머리에 접근하게 되는 영역에서, 모발 그 자체가 경모형에서 연모형으로 변화되는 과도기(transition)가 생긴다.
- [0007] 최종 결과에 기여하는 다른 인자는 모발 성장 주기의 변화이다. 인간과 동물에서 모든 모발은 3 단계, 즉, 성장기, 퇴행기 및 휴지기를 포함하는 라이프 사이클을 거친다. 성장기는 두피 모발이 관련되는 한 적극적인 모발 성장 기간이며, 이는 일반적으로 3 내지 5년 지속된다. 퇴행기는 성장기와 휴지기 사이의 짧은 과도 상태인데, 두피 모발의 경우에, 단지 1 내지 2주 지속된다. 마지막 단계는, 모든 실행적 목적을 위해, 모든 성장이 중단되고, 종국적으로 새로운 모발 성장을 시작할 준비를 위해 모발이 모낭에 보관되는 "휴식기"라 명명될 수 있는 휴지기이다. 휴식기의 두피 모발은 또한 상대적으로 수명이 짧으며, 일부는 3 내지 4개월 경과된 후 모발이 빠지고, 새로운 모발이 성장하기 시작한다.
- [0008] 두피에서 정상 모발 성장 조건 하에서, 모발의 대략 88%는 성장기에 있으며, 단지 1%만이 퇴행기에 있고, 나머지는 휴지기에 있다. 남성형 대머리의 개시에 의해, 연속해서 더 큰 비율의 모발이 휴지기에 있고, 이에 대응하여 소수의 비율이 적극적인 성장의 성장기에 있다.
- [0009] 탈모증은 모공의 심각한 감소와 관련된다. 대머리인 인간 대상체는 평방 센티미터 당 평균적으로 단지 약 306개의 모낭이 있는 반면, 동일 연령 그룹에서 비-대머리 인간은 평방 센티미터 당 평균 460개의 모낭을 가질 것이다. 이는 모공의 1/3의 감소에 달하는데, 연모 모공의 증가된 비율 및 휴지기 모공 수의 증가에 더해질 때, 상당하고, 현저하다. 두피 모발의 눈에 띄는 가늘어짐을 만들기 위해서는 대략 50%의 모발이 빠져야 한다. 따라서, 이것은 다음과 같은 요인들의 조합이다: 경모로부터 연모로 모발의 이행, 휴지기 모발 수의 증가--이들 중 일부는 빠짐, 및 "대머리"를 만드는 모낭의 소실.
- [0010] 남성형 대머리의 결과에 대해 우수한 취급법이 공지되어 있지만, 그의 원인에 관해서는 거의 알려져 있지 않다. 호르몬 조절을 통해 그것을 제어하려는 공지된 선행기술의 시도가 대부분은 성공적이지 못했지만, 원인은 일반적으로 유전 및 호르몬으로부터 유래되는 것으로 믿어진다.
- [0011] 남성형 탈모증에 대해 하나의 공지된 치료는 모발이식이다. 모발을 포함하는 피부의 플러그는 모발이 성장하는 두피 영역으로부터 합당한 성과가 있는 대머리 영역에 이식되지만; 그러나, 이 절차는 시간소모적이고 상당한 통증이 있는 것에 부가해서 많은 비용이 든다. 또한, 심리-사회학적 존재 및 모발 이식은 가발을 착용하는 것과 거의 차이가 없는 것으로 여겨질 수도 있다. 더 나아가, 이런 해결책은, 경제적이지 않고, 정상외 건강한 두부 모발에 존재하는 모발의 아주 작은 부분을 대체 불가능하다면, 실현 가능한 것인지의 관점에서 부적절하다.
- [0012] 문제를 해결하기 위한 다른 비-약물 관련 접근은 자외 복사선, 마사지, 정신과적 치료 및 운동 요법과 같은 것을 포함한다. 그러나 이 중 어떤 것도 일반적으로 유효한 것으로서 받아들여지지 않았다. 혈관 재생술 및 침술과 같은 것조차도, 존재한다 해도, 아주 적은 것으로 나타났다.
- [0013] 단연코, 모발 소실 및 남성형 탈모증에 대한 치료법을 발견하는 문제에 대해 가장 흔한 접근법은 약물 요법 중 하나였다. 비타민에서 호르몬까지에 이르는 임의의 유형의 약물이 시도되었고, 단지 최근에 중간 정도의 성공이긴 하지만 어떤 조짐이 있었다. 예를 들어, 안드로겐 호르몬은 남성형 대머리의 발생에 필요하기 때문에, 항안드로겐 호르몬의 전신 또는 국소 적용은 대머리가 발생하지 않도록 유지하는데 필요한 억제 작용을 제공하는 것으로 오랜 기간 동안 생각되었다. 이론은 유망하지만, 결과는 한결같이 실망스러웠다.
- [0014] 안드로겐 호르몬은, 예를 들어, 삼각근 영역에 국소적으로 적용될 때뿐만 아니라 턱수염 및 두덩 구역에 주입될 때, 모발 성장을 촉진한다는 것이 공지되었다. 경구 투여조차 턱수염 및 두덩 영역뿐만 아니라 몸체 및 사지에서 증가된 모발 성장을 초래한다는 것이 발견되었다. 팔에 대한 국소 적용은 증가된 모발 성장을 야기하지만, 이것은 두피 상에서 효과가 없으며, 심지어 일부 가늘어짐을 초래할 수 있다. 많은 용량의 테스토스테론조차 남성형 탈모증을 야기하는 것으로 알려져 있다.

- [0015] 어떤 치료제는 몸체, 사지 및 심지어 때때로 얼굴 상의 광대한 영역에서 모발 성장을 유발하는 것으로 알려져 있다. 이러한 모발은 연모보다 더 굵지만 경모보다는 굵지 않은 중간 상태를 가진다. 모발은 일반적으로 대략 최대 3cm의 길이로 상당히 짧다. 일단 환자가 약물을 취하는 것을 중단하면, 모발은 6개월 내지 1년이 경과된 후 어떠한지 간에 특정 부위에 대해 정상으로 되돌아간다. 이러한 약물의 예는 간질성 발작을 제어하기 위해 널리 사용되는 경련 진정제인 다이페닐하이단토인이다. 다모증은 일부 간질의 아동에게서 약물 시작 2 또는 3개월 후, 빈번하게 관찰된다. 처음에는 사지의 신근 면에서 현저하며, 이후에 몸체 및 얼굴 상에서 현저하게 된다. (동일한 패턴의 다모증은 때때로 두부에 대한 손상에 의해 야기된다.) 모발에 대해, 약물이 지속되지 않으면 종종 빠지지만, 일부 환경에서 유지될 수도 있다.
- [0016] 스트렙토마이신은 결핵성 수막염에 걸린 아동에게 투여될 때, 다이페닐하이단토인과 거의 동일한 방식으로 다모증을 만드는 것이 발견된 다른 약물이다. 거의 동일한 효과가 관찰되었고, 항생제에 의한 치료기간과 관련하여 다모증의 개시 및 반전은 의문을 거의 남기지 않았지만, 이는 병의 감염원인이었다.
- [0017] 두 가지 치료는 남성형 탈모증을 반전시킴에 있어서 일부 조짐을 나타낸 것으로 증명되었다. 이들 치료는 그것의 활성 성분으로서 에스트라다이올과 옥산드롤론을 함유하는 마이크로에멀전 크림의 사용 및 유기 규소의 사용을 포함한다.
- [0018] 앞서 언급한 것에 부가하여, 미국 특허 제4,139,619호 및 제4,968,812호에서 화합물 미녹시딜은 남성형 대머리의 치료에 유용한 것으로 보고되어 있었다. 특히 이 화합물은 중증의 고혈압 치료에서 상당한 치료 가치를 갖는 것으로 증명되었다. 소위 항고혈압성의 "혈관 확장제"는 명칭이 암시하는 바와 같이, 주변 혈관계를 팽창시키는 작용을 한다. 국소 해결책으로서 고혈압을 치료하기 위하여 경구 약물이 먼저 도입되었고, 발포 제품이 모발 소실을 예방 혹은 치료하기 위하여 도입되었다. 피부과 전문의 및 기타 사람들은 두피 이외의 인간 신체의 소정 영역의 지속적인 확장이 임의의 혈관확장성 치료제가 없을 때조차 때때로 모발 성장의 증가를 초래한다는 것을 인식하였다. 예를 들어, 외과적 반흔 주변의 모발 성장 증가는 흔하다. 유사하게, 동맥경화는 향상된 모발 성장을 수반하는 혈관분포상태의 증가를 초래하는 것으로 알려져 있다. 예를 들어 정신 박약에 의한 사지의 반복적인 깨물기(biting)와 같은 피부의 외적으로-유발된 혈관확장 및 물 운반에 의한 어깨의 국한된 자극은 환부에서 다모증을 야기하는 것으로 알려졌다. 그럼에도 불구하고, 유사한 기술, 예컨대 두피의 계속적인 주기적 마사지는 두피에 대해 소실된 모발 성장을 회복시키기 위한 수단으로서 전체적으로 비효과적이라는 것이 발견되었다. 두피 상의 반흔 조직은 모발 성장을 촉진시키기보다는 억제한다.
- [0019] 라티세(LATISSE)(상표명)로서 미국 캘리포니아주 어바인에 소재한 알러간 인코포레이티드(Allergan, Inc.)에 의해 시판되는 비마토프로스트는, 소모증(hypotrichosis), 탈모증을 치료하고 또한 모발 성장을 위하여 효과적이다.
- [0020] 따라서, 본 발명의 주된 목적은 모발 성장의 촉진 및 남성형 대머리의 치료를 위한 신규의 효과적인 병용 치료를 제공하는 것이다.
- [0021] 또 다른 목적은, 의도된 목적에 대해서는 효과적이지만, 비독성이고, 상대적으로 원치않는 부작용이 없는, 속눈썹, 눈썹, 그리고 두피 및 안면의 털을 비롯한 모발 성장의 촉진을 위한 치료를 제공하는 것이다.
- [0022] 본 명세서에 개시되고 청구된 본 발명의 추가적인 목적은, 다른 국소-투여된 치료제에 대해 요구되는 것보다 더 엄격하지 않은 의학적 감독 하에 환자에 의해 적용될 수 있는, 화학요법으로 인한 모발 소실을 비롯하여 남성 또는 여성의 모발 소실을 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0023] 마지막으로, 본 발명의 목적은 인간의 속눈썹, 눈썹, 두피 모발 및 안면의 털의 성장을 증대시키기 위한 것이다.

발명의 내용

- [0024] 본 발명은, 유효량의, 비마토프로스트로도 알려진 사이클로헥탄 N-에틸 헵타아마이드-5-시스-2-(3 α -하이드록시-5-페닐-1-트렌스-펜텐일)-3,5-다이하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α] 및 미녹시딜을 포함하는 모발 성장을 증진시키기 위하여 국소 적용을 위한 약제학적 조성물을 제공한다. 예기치 않게, 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용은, 비마토프로스트 혹은 미녹시딜 단독에 비해서, 초기 모발 성장 시간을 상승작용적으로 감소시키고 모발 성장 속도를 증가시킨다.
- [0025] 본 발명의 다른 양상은 유효량의 비마토프로스트 및 미녹시딜을 피부에 투여함으로써 인간 혹은 비인간에서 모

발 성장 속도를 촉진시키고 연모 혹은 중간모의 경모로서의 성장으로의 전환을 촉진시키는 방법을 제공하되, 여기서 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용은 비마토프로스트 및 미녹시딜의 단독에 비해서 상승작용적 방법으로 상기 결과를 얻는다.

- [0026] 본 발명의 방법은 모발 소실을 예방하거나, 모발 소실을 치료하거나, 숄이 적은 모발, 눈썹의 소실, 속눈썹 혹은 안면의 털의 소실을 치료하거나 촉촉하게 하는데 이용될 수 있고, 또한 탈로젠 탈모(telogen effluvium), 원형 탈모증, 반흔성 탈모증, 남성형 탈모증, 자가 유발 모발 소실, 선천성 소모증, 감염제 혹은 질환으로 인한 모발 소실, 모간 결함, 강피증, 두부 백선, 전두 탈모증, 범발성 탈모증, 외상성 탈모증, 건인성 탈모증, 호르몬 변화로 인한 모발 소실, 갑상선 기능 항진증 및 갑상선 기능 저하증으로 인한 모발 소실, 점액성 탈모증, 두피 감염, 매독, 루푸스 및 철분 결핍으로 인한 모발 소실을 비롯한 탈모의 치료를 위하여, 화학요법 및/또는 화학약품이나 방사선에의 노출로 인한 모발 소실을 비롯한 모든 종류의 탈모증을 치료하는데 이용될 수 있다.
- [0027] 본 발명의 몇몇 실시형태는 이하를 포함한다:
- [0028] 1. 모발 성장의 증진을 필요로 하는 포유동물에게 상승적 유효량(synergistically effective amount)의 비마토프로스트와 미녹시딜을 투여하는 단계를 포함하는 해당 포유동물에서 모발 성장을 증진시키는 방법.
- [0029] 2. 상기 비마토프로스트와 상기 미녹시딜이 인간에게 투여되는 것인 상기 1항의 방법.
- [0030] 3. 비마토프로스트 및 미녹시딜이 0.0000001중량% 내지 10중량%의 비마토프로스트 및 0.001중량% 내지 10중량%의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 투여되는 것인 상기 1항의 방법.
- [0031] 4. 비마토프로스트가 약제학적으로 허용가능한 염으로서 제공되는 것인 상기 3항의 방법.
- [0032] 5. 모발의 불충분 혹은 결여를 특징으로 하는 상태를 완화시키기 위하여 치료를 필요로 하는 포유동물에게 비마토프로스트와 미녹시딜로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 중 하나의 국소 투여를 수반하는, 해당 화합물의 모발 성장 활성을 증진시키는 방법으로서, 해당 방법은 상기 화합물을 상기 동물에게 상승적 유효량의 다른 화합물과 국소적으로 혹은 다르게는 공동 투여하는 단계를 포함하며, 상기 다른 화합물의 양은 상기 화합물의 모발 성장 활성을 증진시키는데 충분한 것인 방법.
- [0033] 6. 상기 비마토프로스트와 상기 미녹시딜이 인간에게 투여되는 것인 상기 5항의 방법.
- [0034] 7. 비마토프로스트와 미녹시딜이 0.0000001중량% 내지 10중량%의 비마토프로스트 및 0.001중량% 내지 10중량%의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 투여되는 것인 상기 5항의 방법.
- [0035] 8. 비마토프로스트와 미녹시딜이, 국소적으로, 약제학적으로 허용가능한 액체로서 제공되는 것인 상기 5항의 방법.
- [0036] 9. 포유동물에게 혹은 포유동물에 대해 모발의 불충분 혹은 결여를 특징으로 하는 상태를 완화시키는 방법으로서, 해당 방법은 (1) 비마토프로스트와 미녹시딜의 상승적 유효량의 병용 및 (2) 따라서 국소 혹은 기타 국부 적용에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 상기 포유동물에게 국소적으로 혹은 다르게는 공동 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.
- [0037] 10. 상기 비마토프로스트와 상기 미녹시딜이 인간에게 투여되는 것인 상기 9항의 방법.
- [0038] 11. 비마토프로스트와 미녹시딜이 0.0000001중량% 내지 10중량%의 비마토프로스트 및 0.001중량% 내지 10중량%의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 투여되는 것인 상기 9항의 방법.
- [0039] 12. 비마토프로스트와 미녹시딜이, 국소적으로, 약제학적으로 허용가능한 액체로서 제공되는 것인 상기 9항의 방법.
- [0040] 13. 비마토프로스트와 미녹시딜의 상승적 유효량의 병용물을 포유류의 피부에 연모의 국소부위에서 적용하는 것을 포함하는, 연모 혹은 중간모의 경모로의 성장으로의 전환 방법.
- [0041] 14. 비마토프로스트와 미녹시딜이 인간에게 투여되는 것인 상기 13항의 방법.
- [0042] 15. 비마토프로스트와 미녹시딜이 0.0000001중량% 내지 10중량%의 비마토프로스트 및 0.001중량% 내지 10중량%의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 투여되는 것인 상기 13항의 방법.
- [0043] 16. 비마토프로스트와 미녹시딜이, 국소적으로, 약제학적으로 허용가능한 액체로서 제공되는 것인 상기 13항의 방법.

- [0044] 17. 비마토프로스트와 미녹시딜의 상승적 유효량의 병용물의 유효량을 포유류의 피부에 모발의 국소 부위에서 적용하는 것을 포함하는, 모낭을 자극시켜서, 모발 성장, 및 모낭과 연관된 모발의 광택(luster), 광휘(sheen), 광채(brilliance), 윤(gloss), 윤기(glow), 반짝거림(shine) 또는 고색(patina)으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 증가시키는 방법.
- [0045] 18. 비마토프로스트와 미녹시딜이 0.0000001중량% 내지 10중량%의 비마토프로스트 및 0.001중량% 내지 10중량%의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 투여되는 것인 상기 17항의 방법.
- [0046] 19. 비마토프로스트와 미녹시딜이, 국소적으로, 약제학적으로 허용가능한 액체로서 제공되는 것인 상기 17항의 방법.
- [0047] 20. 포유동물의 피부에 국소 적용을 위하여 비히클 중의 비마토프로스트와 미녹시딜의 조성물로서, 이에 따라서, 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용이 인간 혹은 기타 포유동물에서 모발 성장의 보다 신속한 개시를 일으키고, 상기 조성물은 비마토프로스트와 미녹시딜을 단독으로 포함하는 조성물에 비해서 모발 성장의 보다 신속한 개시의 상승작용적 결과를 유발하는 것인 조성물.
- [0048] 21. 포유류의 피부에 국소 적용을 위하여 적합한 약제학적 담체와 관련하여 유효량의 비마토프로스트와 미녹시딜을 탈모증의 치료 혹은 예방을 필요로 하는 환자에게 적용하는 단계를 포함하는, 화학요법에 의해 초래된 탈모증을 치료 혹은 예방하는 방법.
- [0049] 22. 비마토프로스트와 미녹시딜의 혼합물을 포함하는 발포물(foam)의 유효량을 탈모증의 치료 혹은 예방을 필요로 하는 환자에게 적용하는 단계를 포함하되, 상기 혼합물은 발포성 액체 조성물로부터 생성된 발포물로서 포유류의 피부에 국소 적용을 위하여 적합하며, 상기 발포성 액체 조성물은 비마토프로스트, 미녹시딜 및 계면활성제를 포함하고, 상기 계면활성제는 선택적으로 발포 안정제; 및 수성-알코올 용매를 포함하며, 상기 수성-알코올 용매는 물 및 알코올을 포함하는 것인 상기 21항에 따른 화학요법에 의해 초래된 탈모증의 치료 혹은 예방 방법.
- [0050] 23. 비마토프로스트, 미녹시딜, 계면활성제를 포함하되, 상기 계면활성제가 선택적으로 발포 안정제; 및 수성-알코올 용매를 포함하며, 해당 용매는 물과 알코올을 포함하는 것인, 상기 1항의 방법에 이용하기 위한 발포성 액체 조성물.
- [0051] 24. 상기 발포성 액체 조성물이 산 및 수용성 용매를 더 포함하고, 상기 산이 무기산, 또는 8개 이하의 탄소를 함유하는 유기산이고, 상기 수용성 용매는 뷰틸렌 글라이콜, 글라이세린, 폴리글라이세린, 에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 상기 23항의 조성물.
- [0052] 25. 상기 알코올이 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 상기 24항의 조성물.
- [0053] 26. 상기 산이 락트산이고, 상기 수용성 용매가 프로필렌 글라이콜인 것인 상기 25항의 조성물.
- [0054] 27. 상기 락트산이 상기 발포성 액체 조성물의 0.5 내지 5중량%의 농도로 제공되고, 상기 프로필렌 글라이콜이 상기 발포성 액체 조성물의 1 내지 20중량%의 양으로 제공되는 것인 상기 26항의 조성물.
- [0055] 28. 상기 알코올이 에탄올이고, 상기 발포성 액체 조성물의 1 내지 50중량%의 양으로 제공되는 것인 상기 27항의 조성물.
- [0056] 29. 상기 계면활성제는 올레스(oleth)-20이고, 상기 발포성 액체 조성물의 0.1 내지 5중량%의 양으로 제공되는 것인 상기 28항의 조성물.
- [0057] 30. 상기 발포 안정제가 라우릴 글루코사이드이고, 상기 발포성 액체 조성물의 0.05 내지 0.5중량%의 양으로 제공되는 것인 상기 29항의 조성물.
- [0058] 31. 프로필렌 글라이콜과 알코올을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 용매 및 카보머(Carbomer), 예컨대, 카보머 934P 등과 같은 가교 아크릴 중합체 증점제 중에 비마토프로스트와 미녹시딜을 포함하되, 상기 가교 아크릴 중합체 증점제는 다이아이소프로판올아민 등과 같은 중화제로 중화되는 것인 겔.
- [0059] 32. 0.0000001중량% 내지 10중량%의 비마토프로스트 및 0.001중량% 내지 10중량%의 미녹시딜, 증점제로서의 아크릴산의 가교 공중합체 및 약제학적으로 허용가능한 용매를 포함하는 겔 형태의 조성물.
- [0060] 33. 0.01중량% 내지 0.5중량%의 비마토프로스트 및 1중량% 내지 5중량%의 미녹시딜을 포함하는 상기 32항의 조

성물.

- [0061] 34. 0.03중량%의 비마토프로스트 및 5중량%의 미녹시딜을 포함하는 상기 33항의 조성물.
- [0062] 35. 상기 약제학적으로 허용가능한 용매가 에탄올, 프로판올, 뷰탄올, 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜, PEG-200, PEG-400, 글라이세롤 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택 것인 상기 32항의 조성물.
- [0063] 36. 에탄올, 프로판올 및 뷰탄올로 이루어진 군으로부터 선택된 용매를 포함하는 상기 35항의 조성물.
- [0064] 37. 에탄올 및 아이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된 용매를 포함하는 상기 35항의 조성물.
- [0065] 38. 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜, PEG-200, PEG-400 및 글라이세롤로 이루어진 군으로부터 선택된 상기 36항의 조성물.
- [0066] 39. 상기 용매가 프로필렌 글라이콜을 포함하는 것인 상기 38항의 조성물.
- [0067] 40. 상기 용매가 에탄올, 프로판올 및 뷰탄올로 이루어진 군으로부터 선택된 제1용매와, 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜, PEG-200, PEG-400 및 글라이세롤로 이루어진 군으로부터 선택된 제2용매를 포함하는 혼합물을 포함하는 것인 상기 36항의 조성물.
- [0068] 41. 상기 용매가 에탄올과 프로필렌 글라이콜의 혼합물을 포함하는 것인 상기 40항의 조성물.
- [0069] 42. 중화제를 더 포함하는, 상기 41항의 조성물.
- [0070] 43. 상기 중화제가 수산화암모늄, 아르기닌, 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 다이메탄올아민, 다이뷰탄올아민, 다이아이소뷰탄올아민, 트라이뷰탄올아민, 트라이아이소뷰탄올아민, 트라이-sec-뷰탄올아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, PEG-15 코카민, 다이아이소프로판올아민, 메틸에탄올아민, 다이아이소프로필아민, 다이프로필렌트리아민, 트로메타민, 아이소프로필아민 에틸렌 다이아민, 트라이아이소프로판올아민, 테트라하이드록시프로필 에틸렌다이아민, 트라이메타민, 2-아미노뷰탄올, 아미노에틸 프로판다이올, 아미노메틸 프로판다이올, 아미노메틸 프로판올, 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 상기 42항의 조성물.
- [0071] 44. 상기 중화제가 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 다이아이소프로판올아민, 트라이아이소프로판올아민 및 테트라하이드록시프로필 에틸렌다이아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 상기 43항의 조성물.
- [0072] 45. 상기 중화제가 2-아미노-2-메틸-1-프로판올인 것인 상기 44항의 조성물.
- [0073] 46. 상기 용매가 적어도 약 20중량%의 양으로 상기 조성물 중에 존재하는 것인 상기 36항의 조성물.
- [0074] 47. 상기 용매를 약 20중량% 내지 약 99중량% 포함하는 것인 상기 46항의 조성물.
- [0075] 48. 상기 아크릴산의 가교 공중합체가 아크릴레이트/C₁₀₋₃₀ 알킬 아크릴레이트 가교 중합체를 포함하는 것인 상기 36항의 조성물.
- [0076] 49. 상기 용매가 적어도 약 20%의 양으로 상기 조성물 중에 존재하는 것인 상기 48항의 조성물.
- [0077] 50. 미녹시딜 약 5% 내지 약 8%와 비마토프로스트 약 0.01 내지 약 0.05; 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜, PEG-200, PEG-400 및 글라이세롤로 이루어진 군으로부터 선택된 제1용매 약 30% 내지 약 80%; 에탄올, 프로판올 및 뷰탄올로 이루어진 군으로부터 선택된 제2용매 약 10% 내지 약 50%; 아크릴산의 가교 공중합체 약 0.01% 내지 약 50%; 중화제 약 0% 내지 약 3%; 및 물을 포함하는 겔 형태의 조성물.
- [0078] 51. 상승적 유효량의 비마토프로스트와 미녹시딜을 모방 성장 증진을 필요로 하는 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 인간에서 모발 성장을 증진시키는 방법.
- [0079] 52. 0.0000001% 내지 10% w/w의 비마토프로스트 및 0.001% 내지 10% w/w의 미녹시딜을 포함하는 조성물을 상기 인간에게 투여하는 단계를 포함하는 상기 51항의 방법.
- [0080] 53. 상기 비마토프로스트와 상기 미녹시딜이 0.1% w/w의 비마토프로스트와 약 5% w/w의 미녹시딜을 포함하는 조성물로 인간에게 투여되는 것인 상기 51항의 방법.
- [0081] 54. 상기 비마토프로스트와 상기 미녹시딜이 0.3% w/w의 비마토프로스트와 약 5중량%의 미녹시딜을 포함하는 조

성물로서 인간에게 투여되는 것인 상기 51항의 방법.

- [0082] 55. 상기 비마토프로스트 및 상기 미녹시딜이 0.3중량%의 비마토프로스트 및 약 5중량%의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 인간에게 투여되는 것인 상기 51항의 방법.
- [0083] 56. 상기 조성물이 두피에 적용되는 것인 상기 52항의 방법.
- [0084] 57. 인간의 피부에 국소 적용을 위하여 비히클 중에 비마토프로스트와 미녹시딜을 포함하는 조성물로서, 단일 조성물로 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용이 비마토프로스트 및 미녹시딜 단독의 투여에 비해서 인간에서 모발 성장의 보다 신속한 개시를 일으키는 것인 조성물.
- [0085] 58. 상기 조성물이 발포물로서 포유류의 피부에 국소 적용하기에 적합하며, 상기 발포성 액체 조성물이 비마토프로스트와 미녹시딜과 계면활성제를 포함하고, 상기 계면활성제는 선택적으로 발포 안정제; 수성-알코올 용매를 포함하며, 상기 수성-알코올 용매는 물 및 알코올을 포함하는 것인 상기 57항의 조성물.
- [0086] 59. 상기 조성물이 겔로서 포유류의 피부에 국소 적용에 적합하며, 상기 겔이 비마토프로스트와 미녹시딜과 계면활성제를 포함하는 것인 상기 57항의 조성물.
- [0087] 60. 상기 발포성 액체 조성물이 산 및 수용성 용매를 더 포함하되, 상기 산이 무기산, 또는 8개 이하의 탄소를 함유하는 유기산이고, 상기 수용성 용매는 뷰틸렌 글라이콜, 글라이세린, 폴리글라이세린, 에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 알코올이 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 상기 57항의 조성물.
- [0088] 61. 상기 산이 락트산이고, 상기 수용성 용매가 프로필렌 글라이콜인 것인 상기 60항의 조성물.
- [0089] 62. 상기 겔이 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜, PEG-200, PEG-400 및 글라이세롤로 이루어진 군으로부터 선택된 제1용매 약 30% 내지 약 80%; 에탄올, 프로판올 및 뷰탄올로 이루어진 군으로부터 선택된 제2용매 약 10% 내지 약 50%; 아크릴산의 가교 중합체 약 0.01% 내지 약 50%; 중화제 약 0% 내지 약 3% 및 물로 구성된 것인 상기 59항의 조성물.
- [0090] 63. 상기 조성물이 모발 소실을 치료하거나 모발 소실을 예방하는데 유용한 것인 상기 57항의 조성물.
- [0091] 64. 상기 조성물이 0.1% w/w의 비마토프로스트와 5% w/w의 미녹시딜을 포함하는 것인 상기 63항의 조성물.
- [0092] 65. 상기 조성물이 원형 탈모증의 치료에 유용한 것인 상기 57항의 조성물.
- [0093] 66. 상기 조성물이 화학요법으로 인한 모발 소실의 치료에 유용한 것인 상기 57항의 조성물.
- [0094] 67. 상기 조성물이 탈로젠 탈모로 인한 모발 소실, 원형 탈모증, 반흔성 탈모증, 남성형 탈모증, 자가 유발 모발 소실, 선천성 소모증, 감염제 혹은 질환으로 인한 모발 소실, 모간 결함, 강피증, 두부 백선, 전두 탈모증, 범발성 탈모증, 외상성 탈모증, 견인성 탈모증, 호르몬 변화로 인한 모발 소실, 갑상선 기능 항진증 및 갑상선 기능 저하증으로 인한 모발 소실, 점액성 탈모증, 두피 감염으로 인한 모발 소실, 및 매독, 루푸스 및 철분 결핍으로 인한 모발 소실의 치료에 유용한 것인 상기 57항의 조성물.
- [0095] 68. 상기 조성물이 눈꺼풀 마진, 눈썹 영역 또는 두피로 이루어진 군으로부터 선택된 것에 적용되는 것인 상기 57항의 조성물.
- [0096] 69. 상기 조성물이 적어도 하루에 한번 적용되는 것인 상기 57항의 조성물.
- [0097] 70. 상기 조성물이 0.3% w/w의 비마토프로스트와 5% w/w의 미녹시딜을 포함하는 것인 상기 57항의 조성물.
- [0098] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "유효량", "치료적 유효량" 또는 "약제학적 유효량"이란 용어는 장애의 하나 이상의 측면을 개선하기에 충분한 치료제의 양을 지칭한다. 그 결과는 증상, 증후군 혹은 질환의 원인의 저감 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 기타 임의의 소망의 변화일 수 있다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 안과 질환에서의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는데 요구되는 본 명세서에서 언급된 바와 같은 제제를 포함하는 조성물의 양이다. 예를 들어, 주어진 양상(예컨대, 유발 길이)에 대해서, 치료적 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% 또는 적어도 100%의 증가 혹은 감소를 보일 것이다. 치료 효능은 또한 "-배" 증가 혹은 감소로서 표현될 수 있다. 예를 들어, 치료적 유효량은 대조군에 비해서 적어도 1.2-배, 1.5-배, 2-배, 5-배 혹은 그 이상의 효과를 지닐 수 있다. 임의의 개별적인 경우의 적절한 "효과적인" 양은 용량 단계적 확대 연구 등과 같은 기술을 이용해서 결정될 수 있다.

- [0099] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은(당업계에서 잘 이해되고 있는 바와 같은) "치료하는" 또는 "치료"는 또한 광범위하게는 임상적 결과를 비롯하여 대상체의 상태에 유익한 혹은 바람직한 결과를 얻기 위한 임의의 접근법을 포함한다. 유익한 혹은 바람직한 임상적 결과는, 하나 이상의 증상 혹은 병태의 완화 혹은 경감, 질환의 정도의 감소, 질환의 상태의 안정화(즉, 악화가 아님), 질환의 전염 혹은 확산의 예방, 질환 진행의 지연 혹은 더딤(slowing), 질환 상태의 개선 혹은 일시적 완화, 질환의 재발의 감소 및 부분적이든 전체적이든 그리고 검출가능하든 검출가능하지 않든지 간의 차도를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 즉, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "치료"는 질환의 임의의 치유, 개선 혹은 예방을 포함한다. 치료는 질환의 발생을 예방할 수 있거나; 질환의 확산을 억제할 수 있거나; 질환의 증상(예컨대, 안구 통증, 빛 돌레의 헤일로의 보임, 적목(red eye), 매우 높은 안압)을 완화하거나, 질환의 기저 원인을 전체적으로 혹은 부분적으로 제거하거나, 질환의 지속 기간을 단축시키거나, 또는 이러한 것들의 조합을 행할 수 있다.
- [0100] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "치료하는" 및 "치료"는 예방학적 치료를 포함한다. 치료 방법은 치료적 유효량의 활성제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 이 투여하는 단계는 단일 투여로 구성될 수 있거나, 일련의 투여를 포함할 수 있다. 치료 기간의 길이는 각종 인자, 예컨대, 병태의 중증도, 환자의 연령, 활성제의 농도, 치료에 이용된 조성물의 활성 혹은 이들의 조합에 좌우된다. 또한, 치료 혹은 예방에 이용되는 제제의 유효용량은 특정 치료 혹은 예방 요법의 과정에 걸쳐서 증가 혹은 감소될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 용량의 변화가 초래될 수 있고, 당업계에 공지된 표준 진단 검정에 의해 명백해질 수 있다. 몇몇 경우에, 만성 투여가 요구될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 환자를 치료하는데 충분한 양으로 또한 기간 동안 대상체에게 투여된다.
- [0101] "질환"이란 용어는 포유동물의 정상적인 건강으로부터의 임의의 이탈을 지칭하며, 질환 증상이 존재할 경우의 상태뿐만 아니라, 이탈(예컨대, 감염, 유전자 돌연변이, 유전적 결함 등)이 발생되었지만, 증상이 아직 발현되지 않은 상태를 포함한다. 본 발명에 따르면, 본 명세서에 개시된 방법은 척추동물 부류의 일원인 포유류, 예컨대, 제한 없이 영장류, 가축 및 가정내 애완동물(예컨대, 반려 동물)을 비롯한 환자에서 이용하기에 적합하다. 전형적으로, 환자는 인간 환자일 것이다.
- [0102] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "국소 적용," "국소 투여" 및 "국소적으로 투여하는"은 본 명세서에서 호환 가능하게 이용되며, 위쪽 및/또는 아래쪽 눈꺼풀 마진, 눈썹 영역, 두피 혹은 안면의 조성물의 투여를 포함한다. 국소 적용 혹은 투여는 눈 혹은 피부 혹은 신체의 국소화된 영역에서의 활성제의 전달을 야기할 수 있다.
- [0103] "국소 제형" 및 "국소 약제학적 조성물"은 본 명세서에서 호환가능하게 이용되며, 위쪽 및/또는 아래쪽 눈꺼풀 마진, 눈썹 영역, 두피 또는 안면의 국소 적용에 적합한 제형을 포함한다. 특이적 국소 제형은 물질의 국소, 국부, 지역적 혹은 경피 적용에 이용될 수 있다.
- [0104] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 국소 조성물 제품 또는 조성물 혹은 제품을 이용하는 방법과 관련하여 이용되는 "적용," "적용하다" 및 "적용하는"이란 용어는, 국소 조성물 혹은 제품을 환자의 눈, 눈에 가까운 점막 혹은 피부 영역에 투여하는 임의의 방법을 지칭하며, 이는 의약적 혹은 미용적 실시예에 있어서, 조성물 혹은 제품을 환자의 눈, 눈에 가까운 점막 혹은 피부 영역에 전달한다. 환자의 피부에, 적절한 기구의 도움으로 혹은 도움 없이, 국소 조성물을 도말, 문지르기, 확산, 분사하는 것은 모두 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "적용"이란 용어의 범위 내에서 모두 포함된다. 조성물 혹은 제품의 투여 혹은 적용과 관련하여 "국소" 혹은 "국소적으로"란 용어는 에피큐테니우스(epicutaneous) 투여 혹은 적용, 또는 피부 상의 투여를 지칭한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "국소 활성제"란 용어는 국소적으로 투여된 경우 피부의 병태의 치료에 효과적인 화합물을 지칭한다. 국소 활성제는, 국소적으로 투여된 경우, 국부 혹은 전신 효과, 또는 이들 둘 모두를 지닐 수 있다는 것이 이해될 것이다. "국소"란 용어는, 조성물 혹은 제품과 관련하여 이용된 경우, 국소 적용을 위해 제형화된 조성물 혹은 제품을 지칭한다.
- [0105] 본 명세서에서 이용되는 약어는 화학적, 생물학적 혹은 약제학적 분야 내에서 그들의 종래의 의미를 지닌다.
- [0106] "약" 및 "대략 동일"이란 용어는 수치를 조정하고 그 수치 주위의 규정된 범위를 나타내도록 본 명세서에서 이용된다. 만약 "X"가 그 값이라면, "약 X" 또는 "X와 대략 동일"이란 일반적으로 0.90X 내지 1.10X의 값을 나타낼 것이다. "약 X"에 대한 임의의 언급은 최소로 적어도 값 X, 0.90X, 0.91X, 0.92X, 0.93X, 0.94X, 0.95X, 0.96X, 0.97X, 0.98X, 0.99X, 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 1.05X, 1.06X, 1.07X, 1.08X, 1.09X 및 1.10X를 나타낸다. 이와 같이 해서, "약 X"는 예컨대, "0.98X"를 개시하도록 의도된다. "약"이 수치 범위의 시작에 도입될 경우, 이것은 그 범위의 양 끝에 적용된다. 이와 같이 해서, "약 6 내지 8.5"는 "약 6 내지 약 8.5"와 동가이다. "약"이 값들의 세트 중 첫번째 값에 적용될 경우, 이는 그 세트 내의 모든 값에 적용된다. 이와 같이

해서, "약 7, 9 또는 11%"는 "약 7%, 약 9% 또는 약 11%"와 동가이다. "약"은 또한 FDA 또는 EMEA 등과 같은 규제 기관이 청구된 양과 생물학적 등가로서 간주되는 양에서 변량을 포함할 수 있다.

[0107] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 염"이란 어구는 활성 화합물(들)과 동일한 약리 활성을 지니고 생물학적으로 같거나 혹은 다르게는 바람직한 것인 활성 화합물(들)의 염을 지칭한다. 염은, 예를 들어, 유기 혹은 무기 염으로 형성될 수 있다. 적절한 산의 비제한적인 예는 아세트산, 아세틸살리실산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 벤젠설폰산, 바이설피산, 붕산, 뷰티르산, 캄페산, 캄페설폰산, 탄산, 시트르산, 사이클로헥탄프로피온산, 다이글루콘산, 도데실설피산, 에탄설폰산, 포름산, 퓨마르산, 글라이세르산, 글라이세로인산, 글라이신, 글루코헵탄산, 글루콘산, 글루탐산, 글루타르산, 글라이콜산, 헤미설피산, 헵탄산, 헥산산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염화수소산, 요오드화수소산, 하이드록시에탄설폰산, 락트산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프틸란설폰산, 나프틸산, 니코틴산, 아질산, 옥살산, 펠라르곤산(pelargonic), 인산, 프로피온산, 사카린, 살리실산, 솔브산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 티오사이안산, 티오글라이콜산, 티오황산, 토실산, 운데실렌산, 천연 및 합성적으로 유도된 아미노산을 포함한다. 염기 염의 비제한적인 예는 암모늄염; 알칼리금속염, 예컨대, 나트륨 및 칼륨염; 알칼리토금속염, 예컨대, 칼슘 및 마그네슘염; 유기 염기와 염, 예컨대, 다이사이클로헥실아민염; 메틸-D-글루카민; 및 아미노산과의 염, 예컨대, 아르기닌, 라이신 등등을 포함한다. 또한, 염기성 질소-함유기는, 메틸, 에틸, 프로필 및 뷰틸 염화물류, 브롬화물류 및 요오드화물류 등과 같은 저급 알킬 할라이드류; 다이메틸, 다이에틸, 다이뷰틸 및 다이아밀 설페이트류 등과 같은 다이알킬 설페이트류; 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 염화물류, 브롬화물류 및 요오드화물류 등과 같은 장쇄 할라이드류; 벤질 및 페네틸 브롬화물류 등과 같은 방향족 할라이드류; 및 기타와 같은 이러한 제제와 4급화될 수 있다.

[0108] "프로드럭"(prodrug)이란, 화합물의 전구체이며, 또한, 예를 들어, 정상의 대사 과정에 의해 신체에서 그의 활성 형태로 전환되는 화합물을 지칭한다.

[0109] 본 발명의 이들 및 기타 양상은 이하에 수반되는 본 발명의 설명으로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0110] 도 1은 모발 성장의 마우스 모델에 있어서 비히클의 효과의 테스트의 결과를 도시한 도면;
- 도 2는 모발 성장의 마우스 모델에 있어서 0.03% 비마토프로스트 단독의 효과의 테스트의 결과를 도시한 도면;
- 도 3은 모발 성장의 마우스 모델에 있어서 5% 로게인(Rogaine)(미녹시딜) 단독의 효과의 테스트의 결과를 도시한 도면;
- 도 4는 모발 성장의 마우스 모델에 있어서 상승작용적 조성물, 즉, 0.03% 비마토프로스트 및 5% 로게인(미녹시딜)의 효과의 테스트의 결과를 도시한 도면;
- 도 5는 도 1 내지 도 4의 테스트의 결과의 요약을 도시한 도면;
- 도 6은 모발 성장의 마우스 모델에 있어서 비히클의 효과의 테스트의 결과를 도시한 도면;
- 도 7은 모발 성장의 마우스 모델에 있어서 0.03% 비마토프로스트 단독의 효과의 테스트의 결과를 도시한 도면;
- 도 8은 모발 성장의 마우스 모델에 있어서 5% 로게인(미녹시딜) 단독의 효과의 테스트의 결과를 도시한 도면;
- 도 9는 0.03% 비마토프로스트 및 5% 미녹시딜에 비해서 0.03% 비마토프로스트를 표시한 42일 연구의 결과를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0111] 정상 혹은 비정상 모발의 결함인 탈모증(대머리)은 주로 인간의 미용적 문제이다. 이것은 쉽게 보이는 넓은 직경의 착색된 모발인 경모의 결함이다. 그러나, 소위 대머리 개인에 있어서, 경모의 현저한 부재가 있더라도, 피부는 그의 존재를 결정하기 위하여 현미경 조사를 필요로 할 수 있는 미세한 무색 모발인 연모를 포함한다. 이 연모는 경모의 전구체이다.

[0112] 약물 상승작용은, 약물들이 해당 약물들의 하나 이상의 효과 혹은 부작용을 증대시키거나 확대시키는 방식으로 상호작용할 수 있을 때 일어난다. 상승효과의 부정적인 작용은, 중추신경계(central nervous system: CNS)에 작용하는 하나보다 많은 저하제 약물이 이용될 경우 등과 같은 금기의 형태, 예를 들어, 알코올 및 발류

(Valium)이다. 병용은 만약 개별적으로 사용된다면 간단히 각 약물의 개별적인 효과의 합계보다 큰 반응을 일으킬 수 있다. 이 특별한 경우에, 약물 상승효과의 가장 심각한 결과는 과장된 호흡 억제이며, 이는 치료되지 않은 채로 있게 된다면 치명적일 수 있다.

[0113] 상승작용은 또한 복합 시스템이 어떻게 작용하는지를 기술하는데도 언급되어 왔다. 예를 들어, 생물학적 시스템은 섭동(perturbation)에 대해서 비선형 방식으로 반응할 수 있으므로, 그 성과는 이어서 개별적인 성분 변화의 총합보다 클 수 있다.

[0114] 본 발명을 기술함에 있어서, 상승작용은, 본 발명의 방법 및 조성물에 이용되는 두 활성 약물의 병용이, 예컨대 포유류, 예컨대, 인간에서 속눈썹 등과 같은 모발의 성장을 촉진시키는 결과를 얻되, 이는 활성 약물이 동일 조건 하에서 단독으로 이용될 경우 얻어지는 결과보다 큰 것임을 의미한다. 이와 같이 해서, 본 발명의 범위 내인 병용을 결정하기 위하여, 당업자라면 단순히 두 약물의 병용에 의해 얻어지는 결과를 개별의 약물 각각의 얻어지는 결과와 단독으로 비교할 수 있다.

[0115] 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명에 따르면, 상승적 유효량의 비마토프로스트와 미녹시딜을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 포유동물에 있어서 모발 성장을 증진시키는 방법이 제공된다. 따라서, 본 발명에 따르면, 상승적 유효량의 비마토프로스트와 미녹시딜은 경모의 성장 속도를 증가시키는 데뿐만 아니라 연모의 경모로서의 성장으로의 전환을 촉진시키는 데 이용된다.

[0116] 본 발명의 상기 방법에 있어서, 비마토프로스트 및 미녹시딜의 농도는 0.0000001 중량% 내지 10 중량%의 비마토프로스트와 0.001 중량% 내지 10 중량%의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 투여된다.

[0117] 미녹시딜의 몇몇 농도는 약 0.001 내지 약 5 내지 약 10% w/w, 약 0.005 내지 약 5, 약 0.01 내지 약 5, 약 0.05 내지 약 5, 약 0.1 내지 약 5, 약 0.5 내지 약 5, 약 1 내지 약 5, 약 1.5 내지 약 5, 약 2 내지 약 5, 약 2.5 내지 약 5, 약 3 내지 약 5, 약 3.5 내지 약 5, 약 4 내지 약 5, 약 4.5, 약 0.001 내지 약 4.5, 약 0.005 내지 약 4.5, 약 0.01 내지 약 4.5, 약 0.05 내지 약 4.5, 약 0.1 내지 약 4.5, 약 0.5 내지 약 4.5, 약 1 내지 약 4.5, 약 1.5 내지 약 4.5, 약 2 내지 약 4.5, 약 2.5 내지 약 4.5, 약 3 내지 약 4.5, 약 3.5 내지 약 4.5, 약 4 내지 약 4.5, 약 0.001 내지 약 4, 약 0.005 내지 약 4, 약 0.01 내지 약 4, 약 0.05 내지 약 4, 약 0.1 내지 약 4, 약 0.5 내지 약 4, 약 1 내지 약 4, 약 1.5 내지 약 4, 약 2 내지 약 4, 약 2.5 내지 약 4, 약 3 내지 약 4, 약 3.5 내지 약 4, 약 0.001 내지 약 3.5, 약 0.005 내지 약 3.5, 약 0.01 내지 약 3.5, 약 0.05 내지 약 3.5, 약 0.1 내지 약 3.5, 약 0.5 내지 약 3.5, 약 1 내지 약 3.5, 약 1.5 내지 약 3.5, 약 2 내지 약 3.5, 약 2.5 내지 약 3.5, 약 3 내지 약 3.5, 약 0.001 내지 약 3, 약 0.005 내지 약 3, 약 0.01 내지 약 3, 약 0.05 내지 약 3, 약 0.1 내지 약 3, 약 0.5 내지 약 3, 약 1 내지 약 3, 약 1.5 내지 약 3, 약 2 내지 약 3, 약 2.5 내지 약 3, 약 0.001 내지 약 2.5, 약 0.005 내지 약 2.5, 약 0.01 내지 약 2.5, 약 0.05 내지 약 2.5, 약 0.1 내지 약 2.5, 약 0.5 내지 약 2.5, 약 1 내지 약 2.5, 약 1.5 내지 약 2.5, 약 2 내지 약 2.5, 약 0.001 내지 약 2, 약 0.005 내지 약 2, 약 0.01 내지 약 2, 약 0.05 내지 약 2, 약 0.1 내지 약 2, 약 0.5 내지 약 2, 약 1 내지 약 2, 약 1.5 내지 약 2, 약 0.001 내지 약 1.5, 약 0.005 내지 약 1.5, 약 0.01 내지 약 1.5, 약 0.05 내지 약 1.5, 약 0.1 내지 약 1.5, 약 0.5 내지 약 1.5, 약 1 내지 약 1.5, 약 0.001 내지 약 1, 약 0.005 내지 약 1, 약 0.01 내지 약 1, 약 0.05 내지 약 1, 약 0.1 내지 약 1, 약 0.5 내지 약 1, 약 0.001 내지 약 0.5, 약 0.005 내지 약 0.5, 약 0.01 내지 약 0.5, 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.1 내지 약 0.5, 약 0.001 내지 약 0.1, 약 0.005 내지 약 0.1, 약 0.01 내지 약 0.1, 약 0.05 내지 약 0.1, 약 0.001 내지 약 0.05, 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.01 내지 약 0.05 또는 약 0.001 내지 약 0.005% (w/w)를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 미녹시딜은 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5% (w/w)로 존재한다.

[0118] 미녹시딜은 5.5% w/w 내지 약 10% w/w, 약 6% w/w 내지 약 10% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 10% w/w, 약 7% w/w 내지 약 10% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 10% w/w, 약 8% w/w 내지 약 10% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 10% w/w, 약 9% w/w 내지 약 10% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 10% w/w, 약 5% w/w 내지 약 9.5% w/w, 5.5% w/w 내지 약 9.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 9.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 9.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 9.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 9.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 9.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 9.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 9.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 9% w/w, 5.5% w/w 내지 약 9% w/w, 약 6% w/w 내지 약 9% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 9% w/w, 약 7% w/w 내지 약 9% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 9% w/w, 약 8% w/w 내지 약 9% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 9% w/w, 약 5% w/w 내지 약 8.5% w/w, 5.5% w/w 내지 약 8.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 8.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 8.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 8.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 8.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 8.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 8.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 8.5% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 8.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 8% w/w, 약 6% w/w 내지 약 8% w/w, 약 7% w/w 내지 약 8% w/w, 약 8% w/w 내지 약 8% w/w, 약 9% w/w 내지 약 8% w/w, 약 10% w/w 내지 약 8% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 2% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 3% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 4% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 10% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 2% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 3% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 4% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 10% w/w 내지 약 6.5% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 2% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 3% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 4% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 10% w/w 내지 약 5.5% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 2% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 3% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 4% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 10% w/w 내지 약 4.5% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 2% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 3% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 4% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 10% w/w 내지 약 3.5% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 2% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 3% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 4% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 10% w/w 내지 약 2.5% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 2% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 3% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 4% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 10% w/w 내지 약 1.5% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 2% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 3% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 4% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 8% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 9% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 10% w/w 내지 약 0.5% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 2% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 3% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 4% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 6% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 7% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 8% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 9% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 10% w/w 내지 약 0.1% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 2% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 3% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 4% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 6% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 7% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 8% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 9% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 10% w/w 내지 약 0.05% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 2% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 3% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 4% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 6% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 7% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 8% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 9% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 10% w/w 내지 약 0.01% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 2% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 3% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 4% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 6% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 7% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 8% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 9% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 10% w/w 내지 약 0.005% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 2% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 3% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 4% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 6% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 7% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 8% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 9% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 10% w/w 내지 약 0.001% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 2% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 3% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 4% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 6% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 7% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 8% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 9% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 10% w/w 내지 약 0.0005% w/w, 약 1.5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 2% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 2.5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 3% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 3.5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 4% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 4.5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 5.5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 6% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 7% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 8% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 8.5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 9% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 9.5% w/w 내지 약 0.0001% w/w, 약 10% w/w 내지 약 0.0001% w/w.

8.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 8% w/w, 5.5% w/w 내지 약 8% w/w, 약 6% w/w 내지 약 8% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 8% w/w, 약 7% w/w 내지 약 8% w/w, 약 7.5% w/w 내지 약 8% w/w, 약 5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 5.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 6% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 7% w/w 내지 약 7.5% w/w, 약 5% w/w 내지 약 7% w/w, 5.5% w/w 내지 약 7% w/w, 약 6% w/w 내지 약 7% w/w, 약 6.5% w/w 내지 약 7% w/w, 약 5% w/w 내지 약 6.5% w/w, 5.5% w/w 내지 약 6.5% w/w 또는 약 6% w/w 내지 약 6.5% w/w로 존재할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 미녹시딜은 약 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10% (w/w)로 존재한다.

[0119] 비마토프로스트는 0.1 또는 0.3% w/v로 존재할 수 있다. 비마토프로스트가 존재할 수 있는 기타 농도는 약 0.005 내지 약 5, 약 0.01 내지 약 5, 약 0.05 내지 약 5, 약 0.1 내지 약 5, 약 0.5 내지 약 5, 약 1 내지 약 5, 약 1.5 내지 약 5, 약 2 내지 약 5, 약 2.5 내지 약 5, 약 3 내지 약 5, 약 3.5 내지 약 5, 약 4 내지 약 5, 약 4.5, 약 0.001 내지 약 4.5, 약 0.005 내지 약 4.5, 약 0.01 내지 약 4.5, 약 0.05 내지 약 4.5, 약 0.1 내지 약 4.5, 약 0.5 내지 약 4.5, 약 1 내지 약 4.5, 약 1.5 내지 약 4.5, 약 2 내지 약 4.5, 약 2.5 내지 약 4.5, 약 3 내지 약 4.5, 약 3.5 내지 약 4.5, 약 4 내지 약 4.5, 약 0.001 내지 약 4, 약 0.005 내지 약 4, 약 0.01 내지 약 4, 약 0.05 내지 약 4, 약 0.1 내지 약 4, 약 0.5 내지 약 4, 약 1 내지 약 4, 약 1.5 내지 약 4, 약 2 내지 약 4, 약 2.5 내지 약 4, 약 3 내지 약 4, 약 3.5 내지 약 4, 약 0.001 내지 약 3.5, 약 0.005 내지 약 3.5, 약 0.01 내지 약 3.5, 약 0.05 내지 약 3.5, 약 0.1 내지 약 3.5, 약 0.5 내지 약 3.5, 약 1 내지 약 3.5, 약 1.5 내지 약 3.5, 약 2 내지 약 3.5, 약 2.5 내지 약 3.5, 약 3 내지 약 3.5, 약 0.001 내지 약 3, 약 0.005 내지 약 3, 약 0.01 내지 약 3, 약 0.05 내지 약 3, 약 0.1 내지 약 3, 약 0.5 내지 약 3, 약 1 내지 약 3, 약 1.5 내지 약 3, 약 2 내지 약 3, 약 2.5 내지 약 3, 약 0.001 내지 약 2.5, 약 0.005 내지 약 2.5, 약 0.01 내지 약 2.5, 약 0.05 내지 약 2.5, 약 0.1 내지 약 2.5, 약 0.5 내지 약 2.5, 약 1 내지 약 2.5, 약 1.5 내지 약 2.5, 약 2 내지 약 2.5, 약 0.001 내지 약 2, 약 0.005 내지 약 2, 약 0.01 내지 약 2, 약 0.05 내지 약 2, 약 0.1 내지 약 2, 약 0.5 내지 약 2, 약 1 내지 약 2, 약 1.5 내지 약 2, 약 0.001 내지 약 1.5, 약 0.005 내지 약 1.5, 약 0.01 내지 약 1.5, 약 0.05 내지 약 1.5, 약 0.1 내지 약 1.5, 약 0.5 내지 약 1.5, 약 1 내지 약 1.5, 약 0.001 내지 약 1, 약 0.005 내지 약 1, 약 0.01 내지 약 1, 약 0.05 내지 약 1, 약 0.1 내지 약 1, 약 0.5 내지 약 1, 약 0.001 내지 약 0.5, 약 0.005 내지 약 0.5, 약 0.01 내지 약 0.5, 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.1 내지 약 0.5, 약 0.001 내지 약 0.1, 약 0.005 내지 약 0.1, 약 0.01 내지 약 0.1, 약 0.05 내지 약 0.1, 약 0.001 내지 약 0.05, 약 0.005 내지 약 0.05, 약 0.01 내지 약 0.05 또는 약 0.001 내지 약 0.005% (w/w)이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 비마토프로스트는 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5 또는 5%(w/w)로 존재한다.

[0120] 본 발명의 일 양상에 있어서, 모발의 불충분 혹은 결여를 특징으로 하는 상태를 완화시키기 위하여 치료를 필요로 하는 온혈동물에게 비마토프로스트와 미녹시딜로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 중 하나의 국소 투여를 수반하는, 해당 화합물의 모발 성장 활성을 증진시키는 방법이 제공되되, 해당 방법은 상기 화합물을 상기 동물에게 상승적 유효량의 다른 화합물과 국소적으로 혹은 다르게는 공동 투여하는 단계를 포함하며, 상기 다른 화합물의 양은 상기 화합물의 모발 성장 활성을 증진시키는데 충분하다.

[0121] 바람직하게는, 본 발명의 방법의 이 양상에 있어서, 비마토프로스트 및 미녹시딜 농도는 0.0000001중량% 내지 10중량%의 비마토프로스트와 0.001중량% 내지 10중량%의 미녹시딜을 포함하는 조성물로서 투여된다.

[0122] 본 발명의 추가의 양상에 있어서, 온혈동물에게 혹은 온혈동물에 대해 모발의 불충분 혹은 결여를 특징으로 하는 상태를 완화시키는 방법이 제공되되, 해당 방법은 (1) 비마토프로스트와 미녹시딜의 상승적 유효량의 병용 및 (2) 따라서 국소 혹은 기타 국부 적용에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물의 유효량을 상기 동물에게 국소적으로 혹은 다르게는 공동 투여하는 단계를 포함한다.

[0123] 본 발명의 또 다른 양상에 있어서, 비마토프로스트와 미녹시딜의 상승적 유효량의 병용물을 포유류의 피부에 연모의 국소부위에서 적용하는 것을 포함하는, 연모 혹은 중간모의 경모로의 성장으로의 전환 방법이 제공된다.

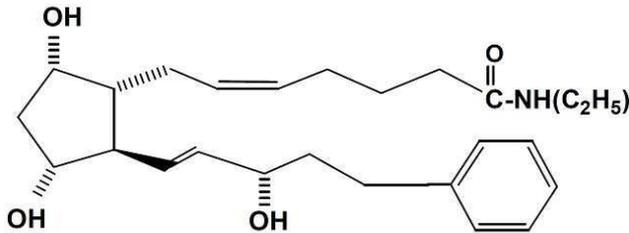
[0124] 마지막으로, 본 발명은 비마토프로스트와 미녹시딜의 상승적 유효량의 병용물의 유효량을 포유류의 피부에 모발의 국소 부위에서 적용하는 것을 포함하는, 모낭을 자극시켜서, 모발 성장, 및 모낭과 연관된 모발의 광택, 광휘, 광, 윤, 윤기, 반짝거림 또는 고색으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 특성을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0125] 본 발명의 개시된 방법에 부가하여, 포유동물의 피부에 국소 적용을 위하여 비히클 중의 비마토프로스트와 미녹시딜의 조성물이 제공되며, 이에 따라서, 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용이 인간 혹은 동물에서 모발 성장의

보다 신속한 개시를 일으키고, 또한 상기 조성물은 비마토프로스트와 미녹시딜을 단독으로 포함하는 조성물에 비해서 모발 성장의 보다 신속한 개시의 상승작용적 결과를 유발한다.

[0126] 이제 놀랍게도, 미녹시딜과 병용한 비마토프로스트의 이용은 비마토프로스트 단독에 의해 얻어지는 결과를 개선시키는 것이 확인되었다. 참으로, 이 개선은, 모발 성장을 개선 혹은 증진시킴에 있어서의 결과가 또한 미녹시딜 단독에 의해 얻어지는 결과보다도 크다는 점에서 본질적으로 상승작용적이다.

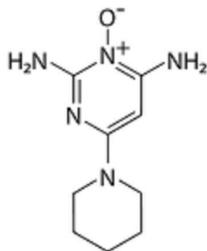
[0127] 본 발명의 실시예에 이용되는 화합물들 중 하나는 비마토프로스트로도 공지되고 미국 캘리포니아주에 소재한 알러간 인코포레이티드에 의해 "루미간"(Lumigan)(등록상표)이라는 명칭 하에 판매되는, 사이클로헥탄 N-에틸 헵탄아마이드-5-시스-2-(3 α -하이드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-다이하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]이다. 이 화합물은 이하의 구조를 지닌다:



[0128]

[0129] 위에 기재된 화합물의 합성은, 미국 특허 제5,607,978호에 개시된 바 있고, 이 특허는 참조로 그의 전문이 본 명세서에 참조로 병합된다. 이 특허는 또한 프로스타글란딘 활성을 위한 당업계에서 인지된 검정에 있어서 프로스타글란딘으로서 거동하지 않는 것을 나타낸다. 따라서, 본 발명은 모발 성장을 촉진시키기 위한 상기 화합물, 또는 그의 염의 이용에 관한 것이다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 모발 성장은 두피, 눈썹, 눈꺼풀, 수염 및 동물의 피부의 기타 영역과 연관된 모발을 포함한다. 비마토프로스트는 또한 비마토프로스트 프로드럭, 염 및 이성질체를 포함한다.

[0130] 기타 화합물인 미녹시딜은 모발 소실을 늦추거나 정지시키고 모발 재생장을 촉진시키는 그의 능력에 대해서 알려진 혈관확장 약품이다. 이것은 기타 대머리 치료 중 남성형 탈모증의 치료를 위하여 처방전 없이 입수가 가능하지만, 치료의 중단 후 수개월 내에 주목할만한 변화는 사라진다. 미녹시딜은 하기 구조:



[0131]

[0132] 를 지니고, 생리학적으로 허용가능한 염, 프로드럭 및 이성질체를 포함할 수 있다.

[0133] 본 발명의 일 양상에 따르면, 약물, 즉, 비마토프로스트와 미녹시딜은 피부과적으로 적합한 비히클 혹은 담체와 혼합된다. 본 발명의 조성물을 제조하는데 이용될 수 있는 비히클은, 예를 들어, 수성 용액, 예컨대, 생리학적 식염수, 오일 용액 혹은 연고 등을 포함할 수 있다. 비히클은 게다가 피부과적으로 적합한 방부제, 예컨대, 염화벤잘코늄, 계면활성제, 예컨대, 폴리솔베이트 80, 리포솜 혹은 중합체, 예를 들어, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈 및 히알루론산을 함유할 수 있고; 이들은 점도를 증가시키기 위하여 이용될 수 있다. 또한, 약물이 투여될 경우, 가용성 혹은 불용성 약물 삽입물을 이용하는 것도 가능하다.

[0134] 본 발명은 또한 모발 성장을 자극하기 위한 국소 치료용의 피부과적 조성물에 관한 것으로, 이는 효과적인 모발 성장 촉진량의 비마토프로스트와 미녹시딜 및 피부과적으로 적합한 담체를 포함한다. 활성 화합물의 유효량은 적용 빈도 및 소망의 결과에 따라서 다를 것이지만 당업자에 의해 결정될 수 있으며, 또한 비마토프로스트는 피부과적 조성물의 약 0.0000001 내지 약 10중량%, 바람직하게는 전체 피부과적 조성물의 약 0.001 내지 약 10중량%의 범위, 더욱 바람직하게는 조성물의 약 0.03 내지 약 5중량%일 것이고, 미녹시딜은 피부과적 조성물의 약 0.001 내지 약 10중량%, 바람직하게는 조성물의 약 0.01 내지 약 10중량%의 범위일 것이다.

[0135] 피부과적으로 적합한 담체 중에 비마토프로스트와 미녹시딜의 이하의 특정 조합이 본 발명의 목적을 달성, 즉,

포유동물에게 유효량의 비마토프로스트와 미녹시딜을 투여함으로써 이를 필요로 하는 포유동물에서 모발 성장을 증진시키는데 유효한 것으로 상정된다: 이들 조합 중 어떤 것은 상승작용적이다. 이하에 주어진 농도의 범위 내의 기타 특이적 조합, 즉, 0.1 내지 10 퍼센트의 미녹시딜 및 0.01 내지 0.5 퍼센트의 비마토프로스트가 또한 본 발명의 방법에 유용한 것으로 상정된다.

[0136] 표 1

비마토프로스트 중량 퍼센트 w/w	미녹시딜 중량 퍼센트 w/w
0.01	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나;
0.02	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나;
0.03	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나;
0.04	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나;
0.05	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나;
0.1	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나;
0.2	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나;
0.3	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나;
0.5	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나; 및
1.0	0.1, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0 및 10.0 중 어느 하나.

[0137]

[0138] 특히, 피부과적으로 적합한 담체 중에 비마토프로스트와 미녹시딜의 이하의 특정 조합이 본 발명의 목적, 즉, 유효량의 비마토프로스트와 미녹시딜을 포유동물에게 투여함으로써 이를 필요로 하는 포유동물에서 모발 성장을 증진시키는 것을 달성하는데 유효한 것으로 상정된다:

[0139] 표 2

비마토프로스트 중량 퍼센트 w/w	미녹시딜 중량 퍼센트 w/w
0.01	0.1
0.01	1.0
0.02	2.0
0.03	3.0
0.04	4.0
0.05	5.0
0.06	6.0
0.07	7.0
0.1	8.0
0.3	9.0
0.5	10.0

[0140]

[0141] 본 발명은 인간과 동물 둘 모두를 비롯하여 모든 포유동물종에서의 용도를 발견하였다. 인간에서, 본 발명의 화합물은, 예를 들어, 두피, 안면, 수염, 머리, 음부, 윗입술, 눈썹 및 눈꺼풀에 적용될 수 있다. 그들의

가죽, 예컨대, 민크를 위하여 키운 동물에서, 약물은 상업적 이유로 전반적인 가죽을 향상시키기 위하여 신체의 전체 면에 대해서 적용될 수 있다. 이 방법은 또한 동물에서 미용 이유를 위하여 이용될 수 있고, 예컨대, 움 혹은 소정 정도의 탈모증을 유발하는 기타 질환으로 인한 대머리 패치를 지니는 개 및 고양이의 피부에 적용될 수 있다.

- [0142] 본 발명에 의해 상정된 약제학적 조성물은 국소 및 국부 작용에 적합한 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0143] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "국소"란 용어는, 본 명세서에 기재되고, 적절한 약제학적 담체에 혼입되고, 국소 작용의 발휘를 위하여 희박한 모발 혹은 대머리의 부위에 적용되는 바와 같은, 화합물의 이용에 관한 것이다. 따라서, 이러한 국소 조성물은, 화합물이 처리될 피부 표면과의 직접 접촉에 의해 외부에 적용되는 약제학적 형태를 포함한다. 이 목적을 위한 종래의 약제학적 형태는 연고, 도찰제(liniment), 크림, 샴푸, 로션, 페이스트, 젤리, 스프레이, 에어로졸 등을 포함하고, 치료될 신체의 부분에 따라서 패취에 적용되거나 혹은 드레싱을 스며들게 할 수 있다. "연고"란 용어는 유지성, 수용성 및 에멀전형 기재, 예컨대, 페트롤라툼(petrolatum), 라놀린, 폴리에틸렌 글라이콜뿐만 아니라 이들의 혼합물을 지니는 제형(크림을 포함함)을 포함한다.
- [0144] 전형적으로, 약물은 치료될 신체의 일부, 예를 들어, 눈꺼풀, 눈썹, 피부 혹은 두피에 국소적으로 지속된 시간 동안 반복적으로 적용된다. 바람직한 투약요법은 일반적으로 규칙적, 예컨대, 매일, 적어도 1개월, 더욱 바람직하게는 적어도 3개월, 가장 바람직하게는 적어도 6개월의 치료 기간 동안의 투여를 포함할 것이다.
- [0145] 눈꺼풀 또는 눈썹에 대한 국소 이용을 위하여, 약물은 약리학적으로 허용가능한 버퍼 및 염의 첨가에 의해 생리학적으로 허용가능한 삼투성을 발휘하는 수용액, 크림, 연고 혹은 오일로 조제될 수 있다. 이러한 제형은, 분배기에 따라서, 방부제, 예컨대, 염화벤잘코늄, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 파라하이드록시벤조산 및 페닐수은염, 예컨대, 질산염, 염화물, 아세트산염 및 붕산염, 또는 항산화제뿐만 아니라 첨가제, 예컨대, 첨가제로서의 EDTA, 솔비톨, 붕산 등을 포함할 수 있거나 포함하지 않을 수 있다. 또한, 특히 수용액은 점도 증가제, 예를 들어, 다당류, 예컨대, 메틸셀룰로스, 뮤코다당류, 예컨대, 히알루론산 및 콘드로이틴 설페이트, 또는 폴리알코올, 예컨대, 폴리비닐알코올을 포함할 수 있다. 예를 들어, 동소(in-situ) 겔을 형성하는 물질에 기초하여, 가용성 및 불용성 안구 삽입물뿐만 아니라, 각종 서방성 겔 및 매트릭스가 또한 이용될 수 있다. 실제 제형에 따라서, 각종 양의 약물과 상이한 용량 요법이 이용될 수 있다. 전형적으로, 눈꺼풀의 치료를 위한 비마토프로스트 및 미녹시딜 각각의 1일량은 눈꺼풀 당 약 0.1mg 내지 약 100mg일 수 있다.
- [0146] 피부 및 두피 상에의 국소 이용을 위하여, 약물은 활성 성분의 담체로서 연고, 크림, 도찰제 혹은 패취를 이용해서 유리하게 조제될 수 있다. 또한, 이들 제형은 분배기 및 이용 속성에 따라서 방부제를 함유할 수 있거나 함유하지 않을 수 있다. 이러한 방부제는 전술한 것들 및 메틸-, 프로필- 또는 뷰틸-파라하이드록시벤조산, 베타인, 클로르헥시딘, 염화벤잘코늄 등을 포함한다. 서방성 전달을 위한 각종 매트릭스도 이용될 수 있다. 제형에 따른 약물의 1일량을 얻기 위하여, 상기 화합물은 항산화제와 함께 혹은 해당 항산화제 없이 하루에 한번 혹은 수회 투여될 수 있다.
- [0147] 본 발명은 이하의 비제한적인 예에 의해 더욱 예시된다.
- [0148] 실시예 1
- [0149] 생체내 처리
- [0150] 연구는 0.03중량%의 비마토프로스트와 5중량%의 미녹시딜을 포함하는 국소 조성물을 단지 한쪽 눈의 눈꺼풀의 영역에 투여함으로써 환자의 눈 주위의 털 및 속눈썹의 외관을 체계적으로 평가하기 위하여 개시된다. 이 연구는 10명의 대상체로서 5명의 남성과 5명의 여성을 포함하고 평균 연령은 70세(50 내지 94세 범위)이다. 각 대상체는, 눈꺼풀의 표면 상에 비마토프로스트의 1점적의 점적을 주입함으로써 한쪽 눈의 영역에 상기 1점적을 1.5µg/ml/안구/일(day)의 용량으로 국소 적용하여 매일 처치된다. 다른 쪽 대조군의 눈의 영역은 처치되지 않고 대조군으로서 제공된다.
- [0151] 관찰은 세극등 생체현미경 slit lamp biomicroscope)에서 고 배율 하에 행해진다. 대조군 영역과 처치 영역 간의 차이의 자료는 세극등 생체현미경과 함께 이용하기에 특히 적합화된 카메라를 이용해서 수행된다.
- [0152] 관찰 결과는 다음과 같을 것이다:
- [0153] 속눈썹의 길이: 증가된 길이의 속눈썹이 비마토프로스트로 처치된 쪽 상에서 규칙적으로 관찰될 것이다. 길이

의 차이는 대략 10% 내지 최대 30%로 다양하다.

- [0154] 속눈썹의 개수: 증가된 수의 속눈썹이 각 환자의 처치된 눈에서 관찰된다. 대조군의 눈에서 많은 수의 속눈썹이 있는 영역에 있어서, 처치된 눈에서의 증가된 수의 속눈썹은 처치된 쪽 상의 속눈썹에 보다 굵게 영클어진 전체적인 외형을 부여할 것이다.
- [0155] 보조 속눈썹 유사 모발 성장: 여러 명의 환자는 정상의 속눈썹 분포 영역에 인접한 과도 영역에서 속눈썹 유사 모발의 명백한 증가를 지닌다. 이들 현저하게 강건한 외형의 속눈썹 유사 모발은 실제 속눈썹에 대해 견줄만한 길이인 것으로 보였다. 이들 길고 두꺼운 속눈썹 유사 모발은 속눈썹 라인 바로 위쪽의 선형 배열에서 여러 명의 환자의 눈꺼풀의 중앙 부분에 존재하였다. 모발은 대조군 눈에서의 유사한 개소에 존재하지만 이에 대해서 외형이 보다 얇거나 더욱 미세하며, 광택과 색상이 보다 연하며, 솜털 혹은 중간모의 전형적인 속눈썹의 피부에 대해서 더욱 평탄하다. 여러 명의 환자에서, 속눈썹 유사 경모는 처치된 눈에서의 중앙 안각 영역에서 풍성하게 성장할 것이다. 대응하는 대조군의 눈에서, 연모는 동일한 개소에서 보일 것이다. 속눈썹 유사 모발은 또한 처치된 눈의 측면 안각 영역에 존재하지만 여러 명의 대상체의 대조군의 눈에서는 존재하지 않는다. 커다란 속눈썹은 측면 안각에 통상 존재하지 않고, 이 영역에는 일반적으로 몇몇 경우를 제외한 전부가 매우 미세한 속눈썹 혹은 연모가 없다.
- [0156] 눈꺼풀 상의 연모의 증가된 성장: 미세 현미경으로 보이는 연모가 눈꺼풀의 피부에 존재하고 세극등 생체현미경으로 용이하게 보인다. 이 연모는 아래쪽 눈꺼풀의 측면 부분에 인접하고 그 아래쪽에서 전형적으로 보다 치밀하다. 현미경을 계속 유지하면, 연모는, 아래쪽 눈꺼풀보다 아래쪽이면서도 그 측면의 영역에서 대조군의 눈보다 처치된 눈에서 수가 증가하고 더욱 강건하게 보이며 더욱 두껍다.
- [0157] 모발의 수직 앵글레이션(perpendicular angulation): 속눈썹 라인 위쪽에 그리고 중앙 및 측면 안각 영역에 속눈썹 유사 모발이 있는 영역에서, 모발은 더욱 길고 더 두꺼우며 더 무게가 있다. 이들은 또한 더욱 강건한 모낭에 의해 더욱 직립 위치에서 유지되거나 보다 강한 것처럼, 더욱 정확한 각도에서 피부의 표면에 남는다. 피부 표면으로부터의 이러한 보다 큰 경사, 피치, 상승 혹은 수직 앵글레이션은 보다 큰 모발 밀도의 외형을 부여한다.
- [0158] 상기 관찰은 상기 조성물이 남성의 모발 성장을 증가시키는데 사용될 수 있도록 명백하게 확립될 것이다. 이 결론은 인간 대상에서의 처치된 영역 대 대조군 영역에서의 증가된 모발 성장의 징후의 규칙적이고 일정한 지견에 기초한다. 본 발명의 조성물이 모발의 증가된 강력한 성장을 유발할 수 있다는 결론은 단일 파라미터, 즉, 길이에 기초하지 않지만, 상기 결과에 기재된 바와 같은 다수의 줄의 증거에 기초하고 있다. 모발에서의 다수의 파라미터의 차이의 상세한 조사 및 기술은 고정된 초점 길이의 안정적인 조건 및 세극등 생체현미경의 능력을 이용하는 대상의 위치 하에 고배율로 모발을 조사하는 능력에 의해 크게 용이해진다.
- [0159] 실시예 2
- [0160] 국소 크림
- [0161] 국소 크림은 다음과 같이 제조된다: 테가시드(Tegacid)와 경랍을 70 내지 80°C의 온도에서 함께 용융시킨다. 메틸파라벤을 물 약 500그램 속에 용해시키고, 프로필렌 글라이콜, 폴리솔베이트 80, 및 비마토프로스트와 미녹시딜을, 75 내지 80°C의 온도를 유지하면서, 차례로 첨가한다. 메틸파라벤 혼합물을 상기 테가시드와 경랍의 용융물에 일정하게 교반하면서 서서히 첨가한다. 첨가는 온도가 40 내지 45°C로 떨어질 때까지 추가로 교반하면서 적어도 30분간 지속한다. 마지막으로, 충분한 물을 첨가하여 최종 중량 1000그램으로 하고, 제제는 냉각되어 영길 때까지 균질성을 유지하도록 교반한다.
- [0162] 실시예 3
- [0163] 국소 크림은 다음과 같이 제조된다: 테가시드와 경랍을 70 내지 80°C의 온도에서 함께 용융시킨다. 메틸파라벤을 물 속에 용해시키고, 프로필렌 글라이콜, 폴리솔베이트 80, 및 비마토프로스트와 미녹시딜을, 75 내지 80°C의 온도를 유지하면서, 차례로 첨가한다. 메틸파라벤 혼합물을 상기 테가시드와 경랍의 용융물에 일정하게 교반하면서 서서히 첨가한다. 첨가는 온도가 40 내지 45°C로 떨어질 때까지 추가로 교반하면서 적어도 30분간 지속한다. 마지막으로, 충분한 물을 첨가하여 최종 중량 1000그램으로 하고, 제제는 냉각되어 영길 때까지 균질성을 유지하도록 교반한다.
- [0164] 상기 조성물은 모발의 성장을 촉진시키기 위하여 대머리 인간 두피에 하루에 한번씩 적용된다.

- [0165] 실시예 4
- [0166] 비마토프로스트와 미녹시딜을 함유하는 연고는 다음과 같이 제조된다:
- [0167] 백색 페트롤라툼과 양모지를 용융시키고, 물기를 제거하고(strained), 여기에 액체 페트롤라툼을 첨가한다. 비마토프로스트, 미녹시딜, 산화아연 및 칼라민을 나머지 액체 페트롤라툼에 첨가하고, 이 혼합물을 분말이 미세하게 나뉘어 균일하게 분산될 때까지 분쇄시킨다. 이 혼합물을 백색 페트롤라툼 속에서 교반하고, 용융시키고 나서, 연고가 영길 때까지 교반하면서 냉각시킨다.
- [0168] 상기 연고는 모발 성장의 증가된 속도를 위하여 포유류의 피부에 국소적으로 적용될 수 있고, 또한 산화아연과 칼라민을 생략하여 제조될 수도 있다.
- [0169] 실시예 5
- [0170] 비마토프로스트와 미녹시딜을 포함하는 피부과적 안구 연고는 가벼운 액체 페트롤라툼에 활성 화합물을 첨가함으로써 제조된다. 백색 페트롤라툼을 양모지와 함께 용융시키고, 물기를 빼내고 온도를 45 내지 50℃로 유지한다. 액체 페트롤라툼 슬러리를 첨가하고, 영길 때까지 이 연고를 교반한다. 적절하게는 연고는 30그램 튜브에 포장된다.
- [0171] 상기 연고는 속눈썹의 성장을 증진시키기 위하여 눈꺼풀에 적용될 수 있다. 마찬가지로 상기 조성물은 눈썹 성장을 위하여 눈썹에 적용될 수 있다.
- [0172] 실시예 6
- [0173] 비마토프로스트와 미녹시딜을 포함하는 수용액은 다음과 같이 제조된다. 비마토프로스트와 미녹시딜을 물에 용해시키고, 얻어진 용액을 여과에 의해 멸균화시킨다. 이 용액을 멸균 용기 내에 무균 충전시킨다.
- [0174] 이와 같이 제조된 조성물은 매일 두피에의 적용에 의해 대머리의 국소 치료에 이용될 수 있다.
- [0175] 실시예 7
- [0176] 비마토프로스트와 미녹시딜을 N-메틸 피롤리돈과 프로필렌 글라이콜의 비히클에 용해시킨다. 이 조성물은 움에 의한 모발 소실 혹은 기타 원인의 탈모증을 가진 개나 고양이에게 적용하기 위하여 이용될 수 있다.
- [0177] 실시예 8
- [0178] 에어로졸
- [0179] 비마토프로스트 대략 0.03중량%와 미녹시딜 5중량%를 함유하는 에어로졸은 무수 알코올 중에 비마토프로스트와 미녹시딜을 용해시킴으로써 제조된다. 얻어진 용액을 여과하여 입자들과 린트(lint)를 제거한다. 이 용액을 약 -30℃까지 냉각시킨다. 이 용액에 다이클로로다이플루오로메탄과 다이클로로테트라플루오로에탄의 냉각된 혼합물을 첨가한다.
- [0180] 각각의 얻어진 용액 11.5그램을 13ml 플라스틱 피복된 갈색병에 차게 해서 채우고 뚜껑을 덮는다.
- [0181] 이 조성물은 모발 성장을 촉진시키기 위하여 두피에 매일 분사될 수 있다.
- [0182] 실시예 9
- [0183] 화합물 비마토프로스트와 미녹시딜의 분말은, 1:10의 중량/중량비에서 톨컴(talcum) 분말과 함께 건조 형태로 혼합함으로써 제조된다. 분말화된 혼합물은 밍크 혹은 기타 상업적으로 귀중한 모피 보유 동물의 모피에 살포되어, 해당 동물이 모발 성장의 증가율을 보인다.
- [0184] 실시예 10
- [0185] 생체내 동물 연구:
- [0186] 모발 성장을 위한 마우스 모델에서, 모발 성장의 개시 및 전체 모발 성장을 위하여, 비마토프로스트 혹은 미녹시딜을 단독으로 포함하는 국소 조성물 및 비마토프로스트와 미녹시딜의 비히클과 함께 단일 조성물로의 병용물의 비교는, 이하의 표 1 및 도 5에 요약된 결과를 부여한다. 개별적인 테스트 대상체, 즉, 마우스는 도 1 내지 도 4에 도시되어 있되, 도 1은 비히클이고, 도 2는 비마토프로스트 0.03% 단독이며, 도 3은 로게인(미녹시딜) 5% 단독이고, 도 4는 상승작용적 조성물, 즉, 비마토프로스트 0.03% + 로게인(미녹시딜) 5%이다. 도시된 바와 같이, 이 연구에서, 비마토프로스트와 미녹시딜을 단독으로 혹은 병용하여 지니는 조성물 모두는, 모발 성장의

보다 신속한 개시를 보이지만, 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용은 비마토프로스트 및 미녹시딜 단독보다 모발 성장의 보다 신속한 개시를 보였다. 이 연구에서, 비마토프로스트 및 미녹시딜 단독은 비히클 보다 빠르게 풍성한 모발 성장의 결과를 얻지 못했지만, 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용은 비히클과 비마토프로스트보다 훨씬 신속한 풍성한 모발 성장을 달성한 것을 나타내고 있다.

표 1

연구 10-04의 요약 (테스트 1)

약물 처리	관련된 모발 성장 일수
비히클	46.2일 ± 3.42
비마토프로스트 0.03%	29.0일 ± 5.28
미녹사딜 5%	38.9일 ± 2.56
미녹사딜 5% ± 비마토프로스트 0.03%	21.5일 ± 4.77

약물 처리	풍성한 모발 성장 일수
비히클	70일 ± 0.1
비마토프로스트 0.03%	54.5일 ± 6.34
미녹사딜 5%	70일 ± 0.1
미녹사딜 5% ± 비마토프로스트 0.03%	45.3일 ± 6.78

[0187]

[0188]

도 6 내지 도 8은 모발 성장의 동일한 마우스 모델에서 본 발명의 상승작용적 조성물의 별도의 테스트(테스트 2)의 결과를 나타내며, 도 6은 비히클이고, 도 7은 비마토프로스트 0.03% 단독이며, 도 8은 상승작용적 조성물, 즉, 비마토프로스트 0.03% 및 로게인(미녹시딜) 5%이다. 이들 결과는 이하의 표 2 및 도 9에 요약되어 있다.

표 2

연구 10-06의 요약 (테스트 2)

약물 처리	관련된 모발 성장 일수
비히클	36.1일 ± 3.65
비마토프로스트 0.03%	16.5일 ± 1.52
미녹사딜 5% ± 비마토프로스트 0.03%	12.9일 ± 1.63

약물 처리	풍성한 모발 성장 일수
비히클	70일 ± 0.1
비마토프로스트 0.03%	70일 ± 0.1
미녹사딜 5% ± 비마토프로스트 0.03%	41.8일 ± 6.2

[0189]

[0190]

재차, 이 연구에서 알 수 있는 바와 같이, 비마토프로스트를 단독으로 혹은 병용하여 포함하는 조성물 모두는, 모발 성장의 보다 신속한 개시를 보이지만, 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용은 비마토프로스트 단독보다 모발 성장의 보다 신속한 개시를 보였다. 이 연구에서, 비마토프로스트 단독은 비히클보다 신속한 풍성한 모발 성장의 결과를 얻지 못했지만, 비마토프로스트와 미녹시딜의 병용은 비히클보다 훨씬 빠른 풍성한 모발 성장을 달성하였다.

[0191]

실시예 11

[0192]

대략 0.03중량%의 비마토프로스트 및 5중량%의 미녹시딜을 함유하는 발포성 액체 조성물이 알코올-함유 용매 중에 비마토프로스트와 미녹시딜을 용해시킴으로써 제조된다. 상기 발포성 액체 조성물은 용매 시스템, 계면활성제 및 발포 안정제를 더 포함한다. 용매 시스템은 물, 알코올, 및 선택적으로 산과 수용성 용매를 포함한다. 이 조성물은 당업계에서 공지된 방법에 의해 제조된다.

[0193]

본 발명에 따른 발포 제품을 전달하는 방법은 이하의 단계를 포함한다:

[0194]

발포성 액체 조성물을 발포물로서 분배하는데 적합한 용기 내에 5중량%의 미녹시딜 및 0.03중량%의 비마토프로스트를 제공하기에 충분한 양 혹은 양들로, 5중량%의 미녹시딜 및 0.03중량%의 비마토프로스트 또는 미녹시딜

혹은 비마토프로스트 중 한쪽 혹은 양쪽 모두의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 발포성 액체 조성물을 제공하는 단계; 및 환자의 피부 상에 상기 용기로부터 발포물로서 상기 발포성 액체 조성물을 분배하는 단계.

- [0195] 대안적으로, 미녹시딜은, 상기 발포성 액체 조성물의 총 중량에 대해서, 0.5 내지 10퍼센트의 양으로, 바람직하게는 2 내지 5중량%의 양으로 이용될 수 있다.
- [0196] 비마토프로스트는, 상기 액체 조성물의 총 중량에 대해서, 0.01 내지 3퍼센트의 양으로, 더욱 바람직하게는 0.03 내지 1 중량%의 양으로 이용될 수 있다.
- [0197] 용매 시스템은, 미녹시딜과 비마토프로스트의 가용화를 가능하게 하는 수성 알코올 매질이다. 일례에 있어서, 상기 발포성 액체 조성물은 30 내지 80중량%의 물을 포함한다. 바람직하게는, 상기 발포성 액체 조성물은 30 내지 60중량%의 물을 포함한다
- [0198] 바람직하게는, 상기 발포성 액체 조성물은 해당 발포성 액체 조성물의 0.5 내지 5중량%의 농도로 산을 더 포함한다. 산은 무기 산, 8개 이하의 탄소를 지니는 사슬 길이의 유기 산 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직한 발포성 액체 조성물은 락트산 1 내지 4중량%, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이들의 혼합물 등과 같은 1 내지 4개의 탄소 원자를 지니는 알코올 1 내지 50, 바람직하게는 5 내지 30중량%, 및 1종 이상의 수용성 용매, 예컨대 뷰틸렌 글라이콜, 글라이세린, 폴리글라이세린, 에틸렌 글라이콜 및 프로필렌 글라이콜을 포함한다. 바람직하게는, 상기 알코올은 에탄올이고, 바람직하게는 상기 수용성 용매는 발포성 액체 조성물의 1 내지 20중량%, 더욱 바람직하게는 5 내지 15중량%의 양으로 프로필렌 글라이콜이다.
- [0199] 본 발명에 따른 액체 발포 조성물은 적어도 1종의 계면활성제를 함유한다. 바람직하게는, 발포성 액체 조성물은 계면활성제를 0.1 내지 5중량%, 더욱 바람직하게는 계면활성제를 0.2 내지 1중량%를 포함한다. 적절한 계면활성제는 유화, 용매화 및 기포 형성 혹은 기포 안정화 특성을 지니며; 바람직하게는 비이온성이고; 약 15 이상의 소수성-친지성 평형(hydrophilic-lipophilic balance: HLB)값을 지닌다. 특히, 계면활성제인 올레스-20은 발포성 액체 조성물의 0.1 내지 5중량%, 더욱 바람직하게는 발포성 액체 조성물의 0.2 내지 1중량%의 양으로 바람직하다.
- [0200] 본 제형과 함께 선택적으로 이용되는 기타 계면활성제는 15보다 큰 HLB값을 지니는 음이온성, 양이온성, 비이온성 혹은 양성 계면활성제의 임의의 조합을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0201] 선택적으로, 형성된 발포물은 발포 안정제로 유지된다. 남성형 탈모증에 대한 인간 두피의 치료에 있어서, 발포물의 유지는 미녹시딜 및 비마토프로스트의 두피와의 공지된 적절한 접촉 기간을 허용하기 위하여 중요하다.
- [0202] 발포 안정제는 바람직하게는 0.05 내지 0.5중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 0.5 중량%의 양으로 발포성 액체 조성물 중에 포함된다. 특히, 안정제는 발포성 액체 조성물의 0.05 내지 0.5중량% 및 더욱 바람직하게는 0.1 내지 0.5 중량%의 양으로 라우릴 글루코사이드를 포함한다.
- [0203] 상기 액체 조성물과 함께 이용되는 기타 선택적 발포 안정제는, 지방 아민 산화물, 4급 아민 혹은 셀룰로스 유도체, 예컨대, 메틸 셀룰로스 및 에틸 셀룰로스를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0204] 액체 조성물은 모발 성장을 촉진시키기 위하여 매일 두피에 분사될 수 있다.
- [0205] 실시예 12
- [0206] 프로필렌 글라이콜과 알코올을 포함하는 약제학적으로 허용가능한 용매 및 카보머, 예컨대, 카보머 934P 등과 같은 가교 아크릴 중합체 증점제 중에 비마토프로스트 및 미녹시딜을 포함하는 겔은 이하에 기재된 바와 같이 제조된다. 가교 아크릴 중합체 증점제는 다이아이소프로판올아민 등과 같은 중화제로 중화된다.
- [0207] 상기 겔은 0.0000001중량% 내지 10중량%의 비마토프로스트 및 0.001중량% 내지 10중량% 미녹시딜을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 상기 겔은 0.01중량% 내지 0.5중량%의 비마토프로스트 및 1중량% 내지 5중량%의 미녹시딜을 포함하고, 가장 바람직하게는 상기 조성물은 0.03중량%의 비마토프로스트와 5중량%의 미녹시딜을 포함한다.
- [0208] 상기 약제학적으로 허용가능한 용매는 에탄올, 프로판올, 뷰탄올, 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜, PEG-200, PEG-400, 글라이세롤 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0209] 가장 바람직하게는, 상기 용매는 에탄올 및 아이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0210] 대안적으로, 상기 용매는 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜,

PEG-200, PEG-400 및 글라이세롤로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0211] 가장 바람직하게는, 상기 용매는 프로필렌 글라이콜이다.
- [0212] 본 발명의 제2대안적인 실시형태에 있어서, 상기 용매는 에탄올, 프로판올 및 뷰탄올로 이루어진 군으로부터 선택된 제1용매와, 프로필렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 헥실렌 글라이콜, 1,3-뷰틸렌 글라이콜, PEG-200, PEG-400 및 글라이세롤로 이루어진 군으로부터 선택된 제2용매를 포함하는 혼합물을 포함한다.
- [0213] 바람직하게는, 본 발명의 상기 제2대안적인 실시형태에 있어서, 상기 용매는 에탄올과 프로필렌 글라이콜의 혼합물을 포함한다.
- [0214] 상기 겔은 중화제를 더 포함하고, 이때, 상기 중화제는 수산화암모늄, 아르기닌, 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 다이메탄올아민, 다이뷰탄올아민, 다이아이소뷰탄올아민, 트라이뷰탄올아민, 트라이아이소뷰탄올아민, 트라이-sec-뷰탄올아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, PEG-15 코카민, 다이아이소프로판올아민, 메틸에탄올아민, 다이아이소프로필아민, 다이프로필렌트라이아민, 트로메타민, 아이소프로필아민 에틸렌 다이아민, 트라이아이소프로판올아민, 테트라하이드록시프로필 에틸렌다이아민, 트라이메타민, 2-아미노뷰탄올, 아미노에틸 프로판다이올, 아미노메틸 프로판다이올, 아미노메틸 프로판올, 수산화나트륨 및 수산화칼륨으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0215] 미녹시딜 및 비마토프로스트를 포함하는 약제학적으로 품격있는 겔(pharmaceutically elegant gel)이 이하에 기재된 혼합물을 혼합함으로써 제조될 수 있다:

성분 _____ % w/w _____

파트 I

정제수 USP	충분량 100
카보폴(Carbopol)(등록상표) 934P	0.45

파트 II

비마토프로스트	0.03
미녹사딜	5
프로필렌 글라이콜 USP	10
알코올 USP	13
다이아이소프로판올아민 NF	0.45

파트 III

알코올 USP	27
---------	----

- [0216]
- [0217] 성분 파트는 개별적으로 제조된다. 파트 III은 이어서 파트 I과 혼합된다. 균일한 혼합물이 얻어진 경우, 파트 II는 이어서 균일한 겔이 얻어질 때까지 진공 하 유성 혼합을 이용해서 첨가된다.

도면

도면1

연구 #10-04 -- 비히클

2010년 5월 14일 개시 - 14일 동안 매일 투약

	0일	7일	14일	17일	21일	24일	28일	31일	35일	42일
비히클 #1										
비히클 #2										
비히클 #3										
비히클 #4										
비히클 #5										
비히클 #6										
비히클 #7										
비히클 #8										
비히클 #9										
비히클 #10										

도면2

연구 #10-04 - 0.03% 비마도프로스트

2010년 5월 14일 개시 - 14일 동안 매일 투약

	0일	7일	14일	17일	21일	24일	28일	31일	35일	42일
비마도프로스트 #1										
비마도프로스트 #2										
비마도프로스트 #3										
비마도프로스트 #4										
비마도프로스트 #5										
비마도프로스트 #6										
비마도프로스트 #7										
비마도프로스트 #8										
비마도프로스트 #9										
비마도프로스트 #10										

도면3

연구 #10-04 - 5% 미녹시딜
2010년 5월 14일 게시 - 14일 동안 매일 투약

	0일	7일	14일	17일	21일	24일	28일	31일	35일	42일
미녹시딜 #1										
미녹시딜 #2										
미녹시딜 #3										
미녹시딜 #4										
미녹시딜 #5										
미녹시딜 #6										
미녹시딜 #7										
미녹시딜 #8										
미녹시딜 #9										
미녹시딜 #10										

도면4

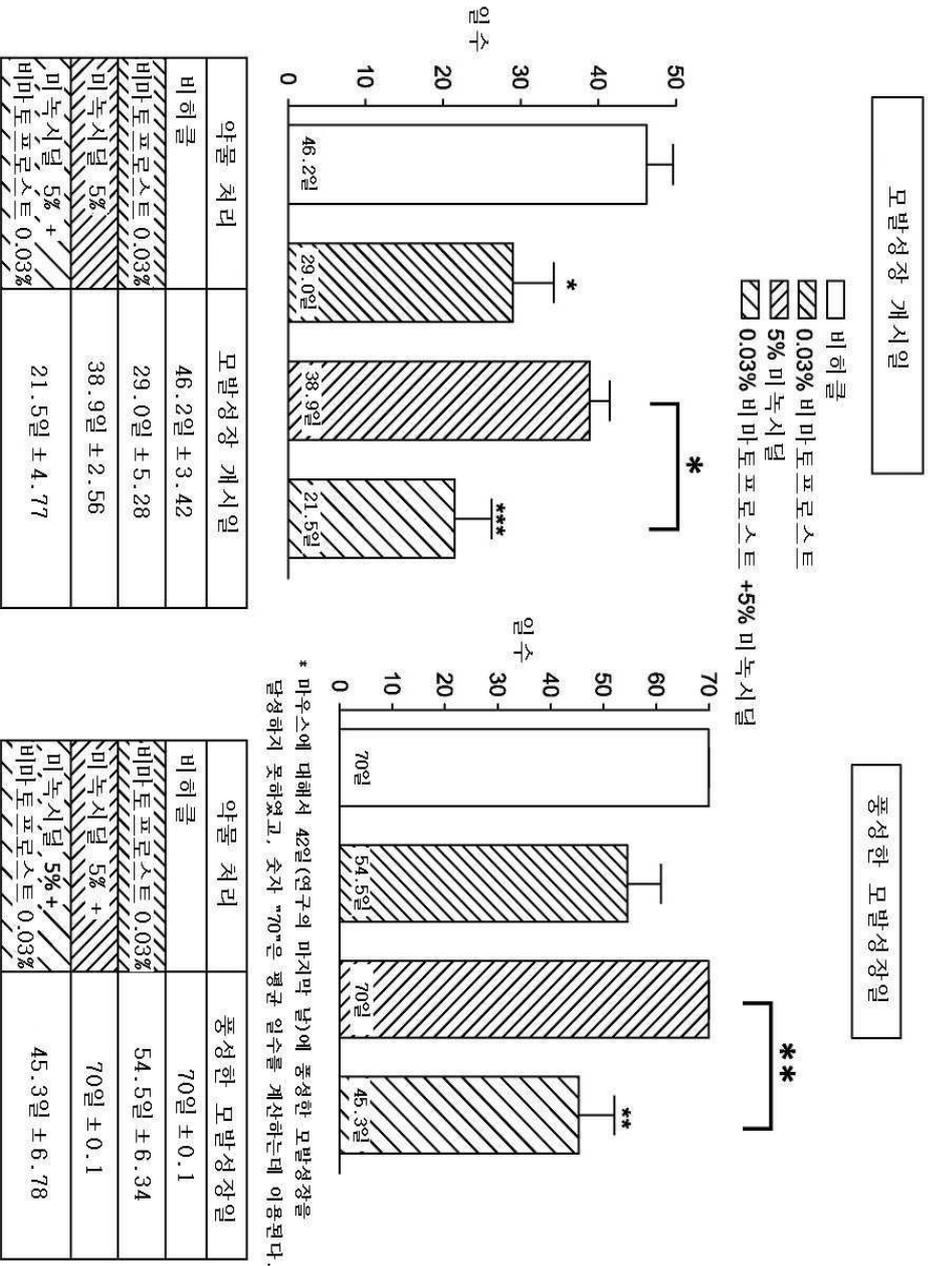
연구 #10-04 -- 0.03% 비마토프로스트 + 5% 미녹시딜

2010년 5월 14일 게시 - 14일 동안 매일 투약

	0일	7일	14일	17일	21일	24일	28일	31일	35일	42일
비마토프로스트 + 미녹시딜 #1										
비마토프로스트 + 미녹시딜 #2										
비마토프로스트 + 미녹시딜 #3										
비마토프로스트 + 미녹시딜 #4										
비마토프로스트 + 미녹시딜 #5										
비마토프로스트 + 미녹시딜 #6										
비마토프로스트 + 미녹시딜 #7										
비마토프로스트 + 미녹시딜 #8										
비마토프로스트 + 미녹시딜 #9										
비마토프로스트 + 미녹시딜 #10										

도면5

연구 10 04, 42일 연구, n = 10



도면6

연구 #10-06 -- 비히클

2010년 9월 10일 개시 - 14일 동안 매일 투약

	1일	7일	14일	17일	21일	24일	28일	31일	35일	42일
비히클 #1										
비히클 #2										
비히클 #3										
비히클 #4										
비히클 #5										
비히클 #6										
비히클 #7										
비히클 #8										
비히클 #9									2010년 10월 11일에 사망	
비히클 #10										

도면7

연구 #10-06 -- 0.03% 비마도프로스트

2010년 10월 9일 개시 - 14일 동안 매일 투약

	1일	7일	14일	17일	21일	24일	28일	31일	35일	42일
비마도프로스트 #1										
비마도프로스트 #2										
비마도프로스트 #3										
비마도프로스트 #4										
비마도프로스트 #5										
비마도프로스트 #6										
비마도프로스트 #7										
비마도프로스트 #8										
비마도프로스트 #9										
비마도프로스트 #10										

연구 #10-06 -- 0.03%비마도프포스트 + 5% 로게인

2010년 10월 9일 게시 - 14일 동안 매일 투약

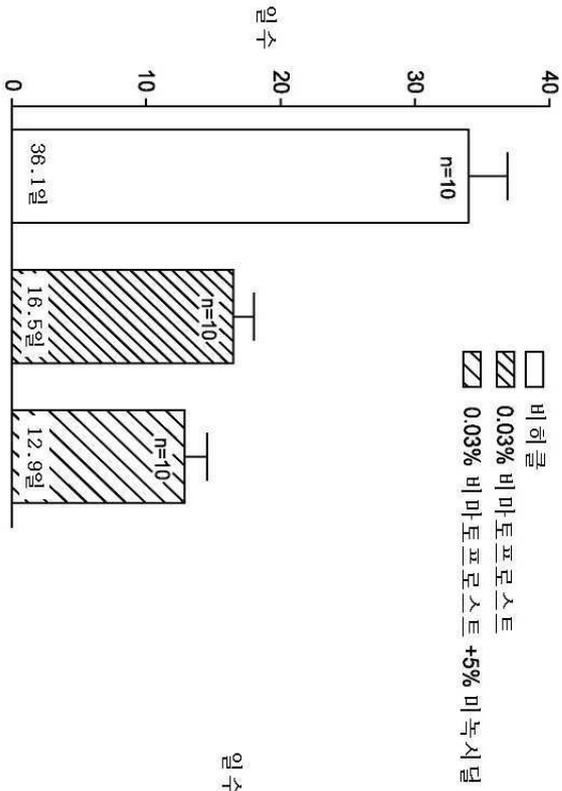
	1일	7일	14일	17일	21일	24일	28일	31일	35일	42일
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 # 1										
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 # 2										
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 # 3										
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 #4										
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 # 5										
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 # 6										
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 # 7										
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 # 8										
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 # 9										
0.03%비마도프 포스트+5%로게인 # 10										

도면9

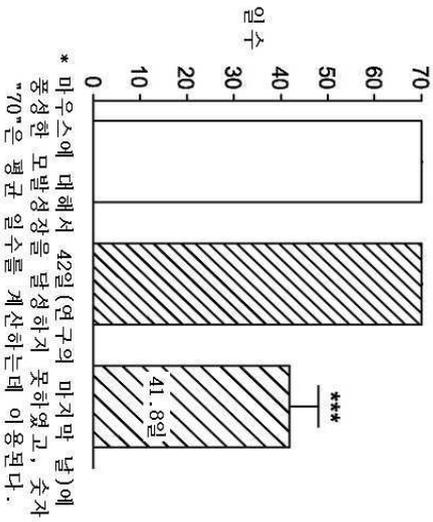
연구 10 06, 42일 연구, n = 10

모발성장 계시일

풍성한 모발성장일



약물 처리	모발성장 계시일
비히클	36.1일 ±3.7
비마토프로스트 0.03%	16.5일 ±1.5
비마토프로스트 0.03% + 미녹시딜 5%	12.9일 ±1.6



약물 처리	풍성한 모발성장일
비히클	70일 ±0.1
비마토프로스트 0.03%	70일 ±0.1
비마토프로스트 0.03% + 미녹시딜 5%	41.8일 ±6.2

* 마우스에 대해서 42일 (연구의 마지막 날)에 풍성한 모발성장을 달성하지 못하였고, 숫자 "70"은 평균 일수를 계산하는데 이용된다.