



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0129733

(43) 공개일자 2015년11월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 8/42 (2006.01) A61K 8/06 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01) A61K 8/37 (2006.01)
A61K 8/89 (2006.01) A61K 8/92 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 8/42 (2013.01)
A61K 8/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7024998

(22) 출원일자(국제) 2014년02월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년09월11일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/015430

(87) 국제공개번호 WO 2014/158373

국제공개일자 2014년10월02일

(30) 우선권주장

61/783,962 2013년03월14일 미국(US)

14/163,954 2014년01월24일 미국(US)

(71) 출원인

알러간, 인코포레이티드

미합중국92612

캘리포니아앨바인두폰트드라이브2525

(72) 발명자

워너, 케빈

미합중국 캘리포니아주 92807, 애너하임, 엔. 윌
든 레인 1281

프린, 크리스틴

미합중국 캘리포니아주 92626, 코스타 메사, 엔클
레이브 씨클 445

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

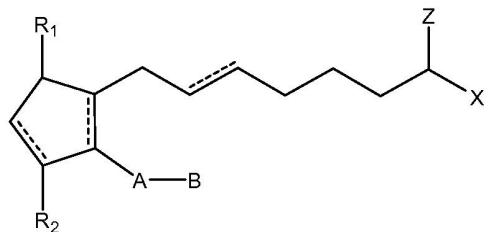
최경준

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 비마토프로스트를 포함하는 국소 조성물 및 이를 사용하여 모발 성장을 자극하는 방법

(57) 요약

모발 성장을 자극하기 위한 방법 및 조성물이 개시되며, 여기서 상기 조성물은 하기 식 I로 표시된 사이클로펜탄
헵탄산, 2-사이클로알킬, 또는 아릴알킬 화합물을 포함하며:



상기 식에서, 상기 점선은 시스 또는 트랜스 배열로 되어 있을 수 있는 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내며,
A, B, Z, X, R₁ 및 R₂는 명세서에서 정의된 바와 같고 흡수 촉진제(penetration enhancer)이다. 상기 조성물은
인간 또는 비-인간 동물의 모발 성장을 자극하는데 사용된다.

(52) CPC특허분류

A61K 8/361 (2013.01)

A61K 8/375 (2013.01)

A61K 8/89 (2013.01)

A61K 8/92 (2013.01)

A61Q 7/00 (2013.01)

(72) 발명자

푸자라, 체탄, 피.

미합중국 캘리포니아주 92620, 얼바인, 휠러 6

사르포트다르, 프라모드

미합중국 캘리포니아주 94928, 로너트 파크, 플로
레스 에비뉴 4595

트로그넨, 존, 티.

미합중국 캘리포니아주 92861, 빌라 파크, 세로 빌
라 드라이브 18671

살라메, 아드난, 케이.

미합중국 캘리포니아주 92614, 얼바인, 페어사이드
23

루, 광 웨이

미합중국 캘리포니아주 92614, 얼바인, 지오토 197

명세서

청구범위

청구항 1

국소 투여에 의해 모발(hair)을 성장시키기 위한 조성물로서, 상기 조성물은:

약 0.3% w/w 내지 약 4% w/w의 양으로 함유되는, 자유(free) 형태의 비마토프로스트(bimatoprost) 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염; 및

지방산, 지방산 알코올 및 지방산 에스테르로부터 선택된 적어도 하나의 제1 화합물을 포함하고,

여기서 상기 조성물은 피부로의 국소 투여를 위해 제형화되는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 화합물은 지방산인, 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 지방산은 포화된, 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 지방산은 불포화된, 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 지방산은 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제1 화합물은 지방산 에스테르인, 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 지방산 에스테르는 포화된, 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 지방산 에스테르는 불포화된, 조성물.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 지방산 에스테르는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레이트, 및 리놀레산의 에틸 에스테르로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 두 개의 제1 화합물을 포함하는, 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 두 개의 제1 화합물은 적어도 하나의 지방산 및 적어도 하나의 지방산 에스테르의 혼합물을 포함하는, 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 화합물은 12 내지 24개의 탄소 원자를 갖는, 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 벤질 알코올로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 제2 화합물을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 테르펜, 차폐제(occlusive agent), 표면 활성제, 설펍사이드, 고리형 에테르, 아미드, 아민, 및 디메틸아미노프로피온산 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 제3 화합물을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 테르펜은 테르피놀렌, 리모넨, 네롤 및 시네올로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 차폐제는 실리콘, 미네랄 오일, 및 수불용성 폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 17

제14항에 있어서, 상기 표면 활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 나트륨 도데실 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, DMSO, 및 도쿠세이트 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 18

제14항에 있어서, 상기 디메틸아미노프로피온산 유도체는 2-디메틸아미노프로피온산 도데실 에스테르인, 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 1% w/w 내지 약 4% w/w의 양으로 비마토프로스트를 포함하는, 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 조성물은 약 2.5% w/w 내지 약 3.5% w/w의 양으로 비마토프로스트를 포함하는, 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 조성물은 약 3% w/w의 양으로 비마토프로스트를 포함하는, 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 젤, 연고, 포말(foam), 피막(film), 도찰제(liniment), 크림, 샴푸, 로션, 페이스트, 젤리, 스프레이 및 에어로졸로 이루어지는 군으로부터 선택된 형태인, 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 피부로의 도포를 위한 도포기(applicator)와 함께 키트로 포장되는, 조성물.

청구항 24

모발 성장을 자극하기 위한 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 유효량의 비마토프로스트 조성물을 환자의 피부로 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 상기 투여 단계는 증가된 모발 성장을 야기하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 조성물은 두피(scalp)로 도포되는, 방법.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 1일 1회 도포되는, 방법.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 원형 탈모증, 휴지기 탈모, 성장기 탈모, 반흔성 탈모증(cicatricial alopecia), 흉터 탈모증(scarring alopecia); 모간(hair shaft) 이상증, 결절성 열모증, 성장기 탈모 증후군, 발모벽(trichotillomania), 건인 탈모증; 감염성 모발 장애, 두부백선증, 지루성 피부염, 두피 모낭염, 및 안드로겐성 탈모증으로 이루어지는 군으로부터 선택된 병태의 치료를 위해 두피로 도포되는, 방법.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 화학요법, 호르몬 불균형, 두피의 곰팡이 감염, 항응고제, 통풍, 우울증, 고혈압 및 심장 질환용 약물로 인한 탈모를 경험하는 환자에 대하여 두피 및 눈썹 중 하나 또는 둘 모두에 도포되는, 방법.

청구항 29

모발 성장을 촉진시키기 위한 조성물로서, 상기 조성물은:

적어도 하나의 흡수 촉진제(penetration enhancer); 및

자유 형태의 비마토프로스트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고,

여기서 상기 비마토프로스트는 약 1 내지 4% w/w의 양으로 함유되고, 상기 조성물은 피부로의 국소 투여를 위해 제형화되는, 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 흡수 촉진제는 알코올, 글리콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 에테르, 차폐제, 표면활성제, 디메틸아미노프로피온산 유도체, 테르펜, 설펝사이드, 고리형 에테르, 아마이드, 및 아민으로 이루어지는 군의 하나 이상으로부터 선택되는, 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련된 출원

[0002]

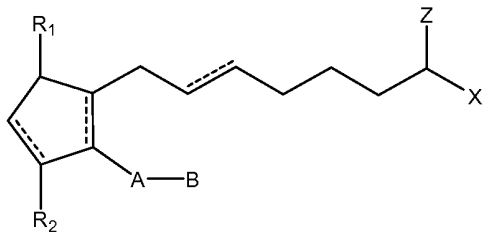
본원은 2013년 3월 14일 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/783,962를 우선권 주장하며, 본원은 또한 2009년 11월 9일 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/259,368을 우선권 주장하는 2010년 11월 5일 출원된 미국 출원 일련 번호 12/940,711의 연속 출원인 2014년 1월 24일 출원된 미국 출원 일련 번호 14/163,954의 부분 연속 출원이고, 상기 출원서들의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003]

본 발명의 분야

[0004]

모발 성장을 자극하고 탈모를 초래하는 장애를 치료하는 방법 및 국소 조성물(topical composition)이 본원에 개시되며, 여기서 상기 조성물은 하기 식 I로 표시된 사이클로펜탄 헵탄산, 2-사이클로알킬, 또는 아릴알킬 화합물을 포함한다:



상기 식에서, 점선은 시스 또는 트랜스 배열로 되어 있을 수 있는 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내며, A, B, Z, X, R₁ 및 R₂는 명세서에서 정의된 바와 같고 흡수 촉진제(penetration enhancer)이다. 상기 조성물은 인간 또는 비-인간 동물의 모발 성장을 자극하는데 사용된다.

배경 기술

피부와 의사들은 다수의 다양한 유형의 탈모, 가장 일반적으로는 인간 (주로 남자)이 관자놀이에서 및 머리 정수리 상에서 두피 모발을 상실하기 시작하는 "대머리(baldness)" 또는 "탈모증"을 인지하고 있다. 그러나, 탈모는 다수의 다른 장애로부터 기인할 수 있다.

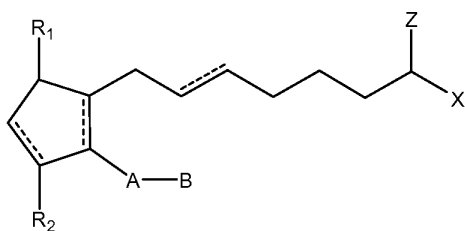
탈모는 종종 모발 성장 주기에서의 변화에 의해 동반된다. 모든 포유동물 모발은 성장 단계, 퇴행 단계 및 휴지(telogen) 단계를 포함하는 수명 주기를 통과한다. 성장 단계는 활동적인 모발 성장 기간이다. 두피에서, 이 단계는 3 내지 5년 동안 지속된다. 퇴행 단계는 성장 단계와 휴지 단계 사이의 짧은 1 내지 2주의 전이 단계이다. 최종 휴지 단계는 모든 성장이 중단되는 "휴지 단계"로 간주된다. 이 단계는 또한 탈모되고 새로운 모발이 성장하기 시작하기 전 약 3 내지 4개월 동안 비교적 짧게 지속된다. 탈모증이 시작되면, 모발의 연속적으로 더 많은 비율이 휴지 단계에 있고 이에 상응하여 활동적인 성장 단계는 더 짧다.

또한, 성모(terminal hair), 연모(vellus hair) 및 변형된 성모를 포함하는 다양한 유형의 모발이 존재한다. 성모는 모낭 뿌리가 피부 깊이 자리하는 거칠고 착색된 장모이다. 한편, 연모는 모근이 피부 표면에 위치하는 미세하고 얇은 비착색된 단모이다. 변형된 성모는 속눈썹 및 눈썹에서 관찰된다. 탈모증이 진행됨에 따라, 모발 자체가 성모에서 연모 유형으로 변화되는 전이가 일어난다. 따라서, 탈모증(대머리)은 또한 성모 부족을 포함한다.

탈모증에 대한 하나의 비약물 치료는 모발 이식이다. 모발을 함유하는 피부 플러그가 모발이 성장중인 두피 구역에서부터 대머리 구역으로 이식된다. 이 방법은 상당히 성공적일 수 있지만, 고가이고 시간 소모적이며 통증이 있다. 탈모증을 치료하는 다른 비약물 관련된 방법은 자외선 방사선, 마사지, 정신과 치료 및 운동 요법을 포함한다. 그러나, 이러한 방법 중 어느 것도 효과적인 것으로 일반적으로 받아들여지지 않았다. 심지어 혈관계 형성 수술 또는 침술과 같은 그러한 것은 사용되더라도 거의 효과를 나타내지 않았다.

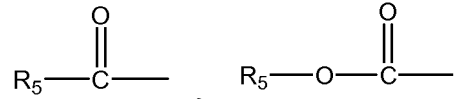
발명의 요약

포유동물 피부로의 국소 투여에 적합한 특수한 제형으로 흡수 촉진제와 함께, 유효량의 상술된 바와 같이 자유(free) 형태의 식 I로 표시된 사이클로펜탄 헵탄산, 2-사이클로알킬 또는 아릴알킬 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 흡수 촉진제를 국소 도포하는 조성물 및 방법이 본원에 개시된다:



상기 식에서, 점선은 시스 또는 트랜스 배열로 되어 있을 수 있는 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내고, A는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌 또는 알케닐렌 라디칼이고, 상기 라디칼은 하나 이상의 옥소 라디칼에 의해 중단될 수 있고 하나 이상의 하이드록시, 옥소, 알킬옥시 또는 알킬카복시 기로 치환될 수 있으며, 여기서

알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고; B는 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 라디칼, 또는 수소로 이루어지는 군으로부터 선택된 아릴 라디칼, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼이고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 및 황 원자로 이루어지는 군으로부터 선택되며; X는 $-N(R_1)_2$ 이고, 여기서



R_4 는 수소, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼,

로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 R_5 는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬 라디칼이고; Z는 =O이고; R_1 및 R_2 중 하나는 =O, $-OH$ 또는 $-O(CO)R_6$ 기이고, 나머지 하나는 $-OH$ 또는 $-O(CO)R_6$ 이거나, R_1 은 =O이고 R_2 는 H이며, 여기서 R_6 은 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 비고리형 탄화수소 기이거나, $-(CH_2)_mR_7$ 인데, 여기서 m은 0 또는 1 내지 10의 정수이고, R_7 은 3 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 라디칼, 또는 하이드로카빌 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이며, 포유동물 피부로의 국소 도포용으로 적합한 특수한 제형으로 흡수 촉진제와 관련하여, 상기 정의된 바와 같이 자유 형태 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0015] 한 구현예에서, 식 I로 표시된 사이클로펜탄 헵탄산, 2-사이클로알킬 또는 아릴알킬 화합물은 화합물 비마토프로스트이다.

[0016] 또 다른 구현예는 약 0.001 내지 1.5% w/w, 0.01 내지 1.0% w/w, 0.02 내지 1.0% w/w, 0.03 내지 약 1.0 % w/w, 0.03 내지 0.9% w/w, 0.04 내지 0.8% w/w, 0.05 내지 0.7% w/w, 0.06% 내지 0.6% w/w, 0.07% 내지 0.5% w/w, 0.08 내지 0.4% w/w, 0.09 내지 0.3% w/w, 0.03% 내지 5% w/w, 0.3% 내지 3% w/w, 1% 내지 3% w/w, 0.1% w/w, 0.15% w/w, 0.2% w/w, 0.3% w/w, 0.4% w/w, 0.5% w/w, 0.6% w/w, 0.7% w/w, 0.8% w/w, 0.9% w/w, 1.0 % w/w, 1.5% w/w, 2% w/w, 3% w/w, 3.5% w/w, 4% w/w, 5% w/w, 5.5% w/w, 6% w/w, 6.5% w/w, 7% w/w, 8% w/w, 9% w/w, 및 10% w/w의 농도에서 비마토프로스트를 포함하는 조성물을 포함한다. 바람직한 비마토프로스트 농도 범위는 약 2 내지 4% w/w, 보다 바람직하게는 약 2.5 내지 3.5% w/w이다. 이러한 바람직한 비마토프로스트 농도 범위는 조성물의 원하는 약리 효과와 임의의 원치않는 부작용 사이에서 놀랍게도 우수한 균형이 얻어지게 할 수 있다. 놀랍게도 종래에는 모발 성장을 자극하기 위한 비마토프로스트 조성물이 훨씬 더 낮은 비마토프로스트 농도를 가져야 하는 것으로 생각되었다; 이것은 놀랍게도 현재 그렇지 않은 것으로 확인되었다.

[0017] 하기 부형제가 또한 포함될 수 있다: 약 0.05 내지 1.0 % w/w 농도의 카보머; 약 0.01 내지 약 2.0 % w/w 농도의 염기; 약 10 내지 약 90 % w/w 농도의 에탄올; 약 1.0 내지 약 20 % w/w 농도의 글리세린; 약 1.0 내지 약 50 % w/w 농도의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w 농도의 폴리소르베이트 20; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w 농도의 폴리소르베이트 40; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w 농도의 폴리소르베이트 60; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w 농도의 폴리소르베이트 80; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w 농도의 PPG-5 세테쓰-20; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w 농도의 올레산; 약 0.1 내지 약 10 % w/w 농도의 이소스테아릴 이소스테아레이트; 약 0.1 내지 약 10 % w/w 농도의 이소프로필 미리스테이트; 약 1 내지 약 50 % w/w 농도의 디프로필렌 글리콜 디메틸 에테르; 약 1 내지 약 50 % w/w 농도의 디에틸렌 글리콜; 약 1 내지 약 50 % w/w 농도의 디프로필렌 글리콜; 약 0.1 내지 약 10 % w/w 농도의 카프릴/카프르; 약 0.1 내지 약 2.0 % w/w 농도의 벤질 알코올; 약 0.1 내지 약 10 % w/w 농도의 실리콘; 약 0.1 내지 20% w/w 농도의 PEG 40 피마자 오일; 약 0.1 내지 20% w/w 농도의 PEG 35 피마자 오일; 약 0.1 내지 10% w/w 농도의 올레일 알코올; 약 0.1 내지 10% w/w 농도의 글리세릴 모노올레이트; 및/또는 약 0 내지 약 90 % w/w 농도의 물.

[0018] 또 다른 구현예는 약 0.1 % w/w에서의 비마토프로스트; 약 0.10 % w/w에서의 카보머; 약 0.035 % w/w에서의 NaOH; 약 15.0 % w/w에서의 에탄올; 약 10.0 % w/w에서의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 및 약 74.8 % w/w에서의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0019] 또 다른 구현예는 약 0.1 % w/w에서의 비마토프로스트; 약 0.15 % w/w에서의 카보머; 약 0.22 % w/w에서의 트리 에틸아민 (TEA); 약 15.0 % w/w에서의 에탄올; 약 10.0 % w/w에서의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 약 4.0 % w/w에서의 폴리소르베이트 20; 및 약 70.5 % w/w에서의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0020] 또 다른 구현예는 약 0.1 % w/w에서의 비마토프로스트; 약 0.125 % w/w에서의 카보머; 약 0.18 % w/w에서의 TEA; 약 30.0 % w/w에서의 에탄올; 약 20.0 % w/w에서의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 및 약 49.59 % w/w

에서의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

- [0021] 또 다른 구현예는 약 0.1 % w/w에서의 비마토프로스트; 약 0.10 % w/w에서의 카보머; 약 0.15 % w/w에서의 TEA; 약 30.0 % w/w에서의 에탄올; 약 20 % w/w에서의 프로필렌 글리콜; 및 약 49.7 % w/w에서의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0022] 또 다른 구현예는 약 0.1 % w/w에서의 비마토프로스트; 약 0.20 % w/w에서의 카보머; 약 0.22 % w/w에서의 TEA; 약 60.0 % w/w에서의 에탄올; 약 5.0 % w/w에서의 글리세린; 및 약 34.48 % w/w에서의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0023] 또 다른 구현예는 약 0.1 % w/w에서의 비마토프로스트; 약 0.25 % w/w에서의 카보머; 약 0.38 % w/w에서의 TEA; 약 60.0 % w/w에서의 에탄올; 약 4.0 % w/w에서의 폴리소르베이트 20; 및 약 35.27 % w/w에서의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0024] 또 다른 구현예는 약 0.1 % w/w에서의 비마토프로스트; 약 0.25 % w/w에서의 카보머; 약 0.38 % w/w에서의 TEA; 약 50.0 % w/w에서의 에탄올; 약 10 % w/w에서의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 약 4.0 % w/w에서의 폴리소르베이트 20; 및 약 35.27 % w/w에서의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0025] 일부 구현예에서, 상기 조성물은 물, 약 1% w/w 내지 약 4% w/w, 바람직하게는 약 2 내지 4% w/w 및 가장 바람직하게는 2.5 내지 3.5% w/w 농도의 비마토프로스트, 및 하기한 것들로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함한다: 약 0.5% w/w 내지 약 1% w/w 농도의 세토스테아릴 알코올, 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 글리세릴 모노-올레이트, 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 올레일 알코올, 약 30% w/w 내지 약 75% w/w 농도의 에탄올, 약 10% w/w 내지 약 25% w/w 농도의 프로필렌 글리콜, 약 0.5% w/w 내지 약 2% w/w, 바람직하게는 약 1% w/w 농도의 벤질 알코올, 약 0.15% w/w 농도의 울트레즈 (Ultrez), 약 0.16% w/w 농도의 트롤아민, 및 약 0.5% w/w 내지 약 10% w/w, 바람직하게는 2% w/w 농도의 글리세롤.
- [0026] 일부 구현예에서, 상기 조성물은 물, 약 1 내지 5% w/w, 바람직하게는 약 2 내지 4% w/w, 보다 바람직하게는 약 2.5 내지 3.5% w/w, 가장 바람직하게는 3% w/w 농도의 비마토프로스트, 및 하기한 것들로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함한다: 약 1% w/w 내지 약 25% w/w, 바람직하게는 약 10% w/w 농도의 트랜스쿠톨 (transcutol), 약 1% w/w 내지 약 25% w/w 농도의 프로필렌 글리콜, 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 글리세롤 모노올레이트, 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 올레일 알코올, 약 30% w/w 내지 약 75% w/w 농도의 에탄올, 약 10% w/w 내지 약 25% w/w 농도의 프로필렌 글리콜, 약 0.5% w/w 내지 약 2% w/w, 바람직하게는 약 1% w/w 농도의 벤질 알코올, 약 0.15% w/w 내지 약 0.2% w/w 농도의 카보머 울트레즈, 약 0.16% w/w 농도의 트리에탄올아민, 및 약 0.5% w/w 내지 약 10% w/w, 바람직하게는 2% w/w 농도의 글리세린.
- [0027] 일부 구현예는 상기 단락에서 특정된 것들에 추가하여 하나 이상의 추가 성분을 또한 포함할 수 있는데, 상기 하나 이상의 성분은 약 1% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 2% w/w 농도의 리놀레산, 0.1% w/w 내지 약 0.5% w/w, 바람직하게는 0.2% w/w 농도의 나트륨 라우릴 설페이트, 및 0.1% w/w 내지 약 0.5% w/w, 바람직하게는 0.2% w/w 농도의 도쿠세이트 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0028] 일부 구현예에서, 상기 조성물은 물, 약 1 내지 5% w/w, 바람직하게는 약 2 내지 4% w/w, 보다 바람직하게는 약 2.5 내지 3.5% w/w, 가장 바람직하게는 3% w/w 농도의 비마토프로스트, 및 하기한 것들로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함한다: 약 1% w/w 내지 약 25% w/w, 바람직하게는 약 10% w/w 농도의 트랜스쿠톨, 약 1% w/w 내지 약 25% w/w 농도의 프로필렌 글리콜, 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 글리세롤 모노올레이트, 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 올레산, 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 리놀레산, 약 30% w/w 내지 약 75% w/w 농도의 에탄올, 약 10% w/w 내지 약 25% w/w 농도의 프로필렌 글리콜, 약 0.5% w/w 내지 약 2% w/w, 바람직하게는 약 1% w/w 농도의 벤질 알코올, 약 0.15% w/w 내지 약 0.2% w/w 농도의 카보머 울트레즈, 약 0.16% w/w 농도의 트리에탄올아민, 약 0.5% w/w 내지 약 10% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 글리세린, 약 0.5% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 테르피놀렌, 약 0.5% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 리모넨, 약 0.5% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 네롤, 약 0.5% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 시네올, 약 0.5% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 옥틸 살리실레이트, 약 0.5% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 DMSO, 약 0.01% w/w 내지 약 1% w/w, 바람직하게는 약

0.2% w/w 농도의 DDAB, 약 0.01% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 나트륨 타우로데옥시콜레이트, 약 0.01% w/w 내지 약 1% w/w, 바람직하게는 약 0.2% w/w 농도의 도쿠세이트 나트륨, 약 1% w/w 내지 약 30% w/w, 바람직하게는 약 25% w/w 농도의 크로다몰 MM, 약 1% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 약 2% w/w 농도의 폴리소르베이트 80, 약 40% w/w 내지 약 80% w/w, 바람직하게는 약 73.5% w/w 농도의 다우(Dow) ST-엘라스토머 10, 약 1% w/w 내지 약 20% w/w, 바람직하게는 약 8% w/w 농도의 다우 실키 왁스(Silky Wax) 10, 약 1% w/w 내지 약 20% w/w, 바람직하게는 약 8% w/w 농도의 이소프로필 미리스테이트.

[0029]

일부 구현예에서, 상기 조성물은 물; 예를 들면 약 0.3% w/w 내지 약 5% w/w, 바람직하게는 약 1 내지 5% w/w 또는 약 2 내지 4% w/w, 보다 바람직하게는 약 2.5 내지 3.5% w/w, 가장 바람직하게는 3% w/w 농도의 비마토프로스트; 및 하기한 것들로부터 선택된 하나 이상을 포함한다: 예를 들면 0% w/w 내지 약 89% w/w 농도의 에탄올; 예를 들면 0% w/w 내지 약 89% w/w 농도의 프로필렌 글리콜; 예를 들면 0% w/w 내지 약 89% w/w 농도의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 예를 들면 0% w/w 내지 약 89% w/w 농도의 벤질 알코올; 및 예를 들면 0% w/w 내지 약 10% w/w 농도의 하나 이상 지방산 및/또는 지방산 에스테르 부형제. 일부 구현예에서, 상기 지방산은 하나 이상의 C₈-C₂₈ 지방산을 포함할 수 있고, 이들은 포화, 단일불포화 또는 다중불포화일 수 있다. 일부 구현예에서, 포화 지방산은 스테아르산일 수 있다. 일부 구현예에서, 단일불포화 지방산은 올레산일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중불포화 지방산은 리놀레산일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산 에스테르는 하나 이상의 C₈-C₂₈ 지방산을 포함할 수 있고, 이들은 포화, 단일불포화, 또는 다중불포화일 수 있다. 일부 구현예에서, 포화 지방산 에스테르는 글리세릴 모노스테아레이트일 수 있다. 일부 구현예에서, 단일불포화 지방산 에스테르는 글리세릴 모노올레이트일 수 있다. 일부 구현예에서, 다중불포화 지방산 에스테르는 리놀레산의 에틸 에스테르일 수 있다.

[0030]

바람직한 조성물은 비마토프로스트, 올레일 알코올, 에탄올 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 비마토프로스트는 약 1 내지 5% w/w, 바람직하게는 약 2 내지 4% w/w, 보다 바람직하게는 약 2.5 내지 3.5% w/w, 가장 바람직하게는 3% w/w의 양으로 포함된다. 올레일 알코올은 약 1 내지 10% w/w의 양으로 포함된다. 에탄올은 약 50 내지 80% w/w의 양으로 포함된다. 프로필렌 글리콜은 15 내지 15% w/w의 양으로 포함된다.

[0031]

국소 도포에 의해 모발을 성장시키는 특히 바람직한 조성물의 예는, 약 0.3% w/w 내지 약 4% w/w의 양으로 함유되는 자유 형태의 비마토프로스트, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 지방산, 지방산 알코올 및 지방산 에스테르로부터 선택된 적어도 하나의 제1 화합물을 포함하고, 상기 조성물은 피부로의 국소 투여를 위해 제형화된다.

[0032]

일부 구현예에서, 상기 제1 화합물은 지방산이다. 지방산은 포화 또는 불포화일 수 있다. 일부 구현예에서, 지방산은 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 상기 제1 화합물은 지방산 에스테르이다. 지방산 에스테르는 포화 또는 불포화일 수 있다. 지방산 에스테르는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레이트, 및 리놀레산의 에틸 에스테르로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 적어도 두 개의 제1 화합물을 포함한다. 상기 조성물은 적어도 하나의 지방산과 적어도 하나의 지방산 에스테르의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 제1 화합물은 12 내지 24개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 상기 조성물은 에탄올, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 벤질 알코올로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 제2 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 상기 조성물은 테르펜, 차폐제, 표면 활성제, 설폭사이드, 고리형 에테르, 아미드, 아민, 및 디메틸아미노프로피온산 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 제3 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 테르펜은 테르피놀렌, 리모넨, 네롤, 및 시네올로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 차폐제는 실리콘, 미네랄 오일, 및 수불용성 폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 표면 활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 나트륨 도데실 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, DMSO, 및 도쿠세이트 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 디메틸아미노프로피온산 유도체는 2-디메틸아미노프로피온산 도데실 에스테르이다. 상기 조성물은 비마토프로스트를 약 1% w/w 내지 약 4% w/w의 양으로 포함할 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 조성물은 비마토프로스트를 약 2.5% w/w 내지 약 3.5% w/w의 양으로 포함할 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 조성물은 비마토프로스트를 약 3% w/w의 양으로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 용액, 겔, 연고, 포말(foam), 피막, 도찰제(liniment), 크림, 샴푸, 로션, 페이스트, 젤리, 스프레이 및 에어로졸로 이루어지는 군으로부터 선택된 한 형태이다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 피부로의 도포를 위한 도포기(applicator)와 함께 키트로 포장될 수 있다.

- [0033] 일부 바람직한 구현예에서, 모발 성장을 자극하는 방법은 환자의 피부에 앞서 설명된 임의의 구현예에 따른 유효량의 비마토프로스트 조성물을 투여하여 모발 성장을 증가시키는 것을 포함한다. 상기 조성물은 두피에 도포될 수 있다. 상기 조성물은 매일 적어도 1회 도포될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 원형 탈모증, 휴지기 탈모, 성장기 탈모, 반흔성 탈모증(cicatricial alopecia), 흉터 탈모증(scarring alopecia); 모간(hair shaft) 이상증, 결절성 열모증, 성장기 탈모 증후군, 발모벽, 건인 탈모증; 감염성 모발 장애, 두부 백선증, 지루성 피부염, 두피 모낭염, 및 안드로겐성 탈모증으로 이루어지는 군으로부터 선택된 병태의 치료를 위해 두피에 도포된다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 화학요법, 호르몬 불균형, 두피의 곰팡이 감염, 항응고제, 통풍, 우울증, 고혈압 및 심장 질환용 약물로 인한 탈모를 경험하는 환자의 두피 및 눈썹 중 하나 또는 둘 모두에 도포된다.
- [0034] 한 구현예에서, 모발 성장을 촉진하는 조성물은 적어도 하나의 흡수 촉진제; 및 약 1 내지 4% w/w의 양으로 함유되는 자유 형태의 비마토프로스트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 상기 조성물은 피부로의 국소 투여를 위해 제형화된다. 일부 구현예에서, 상기 흡수 촉진제는 알코올, 글리콜, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 에테르, 차폐제, 표면 활성제, 디메틸아미노프로피온산 유도체, 테르펜, 설포사이드, 고리형 에테르, 아미드 및 아민으로 이루어지는 군 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0035] 상술된 범위는 본 문서를 통하여 이 범위 중에 포함된 단일 값을 포함하도록 또한 의도되는 것으로 당연히 이해될 것이다. 예를 들면, 1 내지 50% 범위로 특정한 성분들을 포함하는 제형에 대해서, 5% 또는 49%의 비율이 개시되는 것으로 또한 의도된다.
- [0036] 상기 조성물은 하기 일반적 과정을 사용하여 제조하였다. 비수성 성분 (예를 들면 비마토프로스트, 에탄올, 글리콜)을 비이커에서 합치고, 용액이 투명해질 때까지 프로펠러형 오버헤드 혼합기를 사용하여 교반하였다. 상기 비수성 혼합물에 물을 첨가한 다음 증점제를 첨가하였다. 증점제를 분산시키자 마자, 염기를 첨가하여 폴리머를 중화시키고 상기 용액을 겔 형태의 다른 원하는 조성물로 증점시켰다. 예를 들면, 에탄올 및 비마토프로스트를 비이커에서 합치고 용액이 투명해질 때까지 프로펠러형 오버헤드 혼합기를 사용하여 교반하였다. 그 후, 이 혼합물을 비수성 성분에 첨가하여 비수성 혼합물을 형성시켰다. 개별 용기에서, 증점제를 물에 분산시켜서 수성 혼합물을 형성시키고, 그 후 이것을 비수성 혼합물에 첨가하였다. 비수성 및 수성 혼합물을 혼합시키자 마자, 염기를 첨가하여 폴리머를 중화시키고 용액을 겔로 증점시켰다.
- [0037] 더욱 또 다른 구현예에서, 국소 도포에 의해 모발을 성장시키는 조성물은,
- [0038] 올레일 알코올을 포함하는 적어도 하나의 흡수 촉진제; 및
- [0039] 자유 형태의 비마토프로스트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며;
- [0040] 상기 조성물은 피부로의 국소 투여를 위해 제형화된다.
- [0041] 일부 구현예에서, 상기 조성물은 약 0.3 중량% 내지 약 10 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 5% w/w 또는 약 2 내지 4% w/w, 보다 바람직하게는 약 2.5 내지 3.5% w/w, 가장 바람직하게는 3% w/w의 비마토프로스트를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 약 1 중량%의 비마토프로스트를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 약 3 중량%의 비마토프로스트를 포함한다. 상기 조성물은 약 3 중량%의 비마토프로스트, 약 5 중량%의 올레일 알코올, 약 66 중량%의 에탄올, 및 약 22 중량%의 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 상기 조성물은 용액, 겔, 연고, 포말, 피막, 도찰제, 크림, 샴푸, 로션, 페이스트, 젤리, 스프레이 및 에어로졸로 이루어지는 군으로부터 선택된 한 형태로 되어 있을 수 있다. 상기 조성물은 피부로의 도포를 위한 도포기(applicator)와 함께 키트로 포장될 수 있다.
- [0042] 또 다른 구현예에서, 모발 성장을 자극하는 방법은 환자의 피부에 본원에 기재된 유효량의 비마토프로스트 조성물을 투여하여 모발 성장을 증가시키는 것을 포함한다.
- [0043] 일부 구현예에서, 상기 조성물은 두피로 도포된다. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 적어도 일일 1회 도포된다. 상기 조성물은 원형 탈모증, 휴지기 탈모, 성장기 탈모, 반흔성 탈모증, 흉터 탈모증; 모간 이상증, 결절성 열모증, 성장기 탈모 증후군, 발모벽, 건인 탈모증; 감염성 모발 장애, 두부 백선증, 지루성 피부염, 두피 모낭염, 및 안드로겐성 탈모증으로 이루어지는 군으로부터 선택된 병태의 치료를 위해 두피에 도포될 수 있다. 상기 조성물은 화학요법, 호르몬 불균형, 두피의 곰팡이 감염, 항응고제, 통풍, 우울증, 고혈압 및 심장 질환용 약물로 인한 탈모를 경험하는 환자의 두피 및 눈썹 중 하나 또는 둘 모두에 도포될 수 있다.
- [0044] 일부 구현예에서, 비마토프로스트의 국소 투여에 적합한 제형은 하기 표에 열거된 하기 성분 중 하나 이상을 포

함할 수 있다:

성분(% w/w)	기능	비마토프로스트 용액 1	비마토프로스트 용액 2
비마토프로스트	활성	0.3-6%	0.3-6%
올레일 알코올	흡수 촉진제	0	0.1-10%
에탄올		40-80%	40-80%
프로필렌 글리콜		10-30%	10-30%
증점제 카보폴 또는 다른 증점제 (세피네오, 셀룰로오스, 등)	증점제	0-6%	0-6%
트리에탄올아민 또는 적합하다면 다른 중화제	중화제	QSAD	QSAD
정제수	비히클	QS 100%	QS 100%

[0045]

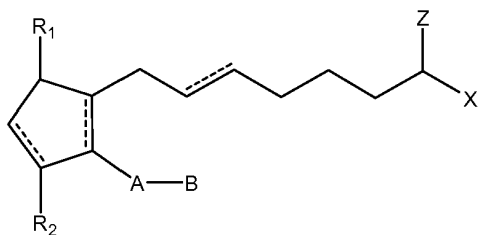
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046]

비마토프로스트는 모발 성장을 자극하기 위해 피부로의 국소 전달로 의도된 적절한 가용성의 화합물이다. 모발 성장은 비제한적으로 연모의 성모로서의 성장으로의 전환을 자극하는 것뿐 아니라, 성모의 성장 속도를 증가시키는 것을 포함한다. 본원에 개시된 구현예는 흡수 촉진제와 함께 비마토프로스트 및 유사 화합물의 제형을 제공한다. 이러한 흡수 촉진제는 피부 내 그 작용 위치에서 활성 성분 흡수 및/또는 유지를 촉진한다. 본원에 개시된 제형은 자가 보존되거나, 항미생물제, 예컨대 벤질 알코올을 함유할 수 있다.

[0047]

본원에 개시된 구현예에 따르면, 활성 성분은 하기 식으로 표시된다:



[0048]

[0049]

상기 활성 성분은 흡수 촉진제를 포함하는 특수한 제형으로 제공된다. 본원에 개시된 구현예의 실시예 유용한 대표 화합물의 일부 예는 하기 표 1에 기재된 화합물을 포함한다:

[0050]

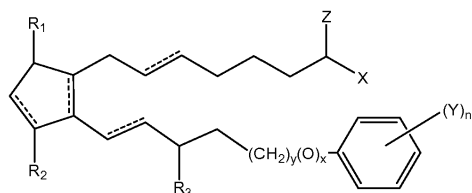
표 1: 대표 화합물

사이클로펜탄 헵텐아미드-5-시스-2-(3 α -하이드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5- 디하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α] 사이클로펜탄 N,N-디메틸헵텐아미드-5-시스-2-(3 α - 하이드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
사이클로펜탄 헵테닐아미드-5-시스-2-(3 α -하이드록시-4-메타-클로로페녹시-1- 트랜스-펜테-에닐)-3,5-디하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
사이클로펜탄 헵테닐아미드-5-시스-2-(3 α -하이드록시-4- 트리플루오로메틸페녹시-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
사이클로펜탄 N-이소프로필 헵텐아미드-5-시스-2-(3 α -하이드록시-5-페닐-1- 트랜스-펜테닐)-3,5-디하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
사이클로펜탄 N-에틸 헵텐아미드-5-시스-2-(3 α -하이드록시-5-페닐-1-트랜스- 펜테닐)-3,5-디하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
사이클로펜탄 N-메틸 헵텐아미드-5-시스-2-(3 α -하이드록시-5-페닐-1-트랜스- 펜테닐)-3,5-디하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]
사이클로펜탄 헵텐아미드-5-시스-2-(3 α -하이드록시-4-메타-클로로페녹시-1- 트랜스-부테닐)-3,5-디하이드록시, [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]

[0051]

[0052]

한 구현예에서, 상기 화합물은 하기 식 II로 표시된 사이클로펜탄 헵탄산, 2-(페닐 알킬 또는 페닐옥시알킬)또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다:



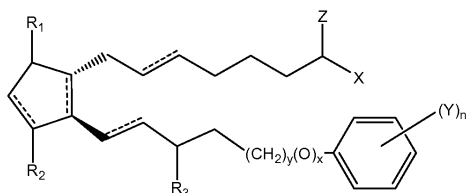
[0053]

[0054]

상기 식에서, y는 0 또는 1이고, x는 0 또는 1이고 x 및 y는 둘 다 1이 아니고, Y는 알킬, 할로, 예를 들면 플루오로, 클로로 등, 니트로, 아미노, 티올, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬카복시, 할로 치환된 알킬 (여기서 상기 알킬 라디칼은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다) 등으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, n은 0 또는 1 내지 3의 정수이고 R₃은 =O, -OH 또는 -O(CO)R₆이고, 여기서 R₆은 이상에서 정의된 바와 같다.

[0055]

또 다른 구현예에서, 상기 화합물은 하기 식 III의 화합물이다:



[0056]

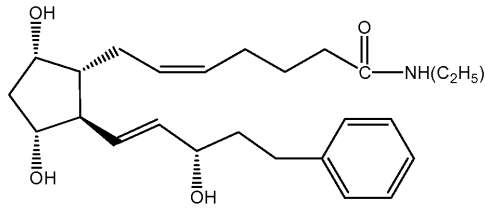
[0057]

상기 식에서, 빗금 선(hatched line)은 α 배열을 나타내고, 채워진 삼각형은 β 배열을 나타내는데 사용된다. 또 다른 구현예에서, y는 1이고 x는 0이고 R₁, R₂ 및 R₃은 하이드록시이다.

[0058]

하나의 예시적인 활성 화합물은, 비마토프로스트로 또한 공지되고 미국 캘리포니아 알레르간, 인크.(Allergan,

Inc.)에 의해 명칭 루미간(LUMIGAN)[®]으로 판매된 사이클로펜탄 N-에틸 헵탐아미드-5-시스-2-(3a-하이드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디하이드록시, [1_a, 2_B, 3_a, 5_a]이다. 이 화합물은 하기 구조를 갖는다:



[0059]

[0060]

상기 화합물의 합성은, 그 전문이 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5,607,978에 개시되었다.

[0061]

상기 화합물은 일반적으로 조성물의 약 1×10^{-7} 내지 약 50% w/w, 한 구현예에서는 조성물의 약 0.001 내지 약 50% w/w 및 또 다른 구현예에서는 조성물의 약 0.1 내지 약 30% w/w의 범위일 것이다. 일부 구현예에서, 활성 화합물의 바람직한 범위는 약 0.03% w/w 내지 약 5%, 보다 바람직하게는 약 0.3% w/w 내지 약 3% w/w, 및 훨씬 보다 바람직하게는 약 1% w/w 내지 약 3% w/w일 수 있다. 약 0.3% w/w, 0.5% w/w, 1% w/w, 1.5% w/w, 2% w/w, 3% w/w, 3.5% w/w, 4% w/w, 5% w/w, 5.5% w/w, 6% w/w, 6.5% w/w, 7% w/w, 8% w/w, 9% w/w, 10% w/w; 10 내지 50% w/w; 약 20 내지 50% w/w; 약 30 내지 40% w/w, 및 약 35% 내 범위 및 퍼센트가 또한 포함된다.

[0062]

본원에 개시된 약제학적 제형은 하나 이상의 흡수 촉진제를 포함할 수 있다. 상기 표현 "흡수 촉진제"는, 활성 성분의 그 작용 위치로의 이동 또는 전달을 촉진하고/하거나, 그 작용 위치에서 활성 성분을 유지하는 임의의 제제를 포함한다. 적합한 흡수 촉진제 부류의 비제한적인 예는 알코올, 글리콜, 지방산, 에테르, 에스테르, 차폐제 및 표면 활성제를 포함한다. 이러한 부류의 대표예 및 비제한적인 예가 하기 제시되어 있다. 하나 이상 흡수 촉진제 또는 그 부류가 본원에 개시된 다양한 구현예에서 조합될 수 있음이 당연히 이해될 것이다.

[0063]

한 구현예에서, 전체 내용이 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 5,789,244에 기재된 바와 같이, 알코올은 비제한적으로 지방족 및 방향족 알코올, 예컨대 에탄올, 프로판올, n-프로판올, 이소프로판올, 부틸 알코올, 옥탄올, 벤질 알코올 및 세틸 알코올을 포함한다. 지방산 알코올은, 예를 들면 포화 및 불포화 지방산 알코올, 예컨대 C₈-C₂₈ 사슬 길이를 갖는 것들, 스테아릴 알코올, 올레일 알코올, 팔미틸 알코올, 및 이들의 조합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 올레일 알코올은 약 0.5% w/w 내지 약 50% w/w, 바람직하게는 약 1% w/w 내지 약 10% w/w, 및 훨씬 보다 바람직하게는 약 3% w/w 내지 약 6% w/w의 범위에서 사용될 수 있다. 1% w/w, 1.5% w/w, 2% w/w, 3% w/w, 3.5% w/w, 4% w/w, 5% w/w, 5.5% w/w, 6% w/w, 7% w/w, 8% w/w, 9% w/w, 및 10% w/w의 비율이 또한 고찰된다. 가장 바람직하게는, 올레일 알코올은 약 5% w/w로 존재할 수 있다.

[0064]

글리콜은 비제한적으로 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예컨대 약 300-8000 달톤의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜), 글리콜 유도체, 및 다른 저분자량 글리콜, 예컨대 글리세롤 및 티오글리세롤을 포함한다.

[0065]

지방산, 에스테르 및 에테르는 비제한적으로 포화, 단일불포화, 및 다중불포화 C₈-C₂₈ 지방산 및 지방산 에스테르, 예컨대 C₄-C₂₀ 포화 모노카복실산 및 디카복실산, 직쇄형 지방산, 스테아르산, 올레산, 리놀레산, 팔미트올레산, 옥탄산 및 데칸산, 메틸 라우레이트, 에틸 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리세롤 디라우레이트, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 리놀레산의 에틸 에스테르, 이소프로필 n-데카노에이트, 옥틸도데실 미리스테이트, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 크로다몰 MM, 이소프로필 미리스테이트, 및 C₂-C₄ 알칸 디올 또는 트리올이 하나 또는 두 개의 지방산 에테르 치환기로 치환되는 화합물을 포함한다.

[0066]

차폐제(occlusive agent)는 비제한적으로 실리콘 (예컨대 다우 ST-엘라스토머 10, 다우 실키 왁스 10), 미네랄 오일 및 글리즈(grease), 장쇄 산, 동물성 지방 및 글리즈, 식물성 지방 및 글리즈, 수불용성 폴리머, 파라핀, 파라핀 오일, 액체 파라핀, 바셀린(petrolatum), 액체 바셀린, 백색 바셀린, 황색 바셀린, 미세결정성 왁스 및 세레신을 포함한다.

[0067]

표면 활성제는 비제한적으로 비이온성, 음이온성 및 양이온성 제제, 및 이들의 조합체, 예컨대 폴리소르베이트 20, 40, 60 및 80, 트윈(TWEEN)[®] (20, 40, 60, 80) 및 임의로 상응하는 스펜(SPAN) 시리즈 (20, 40, 60, 80),

폴록사머(POLOXAMER)[®] (231, 182, 184), 나트륨 도데실 설페이트(SDS), 매크로콜 15 하이드록시스테아레이트, 폴리비닐 카프로락탐 - 폴리비닐 아세테이트 - 폴리에틸렌 글리콜 그래프트 코폴리머, 레시틴, 리소레시틴, 노닐페녹시폴리옥시에틸렌, 리소포스파티딜콜린, 폴리에틸렌글리콜 400, 폴리옥시에틸렌 에테르, 폴리글리콜 에테르 계면활성제, 나트륨 라우레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 도쿠세이트 나트륨, 및 벤즈알코늄 클로라이드를 포함한다.

[0068] 유용할 수 있는 다른 흡수 촉진제는 디메틸아미노프로피온산 유도체, 예컨대 2-디메틸아미노프로피온산 도데실 에스테르(DDAIP); 테르펜, 예컨대 테르피놀렌, 리모넨, 네올, 시네올; 설폭사이드, 예컨대 DMSO; 고리형 에테르; 아미드 및 아민, 예컨대 디데실디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), 나트륨 타우로데옥시콜레이트, 트리에틸아민; 옥틸 살리실레이트, 및 이들의 조합체를 포함한다.

[0069] 추가의 흡수 촉진제는 국소 약물 전달 분야의 당업자에게 공지되어 있을 것이고/이거나, 관련된 문서 및 문헌에 기재되어 있다.

[0070] 본원에 개시된 구현에는 점도 증가용 제제를 또한 포함할 수 있다. 적절한 제제는 비제한적으로 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 아크릴아미드/나트륨 아크릴로일디메틸타우레이트 코폴리머, 폴리아크릴산, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 히아루론산 및 콘드로이틴 설페이트를 포함할 수 있다.

[0071] 본원에 개시된 특정 구현에는 보존제, 예컨대 비제한적으로 페녹시에탄올, 벤질 알코올, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 메틸-, 프로필-, 또는 부틸-파라하이드록시벤조산, 페닐머큐르산 염, 예컨대 비제한적으로 니트레이트, 클로라이드, 아세테이트, 및 보레이트 및 베타인을 포함한다.

[0072] 이상에서 확인된 것들에 추가하여 다양한 다른 첨가제가 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 이들은 비제한적으로 향산화제, 아스트린젠트, 향료, 연화제, 안료, 염료, 습윤제, 추진제 및 자외선차단제 뿐만 아니라, 존재함으로써 미용학적으로, 의학적으로 또는 다른 측면에서 바람직할 수 있는 다른 물질 부류를 포함한다. 상기 조성물 및 제형은 또한 미녹시딜 및 프로페시아와 함께 섭취될 수 있다.

[0073] 조성물은, 활성 성분의 활성이 치료 사이에서 더욱 긴 기간 동안 지속될 수 있도록 "서방형" 제형으로 또한 제형화될 수 있다.

[0074] 본원에 개시된 특수한 구현에는 이상에서 논의된 성분의 각각을 포함할 수 있지만, 다른 특수한 구현에는 다양하게 조합된 이러한 성분 중 하나 이상을 "실질적으로 함유하지 않도록" 요구될 수 있다. 본원에 사용된 "실질적으로 함유하지 않는"은, 성분이 제형에 첨가되지 않고 약 1% w/w 초과 의 임의 양으로 존재할 수 없음을 의미한다.

[0075] 앞선 단락의 명확한 제외 범위를 제한하지 않았지만, 본원에 개시된 특수한 구현에는 비마토프로스트, 카보머, NaOH, TEA, 에탄올, 글리세린, 디에틸렌 글리콜, 모노에틸 에테르, 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, PPG-5 세테쓰-20, 올레산, 이소스테아릴 이소스테아레이트, 이소프로필 미리스테이트, 디프로필렌 글리콜 디메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 트리글리세라이드, 카프릴/카프르, 벤질 알코올, 실리콘 및 물 중 하나 이상을 실질적으로 함유하지 않을 수 있다.

[0076] 본원에 기재된 제형의 모든 성분은 피부학적으로 허용가능한 양으로 포함될 것이다. 본원에 사용된 "피부학적으로 허용가능한"은, 상기 조성물 또는 그 성분이 과도한 독성, 부적합성, 불안정성, 알레르기 반응 등이 없이 인간 피부와 접촉되어 사용하는데 적합함을 의미한다. 활성제 및 부형제에 적용된 본원에 사용된 용어 "약"은, 생체동등한(bioequivalent) 것으로 간주되는 농도에서의 변화를 지칭한다.

[0077] 본원에 개시된 구현에는 포유동물 중, 예컨대 인간 및 동물 둘 모두에서 적용이 확인된다. 인간에서, 본원에 개시된 구현예의 화합물은 비제한적으로 두피, 안면, 수염, 머리, 음부(pubic area), 윗 입술, 눈썹 및 눈꺼풀에 도포될 수 있다. 본 발명의 조성물은 비제한적으로 원형 탈모증, 휴지기 탈모, 성장기 탈모, 반흔성 탈모증(cicatricial alopecia), 흉터 탈모증(scarring alopecia); 결절성 열모증, 성장기 탈모 증후군, 발모벽 및 건인 탈모증과 같은 모간 이상; 두부 백선증, 지루성 피부염, 및 두피 모낭염과 같은 감염성 모발 장애; 유전 장애, 예컨대 안드로겐성 탈모증을 포함하는 다양한 탈모 장애, 및 화학요법, 호르몬 불균형(예를 들면, 갑상선 병태, 예컨대 갑상선기능 저하증 및 갑상선기능 항진증, 임신, 출산, 임신 조절용 알약의 중단, 및 생리 주기에서의 변화), 두피의 곰팡이 감염, 예컨대 버짐, 탈모를 일으키는 약물, 예컨대 항응고제, 통풍, 우울증, 고혈압 및 심장 질환용 약물로 인한 탈모를 겪는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 제형은 다른 질환, 예

컨대 당뇨, 루푸스, 및 영양 부족, 예컨대 수술, 병 및 고열로 인한 정신 및 신체적 스트레스와 관련된 탈모를 치료하는데 사용될 수 있다. 환경적 요인 및 모발 처리 (염색, 착색 및 표백)에 사용된 화학물질.

[0078] 가죽용으로 사육된 동물, 예를 들면 밍크에서, 상기 제형은 상업적인 이유로 전체 가죽을 개선시키도록 몸체 전체 표면 위로 도포될 수 있다. 상기 방법은 동물에서 미용학적인 이유로, 예를 들면, 옴 또는 일정 정도의 탈모를 일으키는 다른 질환 때문에 탈모 부분(bald patch)을 갖는 개 및 고양이의 피부에 도포될 수 있다.

[0079] 본 발명의 조성물 및 방법은 탈모를 앓는 환자에게, 또는 신체 임의 부분에서 모발 성장을 간편하게 증가시키기를 원하는 건강한 환자에서 도포될 수 있다.

[0080] 본원에 개시된 조성물은 국소 투여를 위해 제형화된다. 본원에 사용된 용어 "국소 투여"는, 본원에 기재된 제형을 외부 피부 또는 모발에 도포하는 것을 포함한다. 도포는 일반적으로 원하는 모발 성장 구역에서 또는 이 구역 가까이에서 일어날 것이다.

[0081] 따라서, 적합한 제형 또는 조성물 유형은 비제한적으로 용액, 젤, 연고, 포말, 피막, 도찰제, 크림, 샴푸, 로션, 페이스트, 젤리, 스프레이 및 에어로졸을 포함한다. 그러한 제형 유형은 치료할 신체 부분 및 상황에 따라 붕대, 패치, 도포기로, 또는 함침된 드레싱의 사용을 통하여 도포될 수 있다.

[0082] 전형적으로, 본원에 기재된 제형은 지속된 시간 기간 동안 치료할 신체 부분에 반복적으로 도포될 것이다. 특수한 구현예에서, 본원에 개시된 제형은 적어도 1일, 적어도 1주, 적어도 1달, 적어도 1년의 치료 기간 동안, 또는 치료가 실시되었거나 실시되고 치료에 의해 원하는 결과가 유지될 때까지, 매일 1회 이상의 도포, 매주 1회 이상의 도포, 매달 1회 이상의 도포, 또는 매년 1회 이상의 도포를 포함할 수 있다.

[0083] 본원에 기재된 제형은 안전하며 유효한 양으로 투여될 것이다. 본원에 사용된 "안전하며 유효한 양"은, 조성물이 임의적인 의학적 처리와 함께 합리적인 이익/위험 비에서 원하는 모발 성장 자극 효과를 제공하기에 충분한 양을 포함한다. 정상적인 의학적 판단의 범위 내에서, 사용된 활성 성분의 양은 치료할 특수한 병태, 병태의 심각성, 병태의 원인, 치료의 지속시간, 사용된 특정 활성 성분, 그 농도, 사용된 특정 비히클, 환자의 일반적 건강, 다양한 투여 효과에 대한 환자의 내약성, 환자에게 투여될 다른 약물, 및 환자 또는 수행하는 의사의 특정 지식 및 경험 내 유사 인자에 따라 가변될 수 있다.

[0084] 매일 투여에 대해, 적합한 용량은 비제한적으로 하루 약 0.1 ng 내지 약 100 mg, 약 1 ng 내지 약 10 mg, 또는 또 다른 구현예에서는 하루 약 10 ng 내지 약 1 mg을 포함할 수 있다.

[0085] 그 적합한 농도 범위 및 기능을 갖는 일부 성분의 비제한적인 예는 하기 표 1A 및 B에 제시되어 있다. 비제한적인 제형 또는 조성물의 구체적인 예는 표 2에 제시되어 있다.

[0086]

표 1A: 기능 및 농도 범위를 갖는 예시 성분

성분	기능	조성 (% w/w)
비마토프로스트	활성	0.03 — 1.0
카보머	증점제	0.05 — 1.0
염기	중화제	0.01 — 2.0
에탄올	흡수 촉진제	10 - 90
글리세린		1.0 — 20
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르		1.0 - 50
프로필렌 글리콜		1- 50
폴리소르베이트 20		0.1 — 5.0
폴리소르베이트 40		0.1 — 5.0
폴리소르베이트 60		0.1— 5.0
폴리소르베이트 80		0.1 — 5.0
PPG-5 세테쓰-20		0.1— 5.0
올레산		0.1 — 5.0
이소스테아릴		0.1 - 10
이소스테아레이트		0.1 - 10
이소프로필 미리스테이트		
디프로필렌 글리콜 디메틸 에테르		
디에틸렌 글리콜		
디프로필렌 글리콜		1-50
카프릴/카프르산		0.1-10
트리글리세라이드		
벤질 알코올	보존제	0.1 — 2.0
실리콘	차폐제	0.1 - 10
물	비히클	0 - 90

[0087]

[0088]

표 1B: 기능 및 농도 범위를 갖는 예시 성분

성분	기능	조성 (% w/w)
비마토프로스트	활성	0.03 — 1.0
카보머	증점제	0.05 — 1.0
염기	중화제	0.01 — 2.0
에탄올	흡수 촉진제	10 - 90
글리세린		1.0 — 20
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르		1.0 - 50
프로필렌 글리콜		1- 50
폴리소르베이트 20		0.1 — 5.0
폴리소르베이트 40		0.1 — 5.0
폴리소르베이트 60		0.1 — 5.0
폴리소르베이트 80		0.1 — 5.0
PPG-5 세테쓰-20		0.1— 5.0
올레산		0.1 — 5.0
이소스테아릴		0.1 - 10
이소스테아레이트		0.1 - 10
이소프로필 미리스테이트		
디프로필렌 글리콜 디메틸 에테르		1-50
디에틸렌 글리콜		1-50
디프로필렌 글리콜		1-50
카프릴/카프르산 트리글리세라이드		0.1-10
올레일 알코올		0.1-10
벤질 알코올	보존제	0.1 — 2.0
실리콘	차폐제	0.1 - 10
물	비히클	0 - 90

[0089]

[0090]

표 2: 예시 성분

성분	기능	조성 (% w/w)						
비마토프로스트	활성	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
카보머	증점제	0.10	0.15	0.125	0.10	0.20	0.25	0.25
NaOH (s)	중화제	0.035						
TEA	중화제		0.22	0.18	0.15	0.22	0.38	0.38
에탄올	흡수 촉진제	15.0	15.0	30.0	30.0	60.0	60.0	50.0
글리세린						5.0		
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르		10.0	10.0	20.0				10
프로필렌 글리콜					20			
폴리소르베이트 20			4.0				4.0	4.0
물		74.8	70.5	49.595	49.7	34.48	35.27	35.27

[0091]

[0092]

[0093]

실시예 1: 비마토프로스트 두피 모발 성장 겔 조성물의 제조

혼합을 위해 설치된 적합한 배지 병(media jar) 내로 에틸 알코올을 칭량하고, 그 후 비마토프로스트를 에틸 알코올에 첨가하고 비마토프로스트가 용해될 때까지 중간 속도에서 교반한다. 개별 혼합 탱크 내로 글리세린, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 및 프로필렌 글리콜을 첨가하고, 용매가 분산될 때까지 혼합시킨다. 그 후, 에틸 알코올/비마토프로스트 용액을 비수성 용액 내로 첨가하고, 성분들이 균일하게 혼합될 때까지 혼합시킨다 (약 5분의 혼합). 상기 혼합물에, 물에 이미 분산시킨 카보머 증점제를 첨가하고 잘 분산될 때까지 혼합시키고, 일단 분산되면 염기를 첨가하여 상기 용액을 겔로 증점시킨다. 상기 방법에 따라 제조된 대표적인 제형이 하기 표 3에 기재되어 있다.

표 3. 비마토프로스트 두피 모발 성장 국소 겔 제형

성분(% w/w)	비마토프로스트 0.03% (프로필렌 글리콜) 용액	비마토프로스트 0.1% (프로필렌 글리콜) 용액	비마토프로스트 0.3% (프로필렌 글리콜) 용액	비마토프로스트 0.2% (프로필렌 글리콜) 용액
비마토프로스트	0.03	0.1	0.3	0.2
프로필렌 글리콜	10.0	10.0	10.0	10.0
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	10.0	10.0	10.0	10.0
에틸 알코올	30.0	30.0	30.0	30.0
글리세린	2.0	2.0	2.0	2.0
카보머 (울트레즈 10)	0.15	0.15	0.15	0.15
트리에탄올아민	0.16	0.16	0.16	0.16
정제수	47.66	47.59	47.39	47.49

실시에 2: 생체내 치료

표 3에서와 같은 비마토프로스트 겔 제형이 투여되는 두피 및 눈썹 상에서 모발의 출현을 체계적으로 평가하기 위해 연구를 시작한다. 본 연구는 10명의 대상체, 5명의 남성, 5명의 여성, 평균 연령 70세 (50 내지 94세의 범위)를 포함한다. 각각의 대상체를, 표 3의 0.3% w/w 비마토프로스트 제형으로 비마토프로스트를 국소 도포하여 매일 치료한다.

본 연구는, 3개월 초과 동안 비마토프로스트를 투여한 대상체로 제한된다. 대조군과 연구 관찰(study eye) 사이에서 모발 또는 눈썹 성장 파라미터를 평가하기 전에 0.3% w/w 비마토프로스트 겔 제형으로의 평균 노출 지속시간은 129일 (90 내지 254일 범위)이다. 슬릿 램프 생체현미경에서 고배율 아래에서 관찰을 실시한다. 대조와 치료 구역 사이에서의 차이를 슬릿 램프 생체현미경과 함께 사용하도록 특수하게 개조된 카메라를 사용하여 문서화한다.

관찰 결과가 하기와 같을 것이다:

모발 및 눈썹의 길이: 두 그룹에서 증가된 길이의 모발이 규칙적으로 관찰된다. 길이에서의 차는 대략 10%에서 최대 30%까지 가변된다.

모발 및 눈썹의 수: 증가된 수의 모발이 각 환자의 두피 및 눈썹 상에서 관찰된다. 모발 및 눈썹 수에서의 차는 대략 5%에서 최대 30%까지 가변된다. 통계적으로 유의미하거나 또는 그렇지 않든지 간에, 흡수 촉진제와 함께 비마토프로스트는 흡수 촉진제 없는 비마토프로스트보다 양호하고/하거나 신속한 결과를 제공할 것이다.

전술된 관찰로부터 0.03% w/w 비마토프로스트 조성물이 피부로 흡수되어 모발을 성장시킬 것임이 입증될 것이다.

실시에 3: 국소 크림.

국소용의 0.2% w/w 비마토프로스트 크림을 하기와 같이 제조한다: 테가시드 및 스피마세티를 70 내지 80℃의 온도에서 함께 용융시킨다. 75 내지 80℃의 온도를 유지하면서, 메틸파라벤을 약 500 gm의 물에 용해시키고 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 80, 비마토프로스트 및 흡수 촉진제를 차례로 첨가한다. 계속 교반하면서, 상기 메틸파라벤 혼합물을 상기 테가시드 및 스피마세티 용융물에 천천히 첨가한다. 온도가 40 내지 45℃로 떨어질 때까지 추가로 교반하면서 적어도 30분 동안 첨가를 계속한다. 최종적으로, 최종 중량이 1000 gm이 되도록 충분한 물을 첨가하고, 냉각되고 응결될 때까지 균일성을 유지하도록 상기 조제물을 교반한다.

[0105]

실시예 4: 국소 크림.

[0106]

0.1% w/w 비마토프로스트 국소 크림을 하기와 같이 제조한다: 테가시드 및 스퍼마세티를 70 내지 80℃의 온도에서 함께 용융시킨다. 75 내지 80℃의 온도를 유지하면서, 메틸파라벤을 물에 용해시키고, 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 80, 비마토프로스트 및 흡수 촉진제를 차례로 첨가한다. 계속 교반하면서, 상기 메틸파라벤 혼합물을 상기 테가시드 및 스퍼마세티 용융물에 천천히 첨가한다. 온도가 40 내지 45℃로 떨어질 때까지 추가로 교반하면서 적어도 30분 동안 첨가를 계속한다. 최종적으로, 최종 중량이 1000 gm이 되도록 충분한 물을 첨가하고, 냉각되고 응결될 때까지 균일성을 유지하도록 상기 조제물을 교반한다.

[0107]

실시예 5: 국소 연고.

[0108]

2.0% w/w 비마토프로스트를 함유하는 연고를 하기와 같이 제조한다:

[0109]

백색 바셀린 및 양털 지방을 용융시키고 변형(strain)시키고 액체 바셀린을 여기에 첨가한다. 비마토프로스트, 흡수 촉진제, 산화아연 및 칼라민을 남아있는 액체 바셀린에 첨가하고, 분말이 미세하게 분할되고 균일하게 분산될 때까지 혼합물을 분쇄시킨다. 상기 혼합물을 백색 바셀린 내로 교반시키고, 용융시키고, 연고가 응결될 때까지 교반하면서 냉각시킨다. 다른 변형예에서, 제형이 산화아연 또는 칼라민을 실질적으로 함유하지 않도록 산화아연 및/또는 칼라민을 생략할 수 있다.

[0110]

실시예 6: 연고.

[0111]

활성 화합물을 라이트 액체 바셀린에 첨가함으로써 5% w/w 비마토프로스트 및 흡수 촉진제를 함유하는 연고를 제조한다. 백색 바셀린을 양털 지방과 함께 용융시키고, 변형시키고, 온도를 45 내지 50℃로 조정한다. 액체 바셀린 슬러리를 첨가하고, 응결될 때까지 연고를 교반한다. 연고를 30 gm 튜브로 포장할 수 있다.

[0112]

실시예 7: 스프레이 제형.

[0113]

0.03%, w/w 비마토프로스트 및 흡수 촉진제를 함유하는 수성 스프레이 제형을 하기와 같이 제조한다. 비마토프로스트 및 흡수 촉진제를 물에 용해시키고, 생성되는 용액을 여과로 멸균시킨다. 상기 용액을, 머리부의 꼭대기에 도포용 스프레이 노즐을 갖는 멸균 용기 내로 무균 상태로 충전시킨다. 상기 제형이 하기 표 4A에 제시되어 있다. 대안적인 제형이 또한 표 4B에 열거되어 있다.

[0114]

표 4A. 실시예 7의 비마토프로스트 스프레이 제형

성분(% w/w)	스프레이 제형 (w/w%)
비마토프로스트	0.03
프로필렌 글리콜	5
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5
에틸 알코올	15
라이트 미네랄 오일	--
세테아레스 12	--
글리세린	1
카보머 (울트레즈 10)	--
트리에탄올아민	--
정제수	24
수소화불화탄소, 탄화수소 추진제, CO ₂ , 또는 질소	49.97

[0115]

[0116] 표 4B. 대안적인 비마토프로스트 스프레이 제형

성분(% w/w)	스프레이 제형 (w/w%)
비마토프로스트	0.03
프로필렌 글리콜	5
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5
에틸 알코올	15
글리세린	1
PVP 또는 셀룰로오스	0.1-1%
정제수	24
수소화불화탄소, 탄화수소 추진제, CO ₂ , 또는 질소	49.97

[0117]

[0118]

실시예 8: 로션.

[0119]

비마토프로스트 및 흡수 촉진제의 샘플을 N-메틸 피롤리돈 및 프로필렌 글리콜의 비히클에 용해시켜서, 모발을 성장시키기 위해 두피 또는 신체의 다른 부분으로의 도포를 위한 0.5% w/w 비마토프로스트 로션을 제조한다.

[0120]

실시예 9: 에어로졸

[0121]

약 0.1% w/w 비마토프로스트 및 흡수 촉진제를 함유하는 에어로졸은 비마토프로스트 및 흡수 촉진제를 무수 알코올 중에 용해시켜서 제조한다. 생성되는 용액을 여과하여 입자 및 린트(lint)를 제거한다. 이 용액을 약 -30℃로 냉각시킨다. 그 후, 디클로로디플루오로메탄과 디클로로테트라플루오로에탄의 냉각시킨 혼합물을 용액에 첨가한다. 13 ml의 플라스틱 코팅된 황갈색 병을 각각 11.5 gm의 생성되는 용액으로 차가운 상태에서 채우고 밀폐시킬 수 있다. 에어로졸을, 모발을 성장시키기 위해 두피 또는 신체의 다른 부분 상으로 분무할 수 있다.

[0122]

실시예 10: 국소 포말 제형

[0123]

0.1% w/w 비마토프로스트 국소 포말 제형을 하기과 같이 제조한다: 75 내지 80℃의 온도를 유지하면서 메틸파라벤을 약 500 gm의 물 및 프로필렌 글리콜에 용해시키고, 폴리소르베이트 80, 비마토프로스트 및 흡수 촉진제를 차례로 첨가한다. 계속 교반하면서 상기 메틸파라벤 혼합물을 테가시드 및 스퍼마세티에 천천히 첨가한다. 온도가 40 내지 45℃로 떨어질 때까지 추가로 교반하면서 적어도 30분 동안 상기 첨가를 계속한다. 최종적으로, 최종 중량이 1000 gm이 되도록 충분한 물을 첨가하고, 냉각 및 응결될 때까지 균일성을 유지하도록 조제물을 교반한다.

[0124]

실시예 10에서 교시된 것과 유사한 방식으로 제조된 대안적인 포말 제형이 하기 표 5A 내지 B에 기재되어 있다.

표 5A:

성분(% w/w)	포말 제형 (w/w%)
비마토프로스트	0.03
프로필렌 글리콜	--
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5
에틸 알코올	10
라이트 미네랄 오일	6
세테아레스 12	5
글리세린	--
카보머 (울트레즈 10)	--

표 5B:

성분(% w/w)	포말 제형 (w/w%)
비마토프로스트	0.03
프로필렌 글리콜	--
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	5
에틸 알코올	10
라이트 미네랄 오일	6
미르지(Myrij) 45	5
글리세린	--

실시예 11: 미세(dusting) 분말

화합물 비마토프로스트 및 흡수 촉진제의 분말은, 건조 형태로 탈크 분말과 1:1:10의 중량/중량 비에서 혼합시켜서 제조한다.

실시예 12: 관련된 화합물

앞선 실시예의 과정에 따라, 앞선 실시예에 개시된 비마토프로스트를 등물 량의 표 1A의 화합물로 대체하여 조성물을 유사하게 제조한다.

다르게 기재되지 않는다면, 명세서 및 청구범위에 사용된 성분의 양, 특성, 예컨대 분자량, 반응 조건 등을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. "약"은, FDA 및 다른 규제 기관에 따라 생체동등한 것으로 간주되는 부형제의 농도 및 부형제의 유형에서의 변화를 지칭한다

실시예 13

원형탈모증으로 인한 탈모를 겪고 있는 44세의 백인 남성은 6개월의 기간 동안 표 3의 0.1% w/w 비마토프로스트 조성물을 잠자기 전 1일 1회 도포한다. 3개월의 도포 후에, 상기 대상체는, 이전에 아무것도 없어서 이전 모발(old hair)의 검게 변한 모낭만이 있었던 곳에서 새로운 모발 성장을 인지할 것이다. 새로운 모발 성장의 관찰은 슬릿 램프 생체현미경에서의 고배율 아래에서 및 컴퓨터 보조된 상 분석에 의해서 실시된다. 대조와 치료 구역 사이에서의 차를 슬릿 램프 생체현미경과 함께 사용하도록 특수하게 개조된 카메라를 사용하여 문서화한다.

실시예 14

안드로겐성 탈모로 인한 남성 대머리 패턴을 앓는 37세의 히스패닉계 남성은, 모발이 눈에 띄게 가늘어지는 구

역에 표 3의 0.2% w/w 비마토프로스트 조성물을 1일 2회 도포한다. 63일의 도포 후에, 슬릿 램프 생체현미경에서의 고배율에 의해 및 컴퓨터 보조된 상 분석에 의해 새로운 모발 성장이 측정될 것이듯이, 증가된 모발 성장이 인지될 것이다. 만족스러운 수준의 모발 성장이 관찰된 후에는, 환자는 0.2% w/w 비마토프로스트 조성물을 단지 한 주에 2회만 도포한다.

[0138] 실시예 15

[0139] 29세의 건강한 백인 여성은 의사에 의해 질환 또는 탈모 병태가 진단되지 않았지만 더욱 풍성한 모발 및 더욱 많은 모발 성장을 갖기 원한다. 상기 환자는 대략 3개월의 사용 후에 더욱 많은 모발 성장이 관찰될 때까지 표 3의 0.3% w/w 비마토프로스트 조성물을 일일 1회 도포할 것이다. 환자는 증가된 모발 성장을 유지하도록 상기 조성물을 매주 1회 계속하여 도포한다.

[0140] 실시예 16

[0141] 모낭 퇴행 증후군 및 관련된 탈모로 진단된 35세의 아프리카계 미국인 남성은 표 3의 0.03% w/w 비마토프로스트 조성물을 도포할 것이다. 상기 조성물은 일일 2회, 샤워 후 아침에 1회 및 저녁에 1회로 도포될 것이다. 46일의 도포 후에, 증가된 모발 성장 및 모낭 퇴행 증후군 증상의 완화가 인지될 것이다. 환자는 또 다른 6개월 동안 계속하여 도포한다.

[0142] 비마토프로스트 함유 제형의 추가 예가 또한 가능하며, 이들은 모발 성장을 추가로 자극하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 일부 제형이 두피 내 모발 성장을 자극하는데 특히 유익할 수 있다.

[0143] 실시예 17: 올레일 알코올을 갖는 비마토프로스트 용액 제형

[0144] 0.3% w/w 비마토프로스트 및 올레일 알코올을 포함하는 흡수 촉진제를 함유하는 비마토프로스트 용액 제형은 하기와 같이 제조할 수 있다. 하기 표 7의 성분을 칭량하고, 혼합을 위해 설치된 적합한 중간 자르 내로 분배한다. 바람직하게는, 비마토프로스트를 에탄올 내로 용해시킨 다음, 올레일 알코올, 프로필렌 글리콜 및 물과 조합시킨다. 균일하게 혼합될 때까지 다양한 성분을 함께 혼합시킨다. 표 7에 제시된 제형은 비제한적이고 다른 제형이 당연히 가능하며 구상됨이 이해될 것이다. 하기 비마토프로스트 용액은 0.06의 비마토프로스트 대 올레일 알코올의 비, 0.005의 비마토프로스트 대 에탄올의 비, 및 0.083의 올레일 알코올 대 에탄올의 비를 지녔다.

[0145] 표 7. 올레일 알코올을 갖는 비마토프로스트 용액 제형

성분(% w/w)	비마토프로스트 용액
비마토프로스트	0.3
올레일 알코올	5
에탄올	60
프로필렌 글리콜	20
정제수	14.97

[0147] 실시예 18: 올레일 알코올을 갖지 않는 비마토프로스트 용액 제형

[0148] 당연히, 상기 실시예들이 흡수 촉진제로 작용하는 것으로 생각되는 올레일 알코올을 포함하긴 하지만, 일부 조성물은 그럼에도 불구하고 이 화합물을 포함하지 않을 수 있다. 하기 표 8은 그러한 제형의 추가 비제한적인 예를 예시한다. 하기 비마토프로스트 용액 8A 및 8B는 0.005의 비마토프로스트 대 에탄올의 비를 지녔다.

[0149] 표 8. 올레일 알코올을 갖지 않는 비마토프로스트 용액 제형

성분(% w/w)	비마토프로스트 용액 8A	비마토프로스트 용액 8B
비마토프로스트	0.3	0.3
에탄올	60	60
프로필렌 글리콜	20	0
트랜스쿠톨®	0	20
벤질 알코올	0	2.5
정제수	19.97	17.47

[0150]

[0151] 앞선 부분 및 전체에서, 트랜스쿠톨®은 가테포세(Gattefosse)에 의해 판매된 상업적 제품을 지칭하는데, 이것은 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함한다.

[0152] 실시예 19: 올레일 알코올 없는 비마토프로스트 겔 제형

[0153] 상기 실시예 1에 제시된 겔 제형에 추가하여, 0.3% w/w 비마토프로스트를 포함하는 겔 제형은 하기 표 9에 열거된 성분들을 사용하여 또한 제조될 수 있다.

[0154] 표 9에서의 성분을 하기 과정에 따라 겔 내로 제형화시킨다. 먼저, 아스코르브산 및 EDTA를 전체 물의 일부에 용해시킨다. 그 후, 카보폴 974P를 이 용액에 첨가하여 카보폴을 분산시키고 습윤화시킨다. 다음으로, 폴록사머 407을 별개 용기에서 전체 물의 또 다른 일부에 첨가하고 혼합하여 분산시킨다. 그 후, 상기 카보폴 부분을 이 부분에 첨가하고 혼합시킨다. 다음으로, 폴리소르베이트 80, 헥실렌 글리콜 및 PEG 400을 또 하나의 용기에서 조합시키고, 균일해질 때까지 혼합시킨다. BHA, BHT 및 비마토프로스트를 또 하나의 용기 내로 칭량한 다음, 벤질 알코올을 첨가한다. 균일해질 때까지 성분들을 함께 혼합시킨다. 후속하여, 이 부분을 폴리소르베이트 80 부분에 첨가하고 혼합시킨다. 모든 부분들을 함께 혼합시킨 다음, 남아있는 물 및 트로메타민 (이들은 미리 함께 혼합되었음) 중에 혼합시켜서 겔을 중화시킨다.

[0155] 표 9. 비마토프로스트 겔 제형

성분(% w/w)	비마토프로스트 겔
비마토프로스트	0.3
벤질 알코올	1
트로메타민	0.8
헥실렌 글리콜	2
PEG 400	45
카보머 (울트레즈 10)	1.25
폴록사머 407	0.2
폴리소르베이트 40	0.2
아스코르브산	0.5
BHT	0.5
BHA	0.5
EDTA	0.5
정제수	47.66

[0156]

[0157] 실시예 20: 시험관내 시험

[0158] 상기 표 7, 8, 및 9에 기재된 제형을, 1.0 cm² 프란츠 셀 확산 챔버(Franz Cell diffusion chamber)를 포함하는 시험관내 시스템을 사용하여 시험하였다. 이 시험 동안, 프란츠 셀은 체액을 모의하도록 구성된 수용자 용액 유체(receptor solution fluid)로 채워진 확산 셀을 덮는 피질된(dermatomized) 생체의 인간 시체 뒷쪽 몸통 피부의 샘플을 포함한다.

[0159] 시험된 제형을 확산 셀을 덮는 피부 샘플에 도포하였다. 2개의 공여된 시체, 첫 번째 것은 43세의 흑인 남성 및 두 번째 것은 59세 백인 남성이 사용되었다. 시험은 각각의 공여자 및 시험된 제형에 대하여 3부(triplicate)로 실시되었다. 피부 제곱센티미터 당 10 µl의 시험 용액을 도포하였다. 2, 4, 7, 24, 및 48 시간 간격에서, 수용자 용액 유체를 각각의 시점에서 회수하고, 비마토프로스트 양을 정량화하였다. 누적 수용자 용액 농도를 얻기 위해, 상기 각각의 시간 간격에서 계산된 비마토프로스트의 양을 함께 첨가하였다. 피부 각질 층 및 진피에 대한 분석, 및 비마토프로스트 정량화를 48시간 종료점에서 실시하였다.

[0160] 표 10. 시험관내 피부 흡수 결과의 요약

제형	48 시간에서 각질 층 및 포피 농도 (ng 비마토프로스트)	48 시간에서 진피 농도 (ng 비마토프로스트)	48 시간에서 누적 수용자 용액 유체 농도 (ng 비마토프로스트)
비마토프로스트 0.3% (프로필렌 글리콜) 용액, 표 3	700	18.8	6.95
비마토프로스트 용액, 표 7	1600	164	2390
비마토프로스트 용액 8A, 표 8	410	41.3	28.9
비마토프로스트 용액 8B, 표 8	200	51.4	30.2
비마토프로스트 겔, 표 9	64	14.2	BLQ

[0161]

[0162] 상기 표 10에서 보여지듯이, 표 3에 기재된 0.3% 비마토프로스트 제형을 표 7, 8, 및 9의 새로운 제형과 비교하였다. 겔 제형이 최소의 피부 흡수를 나타낸 것을 제외하고, 새로운 제형 (모두 0.3% 비마토프로스트를 함유함) 모두는 피부 샘플을 통하여 그리고 수용자 용액 내로 흡수되는 더욱 큰 누적량의 비마토프로스트를 나타냈다. 예상 밖으로, 피부 흡수제로 올레일 알코올을 함유한 표 7의 제형은 놀랍게도 다른 시험된 제형에 비하여 더욱 큰 피부 흡수 (각질 층/포피 및 진피 농도), 및 더욱 큰 누적 수용자 용액 유체 농도를 나타냈다.

[0163] 실시예 21: 추가의 1% 및 3% 비마토프로스트 제형

[0164] 이미 설명된 것과 유사한 방식으로 추가 제형을 제조하였다. 표 11은 그러한 제형의 예를 예시하는데, 상기 제형은 반드시 올레일 알코올을 포함할 필요가 없음을 나타낸다. 하기 비마토프로스트 용액 A는 0.03의 비마토프로스트 대 에탄올의 비를 지녔다. 비마토프로스트 용액 B는 0.01의 비마토프로스트 대 에탄올의 비를 지녔다. 비마토프로스트 용액 C는 0.005의 비마토프로스트 대 에탄올의 비를 지녔다. 비마토프로스트 용액 D는 0.0167의 비마토프로스트 대 에탄올의 비를 지녔다. 비마토프로스트 용액 E는 0.05의 비마토프로스트 대 에탄올의 비를 지녔다.

표 11. 1% 및 3% 비마토프로스트 제형

성분(% w/w)	비마토프로스트 용액 A 1%	비마토프로스트 용액 B 3%	비마토프로스트 용액 C 0.3%	비마토프로스트 용액 D 1%	비마토프로스트 용액 E 3%
비마토프로스트	1	3	0.3	1	3
트랜스쿠톨®	10	10	0	0	0
에탄올	30	30	60	60	60
프로필렌 글리콜	10	10	20	20	20
글리세린	2	2	0	0	0
카보머 (울트레즈 10)	0.15	0.15	0	0	0
트리에탄올아민	0.16	0.16	0	0	0
정제수	46.69	44.69	19.7	19	17

실시예 22: 시험관내 시험

표 11의 제형을 표 3의 비마토프로스트 0.3% 용액 제형과 비교하였다. 상기 실시예 20과 동일한 장치 및 일반적 설비(setup)를 사용하여 시험을 실시하였다. 그러나, 여기서 시체 피부 샘플은 44세 백인 여성 및 60세의 백인 여성으로부터 유래하였다.

표 12. 시험관내 피부 흡수 결과의 요약

제형	48 시간에서 진피 농도 (ng 비마토프로스트)	48 시간에서 누적 수용자 용액 유체 (ng 비마토프로스트)
비마토프로스트 0.3% (프로필렌 글리콜) 용액, 표 3	69.1	28.7
비마토프로스트 용액 A 1%, 표 11	35.3	58.3
비마토프로스트 용액 B 3%, 표 11	787	133
비마토프로스트 용액 C 0.3%, 표 11	139	83.1
비마토프로스트 용액 D 1%, 표 11	1060	175
비마토프로스트 용액 E 3%, 표 11	1410	230

상기 결과는, 비교적 더 높은 상대적 에탄올 및 프로필렌 글리콜 함량을 갖는 비마토프로스트 제형, 즉 표 10으로부터의 용액 C, D, 및 E가 다른 제형들에 비해 더 높은 수용자 용액 및 진피 농도를 보였음을 나타낸다.

실시예 23: 추가의 비마토프로스트 제형

앞서 설명된 것과 유사한 제조 기술을 사용하여 추가 제형을 또한 제조하였다. 여기서, 피부 흡수제로 올레일

알코올을 포함하는 표 13에 하기된 제형을 제조하였다. 표 13에서, 비마토프로스트 용액 A는 0.6의 비마토프로스트 대 올레일 알코올의 비, 0.045의 비마토프로스트 대 에탄올의 비, 및 0.076의 올레일 알코올 대 에탄올의 비를 지녔다. 비마토프로스트 용액 B는 0.6의 비마토프로스트 대 올레일 알코올의 비, 0.05의 비마토프로스트 대 에탄올의 비, 및 0.083의 올레일 알코올 대 에탄올의 비를 지녔다. 비마토프로스트 용액 C는 0.6의 비마토프로스트 대 올레일 알코올의 비, 0.05의 비마토프로스트 대 에탄올의 비, 및 0.083의 올레일 알코올 대 에탄올의 비를 지녔다.

표 13. 추가의 비마토프로스트 제형

성분(% w/w)	비마토프로스트 용액 A 3%	비마토프로스트 용액 B 3%	비마토프로스트 용액 C 3%
비마토프로스트	3	3	3
올레일 알코올	5	5	5
에탄올	66	60	60
프로필렌 글리콜	22	20	20
크레모포르 RH40 (PEG 40 피마자 오일)	0	5	0
크레모포르 ELP (PEG 35 피마자 오일)	0	0	8
정제수	4	7	4

실시예 24: 추가의 비마토프로스트 겔 제형

앞서 설명된 것과 유사한 제조 기술을 사용하여 10% w/w 비마토프로스트를 함유하는 추가의 겔 제형을 또한 제조하였다. 하기 비마토프로스트 겔 제형은 0.33의 비마토프로스트 대 에탄올의 비를 지녔다. 하기 표 14에는 이 제형을 포함하는 특정 성분들이 기재되어 있다.

표 14. 추가의 비마토프로스트 겔 제형

성분(% w/w)	비마토프로스트 겔
비마토프로스트	10
에탄올	30
트랜스쿠톨®	10
프로필렌 글리콜	10
글리세린	2
카보머 울트레즈 10	0.15
트리에탄올아민	0.16
정제수	37.69

실시예 25: 시험관내 시험

표 13 및 14의 제형을 표 3의 비마토프로스트 0.03% 용액 제형과 비교하였다. 상기 실시예 20 및 22에서 사용된 것과 동일한 장치 및 일반적 설비를 사용하여 시험을 실시하였다. 여기서, 시체 피부 샘플은 3명의 공여 시체,

54세 백인 남성, 42세 흑인 남성 및 26세 백인 남성으로부터 유래하였다.

표 15. 시험관내 피부 흡수 결과의 요약

제형	48 시간에서 진피 농도 (ng 비마토프로스트)	48 시간에서 누적 수용자 용액 유체 농도 (ng. 비마토프로스트)
비마토프로스트 0.3% (프로필렌 글리콜) 용액, 표 3	79.1	250
비마토프로스트 용액 A 3%, 표 13	1970	17200
비마토프로스트 용액 B 3%, 표 13	1240	8100
비마토프로스트 용액 C 3%, 표 13	2900	5640
비마토프로스트 10% 겔 제형, 표 14	2820	646

표 3의 대조 제형에 비하여, 올레일 알코올을 함유하는 3% 비마토프로스트 용액은 높은 피부 흡수 및 수용자 용액 내로의 흡수를 입증하였다. 용액 A는 다른 올레일 알코올 제형에 비하여 특히 높은 수용자 유체 농도를 입증하였다.

추가로, 임의의 올레일 알코올을 포함하지 않았던 표 14로부터의 10% w/w 비마토프로스트 겔 제형은 높은 진피 농도를 보였지만, 3% w/w 비마토프로스트 용액만큼 많은 수용자 용액 내로의 흡수를 나타내지 않았다. 그럼에도 불구하고, 4개의 모든 새로운 제형의 시험된 특징은 원래의 대조 제형과 비교하여 우수하였다.

실시예 26: 추가의 비마토프로스트 제형

비마토프로스트 및 하나 이상 흡수 촉진제를 함유하는 제형의 예가 하기 표 16에서 확인될 수 있고, 이들은 앞서 설명된 기술에 따라 제조하였다.

[0188]

표 16: 추가의 3% 비마토프로스트 제형

제형 #	1	2	3	4	5	6	7
성분 (% w/w)							
비마토프로스트	3	3	3	3	3	3	3
물	2	2	2	6	4	QS 100	QS 100
세토스테아릴 알코올	0.5	1	--	--	--	--	--
글리세릴 모노- 올레이트	--	--	2	2	2	--	--
올레일 알코올	--	--	--	--	--	2	--
에탄올	73.5	73	72	68	68.25	68.25	30
프로필렌 글리콜	10	10	10	10	22.75	22.75	10
트랜스쿠를 P	10	10	10	10	--	--	10
벤질 알코올	1	1	1	1	--	--	--
울트레즈	--	--	--	--	--	--	0.15
트롤아민	--	--	--	--	--	--	0.16
글리세롤	--	--	--	--	--	--	2

[0189]

[0190]

실시예 27: 추가의 시험관내 시험

[0191]

상기 표 16으로부터의 제형을 시험관내 피부 흡수 시험 방법으로 시험하였다. 상기 실시예 20 및 22에서 사용된 것과 동일한 장치 및 일반적 설비를 사용하여 시험을 실시하였다.

[0192]

표 17: 시험관내 피부 흡수 결과의 요약

제형 # (표 16으로부터의)	수용자 용액 내 누적량 (ng)	48시간에서 진피 농도 (ng)
F-1	567 ± 722	278 ± 73
F-2	907 ± 554	861 ± 395
F-3	2050 ± 660	685 ± 108
F-4	2740 ± 260	894 ± 615
F-5	3110 ± 230	819 ± 356
F-6	4080 ± 1640	1480 ± 980
F-7	365 ± 317	757 ± 123

[0193]

[0194] 제형 F-7과 비교하여, 제형 F-2 내지 F-6은 수용자 용액 내로의 견줄만한 또는 더 높은 비마토프로스트 흡수를 입증하는 것으로 확인되었다. 또한, 제형 F-2 내지 F-6은 진피 중에 더 높은 양의 비마토프로스트를 갖는 것으로 확인되었다. 올레일 알코올을 함유하는 제형 F-6은 각각 진피 및 수용자 용액 중에서 최고의 비마토프로스트 농도를 지녔다.

[0195] **실시예 28: 추가의 비마토프로스트 제형**

[0196] 비마토프로스트 및 하나 이상 흡수 촉진제를 함유하는 제형의 예는 하기 표 18에서 확인할 수 있고, 이들은 앞서 설명된 기술에 따라 제조하였다. 제형 F-1 및 F-2가 표 11에 기재된 것들과 동일함이 주지될 것이다.

[0197] 표 18: 추가의 비마토프로스트 제형

제형 #	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10
성분 (% w/w)										
비마토프로스트	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
글리세린	2	2		2						2
에탄올	30	30	69.4	69.4	70	46	45	69.4	69.4	69.4
트랜스쿠를	10	10		21.1	10	10	4			21.1
프로필렌 글리콜	10	10	23.1		10	10	4	23.1	23.1	
벤질 알코올					1	1	1			
카보머										
울트레즈 10	0.15	0.15					0.2			
트리에탄올아민	0.16	0.16					0.3			
올레일 알코올			0.5	0.5						
올레산								0.5	2	2
글리세롤 모노올레이트 (GMO)					2	2	2			
물	44.69	46.69	6	6	6	30	42.5	6	4.5	4.5

[0198]

[0199] **실시예 29: 추가의 시험관내 시험**

[0200] 상기 표 18로부터의 제형을 시험관내 피부 흡수 시험 방법으로 시험하였다. 상기 실시예 20 및 22에서 사용된 것과 동일한 장치 및 일반적 설비를 사용하여 시험을 실시하였다.

[0201]

표 19: 추가의 시험관내 시험

	수용자 용액 내 누적량 (ng)	48시간에서 진피 농도 (ng)
설명		
F-1	45.7 ± 6.5	449 ± 231
F-2	36.6 ± 36.3	132 ± 70
F-3	209 ± 41	618 ± 457
F-4	104 ± 32	145 ± 126
F-5	328 ± 183	476 ± 56
F-6	178 ± 41	830 ± 25
F-7	66.7 ± 29.7	452 ± 6
F-8	66.0 ± 28.1	391 ± 227
F-9	193 ± 134	935 ± 680
F-10	206 ± 155	229 ± 72

[0202]

[0203]

제형 F-1 (3% 비마토프로스트 농도를 가짐)과 비교하여, 1% 농도에서 비마토프로스트를 함유하는 제형 F-3 내지 F-10은 수용자 유체 내로 견줄만하거나 더 높은 비마토프로스트 흡수를 갖는다. 추가로, 제형 F-3, 및 F-5 내지 F-10은 제형 F-1과 비교하여 진피 내 더 높은 양의 비마토프로스트를 입증한다. 이 연구는, 각각 글리세롤 모노올레이트 및 올레산이 제형 F-1 및 F-2와 비교하여 시험관내 연구에서 피부 내로 및 피부를 통한 비마토프로스트의 흡수를 향상시키는데 유용할 수 있음을 보여준다.

[0204]

실시예 30: 추가의 비마토프로스트 제형

[0205]

비마토프로스트 및 하나 이상의 흡수 촉진제를 함유하는 제형의 예는 하기 표 20에서 확인할 수 있고, 이들은 앞서 설명된 기술에 따라 제조하였다. 제형 F-1 및 F-2는 표 11에 기재된 것들과 동일함이 유지될 것이다.

[0206]

표 20: 추가의 비마토프로스트 제형

제형	1	2	3	4	6	7	8	9
성분 (% w/w)								
비마토프로스트	3	1	1	1	1	1	1	1
글리세린	2	2						
에탄올	30	30	69.4	68.25	68.25	68.25	68.25	68.25
트랜스쿠를	10	10						
프로필렌 글리콜	10	10	23.1	22.75	22.75	22.75	22.75	22.75
벤질 알코올								
카보머 울트레즈 10	0.15	0.15						
트리에탄올아민	0.16	0.16						
올레일 알코올			0.5					
올레산				2				
GMO				2		2		
리놀레산								2
나트륨 라우릴 설페이트					0.2	0.2		
도쿠세이트 나트륨							0.2	
물	44.69	46.69	6	4	7.8	5.8	7.8	6

[0207]

[0208]

실시예 31: 추가의 시험관내 시험

[0209]

상기 표 20으로부터의 제형을 시험관내 피부 흡수 시험 방법으로 시험하였다. 상기 실시예 20 및 22에서 사용된 것과 동일한 장치 및 일반적 장비를 사용하여 시험을 실시하였다.

[0210]

표 21: 추가의 시험관내 시험

제형 ID	수용자 용액 내 누적량 (ng)	48시간에서 진피 농도 (ng)
F-1	42.7 ± 3.1	348 ± 57
F-2	55.3 ± 31.7	135 ± 54
F-3	594 ± 301	202 ± 35
F-4	1070 ± 530	514 ± 168
F-6	101 ± 58	387 ± 435
F-7	624 ± 394	331 ± 156
F-8	171 ± 93	377 ± 204
F-9	936 ± 419	378 ± 62

[0211]

[0212]

제형 F-1과 비교하여, 비교적 더 낮은 퍼센트의 비마토프로스트 (1% 대 3%)를 사용하는 제형 F-3 내지 F-9는 수용자 유체 내로의 건출만하거나 더 높은 비마토프로스트 흡수를 갖는다. GMO 및 올레산 (제형 F-4) 및 리놀레산 (제형 F-9)의 조합체는 비마토프로스트의 수용자 용액 내로의 최고 흡수를 보여주었다.

[0213]

실시예 32: 추가의 비마토프로스트 제형

[0214]

비마토프로스트 및 하나 이상 흡수 촉진제를 함유하는 제형의 예는 하기 표 22에서 확인할 수 있고, 이들은 앞서 설명된 기술에 따라 제조하였다. 제형 F-1이 표 11에 기재된 것들과 동일함이 주지될 것이다.

[0215] 표 22: 추가의 비마토프로스트 제형

제형	1	2	3	4	5	6	7	8	9
성분 (% w/w)									
비마토프로스트	3	1	1	1	1	1	1	1	1
글리세린	2								
에탄올	30	68.25	68.25	68.25	68.25	68.25	68.25	68.25	67
트랜스쿠를	10								10
프로필렌 글리콜	10	22.75	22.75	22.75	22.75	22.75	22.75	22.75	10
벤질 알코올									1
올레산		2	2	2	2	2	2	2	2
글리세롤 모노올레이트		2	2	2	2	2	2	2	2
리놀레산		2							
데르피놀렌			2						
리모넨				2					
네롤					2				
시네올						2			
옥틸 살리실레이트							2		
DMSO								2	
카보머									
울트레즈 10	0.15								
트리에틸아민	0.16								
물	44.69	2	2	2	2	2	2	2	7

[0216]

[0217] 실시예 33: 추가의 시험관내 시험

[0218] 상기 표 22로부터의 제형을 시험관내 피부 침투 시험 방법으로 시험하였다. 상기 실시예 20 및 22에서 사용된 것과 동일한 장치 및 일반적 설비를 사용하여 시험을 실시하였다.

[0219] 표 23: 추가의 시험관내 시험

제형 ID	수용자 용액 누적량 (ng)	48시간에서 진피 농도 (ng)
F-1	10.5 ± 2.1	72 ± 27
F-2	1360 ± 360	581 ± 360
F-3	2030 ± 2170	183 ± 107
F-4	5200 ± 2720	251 ± 172
F-5	3570 ± 1100	538 ± 583
F-6	4650 ± 1010	362 ± 163
F-7	5890 ± 4150	678 ± 644
F-8	6810 ± 1020	632 ± 314
F-9	3640 ± 2020	279 ± 48

[0220]

[0221] 제형 F-1과 비교하여, 더 낮은 전반적인 농도의 비마토프로스트를 갖는 제형 F-2 내지 F-9는 수용자 용액 내로 및 진피 내로의 견줄만하거나 더 높은 비마토프로스트 흡수를 입증하였다.

[0222]

실시예 34: 추가의 비마토프로스트 제형

[0223]

비마토프로스트 및 하나 이상 흡수 촉진제를 함유하는 제형의 예는 하기 표 24에서 확인할 수 있고, 이들은 앞서 설명된 기술에 따라 제조하였다. 제형 F-1이 표 11에 기재된 것들과 동일함이 주지될 것이다.

[0224]

표 24: 추가의 비마토프로스트 제형

제형	1	2	3	4	5	6	7	8	9
성분 (% w/w)									
비마토프로스트	3	1	1	1	1	1	1	1	0.5
글리세린	2								
에탄올	30	46	68.25	68.25	68.25	68.25	68.25		10
트랜스쿠를	10	10							
프로필렌 글리콜	10	10	22.75	22.75	22.75	22.75	22.75		
벤질 알코올		1							
올레산		2	0.8	3.2	2		2		
GMO		2	3.2	0.8	2		2		
나트륨 라우릴 설페이트		0.2				0.2			
DDAB							0.2		
나트륨 타우로데옥시콜레 이트						2			
도쿠세이트 나트륨		0.2							
폴리소르베이트 80								2	
크로다올 MM								25	
다우 ST- 엘라스토머 10									73.5
다우 실키 왁스 10									8
이소프로필 미리스테이트									8
카보머 울트레즈 10	0.15								
트롤라민	0.16								
물	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	

[0225]

[0226]

실시예 35: 추가의 비마토프로스트 제형

[0227]

일부 구현예에서, 우수하게 피부 흡수될 수 있는 여러 가능한 제형은 하기 2개의 표에서 설명된 바와 같이 제조할 수 있다. 표 25에 설명된 염기 제형을 사용하여, 하나 이상 지방산 또는 지방산 에스테르 (표 26에 설명됨)의 혼합물이 여기에 첨가될 수 있다. 바람직하게는, 표 25로부터의 염기 제형을 표 26으로부터의 적어도 2개 성분과 조합시킬 것이다. 훨씬 보다 바람직하게는, 표 26으로부터의 적어도 2개의 성분 중 하나는 지방산이고 하나는 지방산 에스테르이다. 당연히, 이러한 제형은 임의의 특정한 제조 순서를 가정하지 않으며 따라서 이해의 용이함을 위해 단지 제공되는 것임이 이해될 것이다. 염기 제형은 임의의 적합한 농도의 비마토프로스트를 사용하여 제조할 수 있긴 하지만, 이 농도는 바람직하게는 약 0.3% w/w 내지 약 5% w/w, 보다 바람직하게는 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 및 훨씬 보다 바람직하게는 약 3% w/w이다.

[0228] 표 25: 염기 제형

기능	성분	조성 (% w/w)
활성 성분	비마토프로스트	0.3-5%
부형제	에탄올	0-89
	프로필렌 글리콜	0-89
	디에틸렌글리콜	0-89
	모노에틸 에테르	
	벤질 알코올	0-89
	물	0-89

[0229]

[0230] 표 26: 지방산 및 지방산 에스테르 부형제의 예

성분	예	조성 (% w/w)
지방산 (C ₈ -C ₂₈)		
포화	스테아르산	0-10
단일불포화	올레산	0-10
다중불포화	리놀레산	0-10
지방산 에스테르 (C ₈ -C ₂₈)		
포화	글리세릴 모노스테아레이트	0-10
단일불포화	글리세릴 모노올레이트	0-10
다중불포화	리놀레산의 에틸 에스테르	0-10

[0231]

[0232] 실시예 35: 안드로겐성 탈모증을 앓는 남자에서 두피 모발 성장을 증가시키는 1일 1회 국소 비마토프로스트 용액의 효능 및 안전도를 평가하기 위한 임상 시험

[0233]

단계 2 다기관 임상시험(multicenter trial)에서, 약하거나 중간 정도의 안드로겐성 탈모증 (AGA)을 앓는 18 내지 49세 연령의 남성을 1:1:1:1 비로 무작위화하여 이중 맹검 방식으로 비마토프로스트 (BIM) 0.3%, 0.1%, 0.03%, 또는 비히클을 1일 1회 도포하거나, 개방 표지의 창구 판매 미녹시딜 5% 용액 (MIN)을 6개월 동안 두피의 두정 구역에 1일 2회 도포하였다. 대상체를 치료 동안에는 2개월마다 및 치료 완료 후에는 2개월째에 평가하였다. 이 연구에 사용된 BIM 제형은 상기 표 3에 기재된 바와 같았다.

[0234]

하기 평가를, 주문제작된 정당한 소프트웨어를 사용하여 디지털 상 분석 (DIA; 마이크로닷 타투(microdot tattoo)로 확인된 두피의 두정 얹아지는 구역의 전방 리딩 가장자리에서의 사전특정된 1-cm² 원형 구역의 접사 사진(macrophotograph))으로 실시하였다: 성모/cm²로 측정된 표적 구역 모발 총수 (TAHC); mm/cm²로 측정된 표적 구역 모발 폭 (TAHW); 및 강도 단위로 측정된 표적 구역 모발 흑색도(TAHD).

[0235]

다른 평가는, 대상체 자가 평가 (SSA), 연구자 전체 평가 (IGA), 및 기준선 (1일)에서 및 현재 방문 (또는 IGA의 경우에는 현재 방문에서의 생생한 평가)에서 두피의 표준화된 전체 사진을 관찰한 3명의 피부과의사의 독립적인 패널에 의한 전체적인 패널 검토(GPR)를 포함하였다. 두피 모발 성장에서의 변화를 -3 (크게 감소됨)에서 +3 (크게 증가됨)까지 7점 순서 척도 상에서 측정하였다.

[0236]

측정된 공동 1차(co-primary) 효능 종료점은, 두피 모발 성장에서 변화의 SSA 및 TAHC에서 기준선으로부터의 변화를 포함하였다. 2차 효능 종료점은 TAHW 및 TAHD에서 기준선으로부터의 변화, 및 두피 모발 성장에서 변화의 IGA/GPR을 포함하였다.

[0237]

안전도 척도는 부작용 모니터링, 국소 내약성(tolerability) 평가, 임상 실험실 시험, 활력 징후, 12-선(lead) 심전도 (ECGs), 및 신체 검사를 포함하였다.

[0238]

통계학적 효능 분석을, 연구 치료가 실시되고 기준선 측정을 갖는 모든 무작위화된 대상체를 포함한 변형된 치료 의도 집단에 대해서 실시하였다. 공동-1차 효능 분석을 6개월째에 실시하였다. TAHC, TAHW, 및 TAHD에서 기준선으로부터의 퍼센트 변화를 윌콕슨 순위-합(rank-sum) 시험을 사용하여 분석하였다. SSA, IGA, 및 GPR 점수

의 빈도수 분포는 연령 군 (18-34세 대 35-49세)에 대해 층화된 코크란-멘텔-헨젤(Cochran-Mantel-Haenszel) 시험을 사용하여 분석하고, 놓친(missing) 데이터는 마지막 관측 값 선행 대체법(last-observation-carried-forward approach)을 사용하여 6개월로 입력되었다. 안전도 척도는 연구 약물이 투여된 모든 대상체에서 평가되었다; 부작용 발생의 그룹 중(among-group) 및 짝지은(pairwise) 비교는 카이-제곱 또는 피셔의 정확한 검정을 사용하여 실시하였다.

결과

연구 치료가 실시된 AGA를 앓는 총 307명의 남성이 효능 및 안전도 분석에 포함되었다. 치료 아암(arm)은 인구 통계학 및 기준선 특성에 대해 대체로 잘 균형 맞춰졌다.

디지털 상 분석 (DIA)은, 비마토프로스트 0.3%가 비히클과 비교하여 TAHC에서 기준선에서부터 6개월까지 현격하게 더 큰 평균 퍼센트 변화 (11.1% 대 3.3%; P=0.008)를 나타냈음을 보여주었다. DIA는 또한 6개월째에 비히클과 비교하여 비마토프로스트 0.3%를 사용하였을 때 TAHW에서의 현격한 개선은 나타냈지만 TAHD에서는 그렇지 않음을 나타냈다; 현격한 개선은 또한 TAHW에 대하여 4개월째에 관찰되었다. 치료 중단하고 2개월째에, 비마토프로스트를 사용한 경우의 TAHC 및 TAHW에서의 변화는 비히클과 더 이상 현격하게 상이하지 않았다.

6개월째의 SSA 점수의 분포는 비마토프로스트와 비히클 사이에서 차이 나지 않았다. IGA 평가가 아닌 6개월째의 GPR 평가는, 1 등급 이상의 개선 (즉, +3, +2, 또는 +1의 점수)을 갖는 대상체의 퍼센트가 비히클과 비교하여 비마토프로스트 0.3%를 사용한 경우에 현격하게 더 높음을 보여주었다 (21.1% 대 8.9%; P=0.030). 비마토프로스트 0.3%를 사용한 경우에 GPR 평가에서의 개선은 치료 후 2개월째에 유지되었다 (16.4% 대 0%; P=0.017).

1일 2회 도포되는 개방 표지의 미녹시딜 5% 치료 아암(arm)에서, 이 치료에 의해 6개월째에 기준선으로부터 18.4%의 TAHC에서의 증가가 나타났다. 이것은 4개월 및 12개월의 치료 후 TAHC에서 약 13% 증가된 공개된 기록치보다 높았다. 미녹시딜 5%에 대한 대상체의 대부분 (67.3%)은 모발 성장에서 1 등급 이상의 개선을 나타냈다. 시험된 용량에서, 임의 비마토프로스트 군의 효능은 MIN 그룹의 효능보다 작았다.

하기 표 27을 참고하여, 치료 관련된 부작용의 발생은 비히클과 비교하여 비마토프로스트를 사용한 경우에 약간 더 높았지만, 미녹시딜을 사용한 경우의 비율보다는 낮았다.

표 27: 치료 관련된 부작용 (AE)의 요약

발생, n (%)	비히클 (n=62)	비마토프로스트 0.03% (n=62)	비마토프로스트 0.1% (n=61)	비마토프로스트 0.3% (n=61)	미녹시딜5% (n=61)
≥1 처리 관련된 AE를 갖는 대상체	3 (4.8)	3 (4.8)	7 (11.5)	5 (8.2)	13 (21.3)
가장 일반적인 치료 관련된 AE(임의 그룹 내 ≥2%의 대상체에 의해 기록됨)					
도포 자리 건조증	1 (1.6)	0	0	2 (3.3)	2 (3.3)
도포 자리 가려움증	0	0	4 (6.6)	1 (1.6)	7 (11.5)
도포 자리 통증	0	0	3 (4.9)	1 (1.6)	2 (3.3)

하기 표 28을 참고하여, 가장 일반적인 피부 내약성 증상은 대상체 기록을 토대로는 가려움이었고 피부과 의사 기록을 토대로는 건조증/각질이였다; 둘 모두는 미녹시딜과 비교하여 비마토프로스트 0.3%를 사용한 경우에 덜 자주 발생하였다. 그러나, 피부과 의사 기록을 토대로는 미녹시딜을 사용한 경우보다 비마토프로스트 0.3%를 사용한 경우에 모낭염이 더욱 일반적이였다.

[0248] 표 28: 대상체 및 피부과의사 기록을 토대로 한 피부 내약성

임의 방문에서 기준선으로부터 ≥1 격렬한 등급 증가를 갖는 대상체, n (%)	비히클 (n=62)	비마토프로스 트 0.03% (n=62)	비마토프로스 트 0.1% (n=61)	비마토프로스 트 0.3% (n=61)	미녹시딜 5% (n=61)
대상체 평가					
작열감	0	1 (1.6)	3 (4.9)	5 (8.2)*	3 (4.9)
가려움증	2 (3.2)	2 (3.2)	3 (4.9)	7 (11.5)	14 (23.0) [†]
자통	0	1 (1.6)	2 (3.3)	5 (8.2)*	2 (3.3)
피부과의사 평가					
건조증/각질	8 (12.9)	9 (14.5)	7 (11.5)	9 (14.8)	20 (32.8) [‡]
홍반	4 (6.5)	5 (8.1)	7 (11.5)	9 (14.8)	7 (11.5)
부종	0	0	1 (1.6)	2 (3.3)	3 (4.9)
착색	0	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (3.3)	3 (4.9)
모낭염	0	3 (4.8)	2 (3.3)	8 (13.1) [§]	2 (3.3)

* P=0.028; † P=0.001; ‡ P=0.01; § P=0.003 대 비히클.

[0249]

[0250]

비마토프로스트를 사용한 경우에 임상 실험실 파라미터, 활력 징후, ECG, 또는 신체 검사에서 임상적으로 의미 있거나 용량 의존적인 변화는 없었다.

[0251]

결론

[0252]

본 연구는, 1일 1회 도포된 국소 비마토프로스트 0.3%가 약하거나 중간 정도의 AGA를 앓는 대상체에서 비히클과 비교하여 두피 모발 성장을 현격하게 증가시켰음을 입증하였다. 개방 표지 방식으로 1일 2회 도포된 국소 미녹시딜 5%는 시험된 비마토프로스트 용량 중 임의 것보다 더 높은 효능을 나타냈다. 국소 비마토프로스트는, 두피 모발 성장을 위한 확립된 국소 치료의 것과 일치되는 안전도 및 내약성 프로파일을 나타냈다.

[0253]

상술된 설명이 다양한 구현예에 적용된 신규한 특성을 보이며, 설명하고, 지적하였다 하더라도, 본 발명의 사상을 벗어나지 않고 예시된 장치 또는 방법의 형태 및 상세사항에서 다양한 생략, 대체 및 변화가 일어날 수 있음이 이해될 것이다. 또한, 상기 다양한 특성 및 방법은 서로 독립적으로 사용될 수 있거나, 다양한 방식으로 조합될 수 있다. 모든 가능한 조합 및 하위조합은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 상기 구현예의 다수는 유사한 성분을 포함하므로, 이러한 유사 성분은 다양한 구현예에서 교체될 수 있다. 본 발명이 특정 구현예 및 실시예의 맥락에서 개시되었다 하더라도, 본 발명이 구체적으로 개시된 구현예를 벗어나서 다른 대안적인 구현예 및/또는 사용 및 그 명백한 변형 및 등가물로 연장됨이 당업자에 의해 이해될 것이다. 따라서, 본 발명은 본원에서의 바람직한 구현예의 구체적인 개시내용으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.