



등록특허 10-2568036



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년08월17일
(11) 등록번호 10-2568036
(24) 등록일자 2023년08월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/575 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 47/14* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/06* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61P 17/16 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/575 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7005444
- (22) 출원일자(국제) 2017년08월01일
 심사청구일자 2020년07월29일
- (85) 번역문제출일자 2019년02월22일
- (65) 공개번호 10-2019-0032530
- (43) 공개일자 2019년03월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/044821
- (87) 국제공개번호 WO 2018/026767
 국제공개일자 2018년02월08일
- (30) 우선권주장
 62/370,036 2016년08월02일 미국(US)
 62/470,576 2017년03월13일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020150013520 A*
 US04743597 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 베지니아 커먼웰스 유니버시티
 미국 베지니아주 23219, 리치먼드 슈트 3000, 이
 스터 리 스트리트 800
 듀렉트 코퍼레이션
 미국 캘리포니아주 95014 쿠퍼티노 버브 로드
 10260
- (72) 발명자
 렌 슈런
 미국 23298 베지니아주 리치먼드 이스트 리 스트
 리트 800 스위트 3000
 린 웨이치
 미국 94062 캘리포니아주 에메랄드 힐스 캘리포니
 아 웨이 590
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 10 항

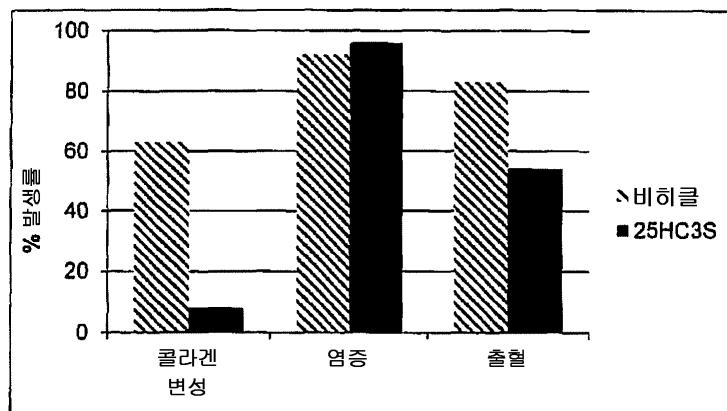
심사관 : 이동우

(54) 발명의 명칭 염증성 피부 질환 및 피부 병변을 치료하기 위한 산소첨가된 콜레스테롤 슬레이트 (OCS)의
용도

(57) 요약

염증성 피부 질환 및 피부 병변의 치료 및 예방적 치료 방법이 제공된다. 예를 들어, 방법은 산소첨가된 콜레스테롤 슬레이트 (OCS), 예를 들어 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-슬레이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 피부를 접촉하는 것을 수반할 수 있다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 47/14 (2013.01)

A61K 9/0014 (2013.01)

A61K 9/06 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61P 17/06 (2018.01)

A61P 17/16 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

(72) 발명자

브라운 제임스 이

미국 95032 캘리포니아주 로스 가토스 블루베리 힐
드라이브 126

테이우에스 펠릭스

미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 힐스 알타몬
트 로드 27350

김 미진

미국 94122 캘리포니아주 샌프란시스코 써드 애비
뉴 1259 아파트먼트 2

믹슈탈 엔드류 알

미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 세레사 드라이
브 743

우 홍웨이

미국 95014 캘리포니아주 쿠퍼티노 보니 드라이브
10230

이 민 엘

미국 95070 캘리포니아주 사라토가 파세오 플로레
스 12631

수 휴이-청

미국 95120 캘리포니아주 샌호세 스트라다 알마덴
1138

팀라즈 월마

미국 95120 캘리포니아주 샌호세 눈우드 코트 7002

명세서

청구범위

청구항 1

하기를 포함하는, 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료를 위한 조성물:

염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료에 충분한 양의, 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 염증성 피부 질환이 건선, 피부염, 적혈구조혈 프로토포르피린증 (erythropoietic protoporphyrina (EPP)), 및 자외선 (UV) 홍반 중 적어도 하나를 포함하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 염증성 피부 질환이 건선을 포함하는 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 25HC3S 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일 범위의 용량으로 대상체에 투여되는 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물의 투여가 국소적, 경구적 및 주사에 의한 것 중 적어도 하나로 수행되는 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 25HC3S 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 약학적 제형으로서 투여되고, 약학적 제형이 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 약학적 제형이 로션 또는 크림인 조성물.

청구항 9

하기를 포함하는, 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료를 위한 조성물:

5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

피부 침투 촉진제; 및

증점제.

청구항 10

삭제

청구항 11

하기를 포함하는, 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료를 위한 조성물:

5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-슬페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
피부 침투 촉진제; 및
피부 침투 촉진제와 상이한 용매.

청구항 12

제 9 항 및 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 포함하는, 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료를 위한 조성물:

염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료에 충분한 양의 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시물은 일반적으로 염증성 피부 질환 및/또는 피부 병변의 치료 및 예방적 치료에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현재, 다수의 염증성 피부 질환, 예컨대 피부염 (접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 및 습진 포함)에 대해 이용 가능한 효과적인 치료는 제한적이다. 피부염은 피부에 염증을 유발하고, 발적, 팽윤, 수포, 딱지, 스케일링 (scaling), 진물, 및/또는 가려움을 특징으로 하는 다수의 피부 상태를 지칭한다. 피부염의 몇몇 유형은 알

러지에 의해 유발되지만, 이들 중 대다수는 알려진 원인이 없다. 때때로 피부염을 유발한다고 알려진 일반적인 자극제는, 비누, 타액, 각종 식품, 세제, 베이비 로션 및 퍼퓸을 포함한다. 식물 (특히 독성 아이비, 오크 및 옻나무) 뿐 아니라 금속 (예를 들어, 니켈, 크롬, 및 수은), 화장품, 및 특정한 의약이 또한 접촉성 피부염을 유발할 수 있다. 접촉성 피부염의 치료의 한 가지 옵션은, 항히스타민제, 예를 들어 디펜히드라민 (Benadryl®) 및 히드록시진 (Atarax®) 이다. 그러나, 이러한 의약은 졸음을 유발할 수 있고 항상 효과적인 것은 아니다. 또 다른 옵션은 피부 염증, 가려움 및 팽윤을 감소시키는 것을 도와주는 스테로이드 크림이다. 그러나, 스테로이드의 남용은 피부를 손상시킬 수 있다. 또한, 다수의 다른 유형의 피부 염증, 예를 들어, UV 흥반, 건선, 및 적혈구조혈 프로토포르피린증 (erythropoietic protoporphyrina (EPP)) 이 존재하며, 이에 대한 치료 옵션은 제한적이고, 글루코코르티코이드 및 항-TNF 항체가 통상적인 선택이다. 그러나, 이러한 작용제는 대다수 유효성이 부족하거나, 전신적으로 제공되어야 하기 때문에 원치 않는 부작용을 유발할 수 있다. 특히 건선은 제어 또는 치료가 매우 어렵다.

[0003] 피부 병변은 또한 염증에 의해 유발되든지 아니든지 또는 염증과 관련이 있든지 없든지에 관계 없이, 치료에 저항하는 것으로 악명이 높다. 예를 들어, 당뇨성 피부는 치료가 어렵고, 신속하고 적절하게 치유되지 못하는 경우, 건강에 심각한 결과를 초래할 수 있다.

[0004] 상기를 고려하여, 염증성 피부 질환 및 피부 병변의 치료 및 예방적 치료를 위한 개선된 작용제 및 방법에 대한 요구가 존재한다. 예를 들어, 유의한 부작용 없이 염증성 피부 질환 및 피부 병변의 치료 및 예방적 치료를 위한 대안의 방법에 대한 요구가 존재한다.

발명의 내용

요약

[0006] 본 개시물은 이러한 요구를 다루고, 대상체에 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 의 투여에 의한 염증성 피부 질환 및 피부 병변의 치료 및/또는 예방적 치료 방법을 제공한다.

[0007] 본 개시물의 양태는 하기를 포함한다:

[0008] 1. 하기를 포함하는, 대상체에서의 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료 방법:

[0009] 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료에 충분한 양의, 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 대상체에 투여하는 단계.

[0010] 2. 제 1 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 건선, 피부염, 적혈구조혈 프로토포르피린증 (EPP), 및 자외선 (UV) 흥반 중 적어도 하나를 포함하는 방법.

[0011] 3. 제 1 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 건선을 포함하는 방법.

[0012] 4. 제 1 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 피부염을 포함하는 방법.

[0013] 5. 제 4 양태에 있어서, 피부염이 접촉성 피부염을 포함하는 방법.

[0014] 6. 제 4 양태에 있어서, 피부염이 아토피성 피부염을 포함하는 방법.

[0015] 7. 제 4 양태에 있어서, 피부염이 습진을 포함하는 방법.

[0016] 8. 제 4 양태에 있어서, 피부염이 지루성 피부염을 포함하는 방법.

[0017] 9. 제 4 양태에 있어서, 피부염이 건조성 피부염을 포함하는 방법.

[0018] 10. 제 4 양태에 있어서, 피부염이 화폐상 피부염을 포함하는 방법.

[0019] 11. 제 1 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 적혈구조혈 프로토포르피린증 (EPP) 을 포함하는 방법.

[0020] 12. 제 1 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 자외선 (UV) 흥반을 포함하는 방법.

[0021] 13. 제 1 양태에 있어서, 피부 병변이 피부 궤양, 예컨대 당뇨성 궤양을 포함하는 방법.

[0022] 14. 제 13 양태에 있어서, 피부 궤양이 신경영양성 궤양, 정맥성 궤양, 동맥성 궤양 또는 국소빈혈성 궤양을 포함하는 방법.

[0023] 15. 제 14 양태에 있어서, 신경영양성 궤양이 당뇨성 궤양을 포함하는 방법.

- [0024] 16. 제 13 양태에 있어서, 피부 케양이 육창성 케양을 포함하는 방법.
- [0025] 17. 제 1 양태 내지 제 16 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-슬레이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 방법.
- [0026] 18. 제 1 양태 내지 제 16 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 5-콜레스텐-3, 25-디올, 디슬레이트 (25HCDS) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 방법.
- [0027] 19. 제 1 양태 내지 제 18 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일 범위의 용량으로 대상체에 투여되는 방법.
- [0028] 20. 제 1 양태 내지 제 19 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 10 mg/kg/일 범위의 용량으로 대상체에 투여되는 방법.
- [0029] 21. 제 1 양태 내지 제 20 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 1 mg/kg/일 범위의 용량으로 대상체에 투여되는 방법.
- [0030] 22. 제 1 양태 내지 제 21 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 1 µg/용량 단위 내지 10 mg/용량 단위 범위의 용량으로 대상체에 투여되는 방법.
- [0031] 23. 제 19 양태 및 제 22 양태에 있어서, 용량 단위가 1 주사인 방법.
- [0032] 24. 제 19 양태 및 제 22 양태에 있어서, 용량 단위가 1 mL 의 크림인 방법.
- [0033] 25. 제 1 양태 내지 제 24 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 매일 내지 매년 범위의 빈도로 투여되는 방법.
- [0034] 26. 제 1 양태 내지 제 25 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 매일 내지 매 6개월 범위의 빈도로 투여되는 방법.
- [0035] 27. 제 1 양태 내지 제 26 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 매일 내지 매 3개월 범위의 빈도로 투여되는 방법.
- [0036] 28. 제 1 양태 내지 제 27 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 매일 내지 매달 범위의 빈도로 투여되는 방법.
- [0037] 29. 제 1 양태 내지 제 28 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 매일 내지 매주 범위의 빈도로 투여되는 방법.
- [0038] 30. 제 1 양태 내지 제 29 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 국부적 및 전신적 중 적어도 하나로 수행되는 방법.
- [0039] 31. 제 1 양태 내지 제 30 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 국소적, 경구적 및 주사에 의한 것 중 적어도 하나로 수행되는 방법.
- [0040] 32. 제 1 양태 내지 제 31 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 국소적으로 수행되는 방법.
- [0041] 33. 제 1 양태 내지 제 32 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 주사에 의해 수행되는 방법.
- [0042] 34. 제 1 양태 내지 제 33 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 매일의 주사에 의해 수행되는 방법.
- [0043] 35. 제 1 양태 내지 제 33 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 매주의 주사에 의해 수행되는 방법.
- [0044] 36. 제 1 양태 내지 제 33 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 매달의 주사에 의해 수행되는 방법.
- [0045] 37. 제 1 양태 내지 제 36 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 병변내 주사에 의해 수행되는 방법.
- [0046] 38. 제 1 양태 내지 제 36 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 피하 주사에 의해 수행되는 방법.
- [0047] 39. 제 1 양태 내지 제 36 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 근육내 주사에 의해 수행되는 방법.
- [0048] 40. 제 1 양태 내지 제 36 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 정맥내 주사에 의해 수행되는 방법.
- [0049] 41. 제 1 양태 내지 제 32 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 경구적으로 수행되는 방법.
- [0050] 42. 제 1 양태 내지 제 41 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 약학적 제형으로서 투여되고, 약학

적 제형이 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 방법.

[0051] 43. 제 42 양태에 있어서, 약학적 제형이 로션 또는 크림인 방법.

[0052] 44. 제 42 양태에 있어서, 약학적 제형이 제어형 방출 (controlled release) 제형인 방법.

[0053] 45. 제 42 양태에 있어서, 약학적 제형이 혼탁액인 방법.

[0054] 46. 제 42 양태 내지 제 45 양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제가 적어도 하나의 올리고당류를 포함하는 방법.

[0055] 47. 제 46 양태에 있어서, 적어도 하나의 올리고당류가 선형 올리고당류, 분지형 올리고당류 또는 시클릭 올리고당류를 포함하는 방법.

[0056] 48. 제 46 양태에 있어서, 적어도 하나의 올리고당류가 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체를 포함하는 방법.

[0057] 49. 제 48 양태에 있어서, 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체가 히드록시프로필- β -시클로덱스트린을 포함하는 방법.

[0058] 50. 제 42 양태 내지 제 49 양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제가 적어도 하나의 알코올을 포함하는 방법.

[0059] 51. 제 50 양태에 있어서, 적어도 하나의 알코올이 디올을 포함하는 방법.

[0060] 52. 제 42 양태 내지 제 51 양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제가 프로필렌 글리콜을 포함하는 방법.

[0061] 53. 제 42 양태 내지 제 52 양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제가 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 포함하는 방법.

[0062] 54. 제 42 양태 내지 제 53 양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제가 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 방법.

[0063] 55. 제 42 양태 내지 제 54 양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제가 적어도 하나의 폴리소르베이트를 포함하는 방법.

[0064] 56. 제 42 양태 내지 제 55 양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제가 적어도 하나의 염을 포함하는 방법.

[0065] 57. 제 56 양태에 있어서, 적어도 하나의 염이 나트륨 클로라이드를 포함하는 방법.

[0066] 58. 제 42 양태 내지 제 57 양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제가 적어도 하나의 보존제를 포함하는 방법.

[0067] 59. 제 42 양태 내지 제 58 양태 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제가 적어도 하나의 완충제를 포함하는 방법.

[0068] 60. 제 42 양태 내지 제 59 양태 중 어느 하나에 있어서, 약학적 제형이 포스페이트 완충 식염수를 포함하는 방법.

[0069] 61. 제 42 양태 내지 제 60 양태 중 어느 하나에 있어서, 약학적 제형이 히드록시프로필 시클로덱스트린을 포함하지 않는 방법.

[0070] 62. 제 42 양태 내지 제 61 양태 중 어느 하나에 있어서, 약학적 제형이 히드록시프로필- β -시클로덱스트린을 포함하지 않는 방법.

[0071] 63. 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료 방법에서 사용하기 위한, 제 1 양태, 제 17 양태 및 제 18 양태에 정의된 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 슬레이트 (OCS).

[0072] 64. 사용을 위한, 제 63 양태의 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 슬레이트 (OCS)로서, 방법이 제 1 양태 내지 제 62 양태 중 어느 하나에 정의된 방법인 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 슬레이트 (OCS).

[0073] 65. 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조를 위한,

제 1 양태, 제 17 양태 및 제 18 양태 중 어느 하나에 정의된 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 용도.

[0074] 66. 제 65 양태에 있어서, 방법이 제 1 양태 내지 제 62 양태 중 어느 하나에 정의된 방법인 용도.

[0075] 추가의 양태는 하기를 포함한다:

[0076] 67. 하기를 포함하는 조성물:

[0077] 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS);

[0078] 피부 침투 촉진제; 및

[0079] 증점제.

[0080] 68. 제 67 양태에 있어서, OCS 가 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물.

[0081] 69. 제 67 양태에 있어서, OCS 가 5-콜레스텐-3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물.

[0082] 70. 제 67 양태 내지 제 69 양태 중 어느 하나에 있어서, OCS 가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 50 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0083] 71. 제 67 양태 내지 제 70 양태 중 어느 하나에 있어서, OCS 가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0084] 72. 제 67 양태 내지 제 71 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 알칸올, 지방 알코올, 지방산, 지방산 에스테르, 및 폴리올로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원을 포함하는 조성물.

[0085] 73. 제 67 양태 내지 제 72 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 에탄올, 디메틸술폴시드, 올레일 알코올, 이소프로필 알코올, 이소프로필 미리스테이트, 세틸 알코올, 폴리소르베이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 라우레이트, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드, 폴리글리세릴 올레아이트, 폴리옥시에틸화 해당 (glycolysed) 글리세리드, 올레산, 시클로텍스트린 또는 시클로텍스트린 유도체, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, PEG일화 카프릴릭/카프릭 글리세리드, 피롤리돈, 2-피롤리돈, N-메틸-피롤리돈, 나트륨 라우릴 술페이트, 라우로카프람, 및 레시틴 이소프로필 팔미테이트로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 포함하는 조성물.

[0086] 74. 제 67 양태 내지 제 73 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 에탄올, 세틸 알코올, 폴리소르베이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 라우레이트, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드, 폴리글리세릴 올레아이트, 폴리옥시에틸화 해당 글리세리드, 올레산, 시클로텍스트린 또는 시클로텍스트린 유도체, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, PEG일화 카프릴릭/카프릭 글리세리드 및 레시틴 이소프로필 팔미테이트로부터 선택된 적어도 하나의 구성원을 포함하는 조성물.

[0087] 75. 제 67 양태 내지 제 74 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드를 포함하는 조성물.

[0088] 76. 제 67 양태 내지 제 75 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 (2-히드록시프로필)-베타-시클로텍스트린을 포함하는 조성물.

[0089] 77. 제 67 양태 내지 제 76 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 98 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0090] 78. 제 67 양태 내지 제 77 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 조성물의 중량을 기준으로 약 5 wt% 내지 약 50 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0091] 79. 제 67 양태 내지 제 78 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 조성물의 중량을 기준으로 약 7 wt% 내지 약 20 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0092] 80. 제 67 양태 내지 제 79 양태 중 어느 하나에 있어서, 증점제가 계면활성제를 포함하는 조성물.

[0093] 81. 제 67 양태 내지 제 80 양태 중 어느 하나에 있어서, 증점제가 비이온성 계면활성제를 포함하는

조성물.

- [0094] 82. 제 67 양태 내지 제 81 양태 중 어느 하나에 있어서, 중점제가 양친매성 계면활성제를 포함하는 조성물.
- [0095] 83. 제 67 양태 내지 제 82 양태 중 어느 하나에 있어서, 중점제가 폴리아크릴산, 알릴 수크로오스와 가교 결합된 폴리아크릴산, 알릴 펜타에리트리톨과 가교결합된 폴리아크릴산, 알릴 펜타에리트리톨과 가교결합된 C10-C30 알킬 아크릴레이트 및 폴리아크릴산, 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜), 폴록사머, 셀룰로오스 유도체, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 및 카르보머로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원을 포함하는 조성물.
- [0096] 84. 제 67 양태 내지 제 83 양태 중 어느 하나에 있어서, 중점제가 폴리(프로필렌 글리콜) 블록이 1500 내지 5000 g/mol 의 분자량을 갖고, 폴리(에틸렌 글리콜) 중량 분획이 70 내지 90 wt% 인 폴록사머; 예컨대 폴록사머 188 및 407 을 포함하는 조성물.
- [0097] 85. 제 67 양태 내지 제 84 양태 중 어느 하나에 있어서, 중점제가 폴리(프로필렌 글리콜) 블록이 1,700 내지 1,900 g/mol 의 분자량을 갖고, 폴리(에틸렌 글리콜) 중량 분획이 70 내지 90 wt% 인 폴록사머; 바람직하게는 폴록사머 188 을 포함하는 조성물.
- [0098] 86. 제 67 양태 내지 제 85 양태 중 어느 하나에 있어서, 중점제가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.2 wt% 내지 약 40 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.
- [0099] 87. 제 67 양태 내지 제 86 양태 중 어느 하나에 있어서, 중점제가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.2 wt% 내지 약 2 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.
- [0100] 88. 제 67 양태 내지 제 86 양태 중 어느 하나에 있어서, 중점제가 조성물의 중량을 기준으로 약 10 wt% 내지 약 40 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.
- [0101] 89. 제 67 양태 내지 제 88 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 연화제를 포함하는 조성물.
- [0102] 90. 제 67 양태 내지 제 89 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 폴리소르베이트 및 소르비탄 라우레이트로부터 선택된 적어도 하나의 연화제를 포함하는 조성물.
- [0103] 91. 제 89 양태 또는 제 90 양태에 있어서, 연화제가 조성물의 중량을 기준으로 약 2 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.
- [0104] 92. 제 67 양태 내지 제 91 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 pH 조절제를 포함하는 조성물.
- [0105] 93. 제 67 양태 내지 제 92 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 트롤아민, 시트르산, 인산, 나트륨 히드록시드, 및 1염기성 나트륨으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원을 포함하는 pH 조절제를 포함하는 조성물.
- [0106] 94. 제 67 양태 내지 제 92 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 트롤아민을 포함하는 pH 조절제를 포함하는 조성물.
- [0107] 95. 제 92 양태 내지 제 94 양태 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 4 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.
- [0108] 96. 제 67 양태 내지 제 95 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 보존제를 포함하는 조성물.
- [0109] 97. 제 67 양태 내지 제 96 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 파라벤을 포함하는 조성물.
- [0110] 98. 제 67 양태 내지 제 97 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 및 부틸 파라벤으로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원을 포함하는 조성물.
- [0111] 99. 제 67 양태 내지 제 98 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 메틸 파라벤을 포함하는 보존제를 포함하는 조성물.
- [0112] 100. 제 96 양태 내지 제 99 양태 중 어느 하나에 있어서, 보존제가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 1 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.
- [0113] 101. 제 67 양태 내지 제 100 양태 중 어느 하나에 있어서, 추가로 물을 포함하는 조성물.
- [0114] 102. 제 101 양태에 있어서, 물이 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 90 wt% 범위의 양으로 존재

하는 조성물.

[0115] 103. 제 101 양태에 있어서, 물이 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0116] 104. 제 101 양태에 있어서, 물이 조성물의 중량을 기준으로 약 50 wt% 내지 약 90 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0117] 105. 제 67 양태 내지 제 104 양태 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 에멀젼이 아닌 조성물.

[0118] 106. 제 67 양태 내지 제 104 양태 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 마이크로-에멀젼을 포함하는 조성물.

[0119] 107. 제 67 양태 내지 제 104 양태 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 용액을 포함하는 조성물.

[0120] 108. 제 107 양태에 있어서, 용액이 로션인 조성물.

[0121] 109. 제 67 양태 내지 제 104 양태 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 크림인 조성물.

[0122] 110. 제 67 양태 내지 제 104 양태 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 젤을 포함하는 조성물.

[0123] 111. 제 67 양태 내지 제 104 양태 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 혼탁액을 포함하는 조성물.

[0124] 112. 제 67 양태 내지 제 104 양태 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 에어로졸을 포함하는 조성물.

[0125] 113. 제 111 양태에 있어서, 혼탁액이 OCS 를 포함하는 입자를 포함하는 조성물.

[0126] 114. 제 113 양태에 있어서, 입자가 평균 입자 크기가 약 1 μm 내지 약 10 μm 범위인 조성물.

[0127] 115. 제 67 양태 내지 제 114 양태 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 4 내지 8 의 pH, 예컨대 4 내지 7 의 pH 를 갖는 조성물.

[0128] 116. 제 67 양태 내지 제 115 양태 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 5 내지 6 의 pH 를 갖는 조성물.

[0129] 117. 하기와 포함하는 조성물:

[0130] 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS);

[0131] 피부 침투 촉진제; 및

[0132] 피부 침투 촉진제와 상이한 용매.

[0133] 118. 제 117 양태에 있어서, OCS 가 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물.

[0134] 119. 제 117 양태 또는 제 118 양태에 있어서, OCS 가 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1 wt% 내지 약 50 wt% 범위의 양으로 존재하는 조성물.

[0135] 120. 제 117 양태 내지 제 119 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 알칸올, 지방 알코올, 지방산, 지방산 에스테르, 및 폴리올로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원을 포함하는 조성물.

[0136] 121. 제 117 양태 내지 제 120 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 에탄올, 세틸 알코올, 폴리소르베이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 소르비탄 라우레이트, 2-(2-에톡시에톡시)에탄올, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드, 폴리글리세릴 올레아이트, 폴리옥시에틸화 해당 글리세리드, 올레산, 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, PEG일화 카프릴릭/카프릭 글리세리드 및 레시틴 이소프로필 팔미테이트로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원을 포함하는 조성물.

[0137] 122. 제 117 양태 내지 제 121 양태 중 어느 하나에 있어서, 피부 침투 촉진제가 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 98 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0138] 123. 제 117 양태 내지 제 122 양태 중 어느 하나에 있어서, 용매가 프로필렌 카르보네이트, 디메틸술포시드, 폴리에틸렌 글리콜, N-메틸-피롤리돈, 및 미네랄 오일로부터 선택되는 적어도 하나의 구성원을 포함하는 조성물.

[0139] 124. 제 117 양태 내지 제 123 양태 중 어느 하나에 있어서, 용매가 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내

지 약 98 wt% 범위의 양으로 조성물에 존재하는 조성물.

[0140] 또한 추가의 양태는 하기를 포함한다:

[0141] 125. 하기를 포함하는, 대상체에서의 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료 방법:

[0142] 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료에 충분한 양의, 제 67 양태 내지 제 124 양태 중 어느 하나의 조성물을 대상체에 투여하는 단계.

[0143] 126. 제 125 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 건선, 피부염, 적혈구조혈 프로토포르피린증 (EPP), 및 자외선 (UV) 흥반 중 적어도 하나를 포함하는 방법.

[0144] 127. 제 125 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 건선을 포함하는 방법.

[0145] 128. 제 125 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 피부염을 포함하는 방법.

[0146] 129. 제 128 양태에 있어서, 피부염이 접촉성 피부염을 포함하는 방법.

[0147] 130. 제 128 양태에 있어서, 피부염이 아토피성 피부염을 포함하는 방법.

[0148] 131. 제 128 양태에 있어서, 피부염이 습진을 포함하는 방법.

[0149] 132. 제 128 양태에 있어서, 피부염이 지루성 피부염을 포함하는 방법.

[0150] 133. 제 128 양태에 있어서, 피부염이 건조성 피부염을 포함하는 방법.

[0151] 134. 제 128 양태에 있어서, 피부염이 화폐상 피부염을 포함하는 방법.

[0152] 135. 제 125 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 적혈구조혈 프로토포르피린증 (EPP) 을 포함하는 방법.

[0153] 136. 제 125 양태에 있어서, 염증성 피부 질환이 자외선 (UV) 흥반을 포함하는 방법.

[0154] 137. 제 125 양태에 있어서, 피부 병변이 피부 궤양, 예컨대 당뇨성 궤양을 포함하는 방법.

[0155] 138. 제 137 양태에 있어서, 피부 궤양이 신경영양성 궤양, 정맥성 궤양, 동맥성 궤양 또는 국소빈혈성 궤양을 포함하는 방법.

[0156] 139. 제 138 양태에 있어서, 신경영양성 궤양이 당뇨성 궤양을 포함하는 방법.

[0157] 140. 제 137 양태에 있어서, 피부 궤양이 육창성 궤양을 포함하는 방법.

[0158] 141. 제 125 양태 내지 제 140 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일 범위의 용량으로 대상체에 투여되는 방법.

[0159] 142. 제 125 양태 내지 제 141 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 1 μ g/용량 단위 내지 10 mg/용량 단위 범위의 용량으로 대상체에 투여되는 방법.

[0160] 143. 제 142 양태에 있어서, 용량 단위가 1 mL 의 크림인 방법.

[0161] 144. 제 125 양태 내지 제 143 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 매일 내지 매달 범위의 빈도로 투여되는 방법.

[0162] 145. 제 125 양태 내지 제 143 양태 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 OCS 가 매일 내지 매주 범위의 빈도로 투여되는 방법.

[0163] 146. 제 125 양태 내지 제 145 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 국부적으로 수행되는 방법.

[0164] 147. 제 125 양태 내지 제 146 양태 중 어느 하나에 있어서, 투여가 국소적으로 수행되는 방법.

[0165] 148. 사용을 위한, 제 63 양태의 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 로서, 방법이 제 125 양태 내지 제 147 양태 중 어느 하나에 정의된 방법인 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS).

[0166] 149. 제 1 양태 내지 제 62 양태 중 어느 하나에 있어서, 소정량의 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 의 대상체로의 상기 투여가 제 67 양태 내지 제 124 양태 중 어느 하나에 정의된 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0167] 150. 사용을 위한, 제 64 양태의 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 로서, 소정량의 하나 이상

의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 의 대상체로의 상기 투여가 제 67 양태 내지 제 124 양태 중 어느 하나에 정의된 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS).

[0168] 151. 제 66 양태에 있어서, 소정량의 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 의 대상체로의 상기 투여가 제 67 양태 내지 제 124 양태 중 어느 하나에 정의된 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 용도.

[0169] 152. 제 42 양태 내지 제 62 양태 중 어느 하나에 있어서, 약학적 제형이 IV 주입물 (infusion) 로 제형화되고, 텍스트로오스 및 나트륨 클로라이드를 포함하는 방법.

[0170] 추가의 양태는 하기를 포함한다:

[0171] 153. 하기를 포함하는 조성물:

[0172] 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS);

[0173] 히드록시프로필 β -시클로덱스트린 (HPbCD); 및

[0174] 포스페이트 완충 식염수.

[0175] 154. 제 153 양태에 있어서, OCS 가 25HC3S 인 조성물.

[0176] 155. 하기를 포함하는 조성물:

[0177] 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS);

[0178] 폴리에틸렌 글리콜 3350;

[0179] 폴리소르베이트 80;

[0180] 나트륨 클로라이드; 및

[0181] 포스페이트 완충 식염수.

[0182] 156. 제 155 양태에 있어서, OCS 가 25HC3S 인 조성물.

[0183] 의심의 여지를 피하기 위해, 제 153 양태 내지 제 156 양태의 조성물은 제 1 양태 내지 제 62 양태의 방법, 제 64 양태의 사용을 위한 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) (여기서 소정량의 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 의 대상체로의 상기 투여는 상기 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함함) 및 제 66 양태의 용도 (여기서 소정량의 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 의 대상체로의 상기 투여는 상기 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함함) 에서 사용될 수 있다.

[0184] 본 개시물의 추가의 양태는 염증성 피부 질환 또는 피부 병변을 치료 또는 예방적으로 치료하기에 충분한 양의 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트 (OCS) 를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서의 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료 방법을 제공한다. 일부 양태에서, 염증성 피부 질환은 건선, 피부염, 적혈구조혈 프로토포르피린증 (EPP), 및 자외선 (UV) 흥반 중 적어도 하나를 포함한다. 일부 양태에서, 염증성 피부 질환은 건선을 포함한다. 일부 양태에서, 염증성 피부 질환은 피부염을 포함한다. 일부 양태에서, 피부염은 접촉성 피부염을 포함한다. 일부 양태에서, 피부염은 아토피성 피부염을 포함한다. 일부 양태에서, 피부염은 습진을 포함한다. 일부 양태에서, 피부염은 지루성 피부염을 포함한다. 일부 양태에서, 피부염은 건조성 피부염을 포함한다. 일부 양태에서, 피부염은 화폐상 피부염을 포함한다. 일부 양태에서, 염증성 피부 질환은 적혈구조혈 프로토포르피린증 (EPP) 을 포함한다. 일부 양태에서, 염증성 피부 질환은 자외선 (UV) 흥반을 포함한다. 일부 양태에서, 피부 병변은 피부 궤양을 포함한다. 일부 양태에서, 피부 궤양은 신경영양성 궤양, 정맥성 궤양, 동맥성 궤양 또는 국소빈혈성 궤양을 포함한다. 일부 양태에서, 신경영양성 궤양은 당뇨성 궤양을 포함한다. 일부 양태에서, 피부 궤양은 육창성 궤양을 포함한다. 추가의 양태에서, 하나 이상의 OCS 는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또한 추가의 양태에서, 하나 이상의 OCS 는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 또한 추가의 양태에서, 하나 이상의 OCS 는 약 0.001 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일 범위의 용량으로 대상체에 투여된다. 또한 추가의 양태에서, 하나 이상의 OCS 는 1 μ g/용량 단위 내지 10 mg/용량 단위 범위의 용량으로 대상체에 투여된다. 또한 추가의 양태에서, 용량 단위는 1 주사이다. 또한 추가의 양태에서, 용량 단위는 1 mL 의 크림이다. 부가적인 양태에서, 하나 이상의 OCS 는 매일 내지 매달 범위의 빈도로 투여된다. 부가적인 양태에서, 하나 이상의 OCS 는 매일 내지 매주 범위의 빈도로 투여된다. 부가적인

양태에서, 투여는 국부적 및 전신적 중 적어도 하나로 수행된다. 부가적인 양태에서, 투여는 국소적, 경구적 및 주사에 의한 것 중 적어도 하나로 수행된다. 부가적인 양태에서, 투여는 국소적으로 수행된다. 부가적인 양태에서, 투여는 주사에 의해 수행된다. 부가적인 양태에서, 투여는 경구적으로 수행된다. 기타 양태에서, 하나 이상의 OCS 는 약학적 제형으로 투여되고, 약학적 제형은 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 기타 양태에서, 약학적 제형은 로션 또는 크림이다. 기타 양태에서, 약학적 제형은 제어형 방출 제형이다. 기타 양태에서, 약학적 제형은 혼탁액이다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 하나의 올리고당류를 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 올리고당류는 선형 올리고당류, 분지형 올리고당류 또는 시클릭 올리고당류를 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 올리고당류는 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체를 포함한다. 기타 양태에서, 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체는 히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 하나의 알코올을 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 알코올은 디올을 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 프로필렌 글리콜을 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 하나의 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 하나의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 하나의 폴리소르베이트를 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 하나의 염을 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 염은 나트륨 클로라이드를 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 하나의 보존제를 포함한다. 기타 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제는 적어도 하나의 완충제를 포함한다. 기타 양태에서, 약학적 제형은 포스페이트 완충 식염수를 포함한다. 기타 양태에서, 약학적 제형은 히드록시프로필 시클로덱스트린을 포함하지 않는다. 기타 양태에서, 약학적 제형은 히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 포함하지 않는다.

- [0185] 추가의 양태는 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료 방법에서 사용하기 위한, 본원에 정의된 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 슬페이트 (OCS) 를 제공한다.
- [0186] 부가적인 양태는 본원에 기재된 용도 및 본원에 기재된 방법을 위한, 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 슬페이트 (OCS) 를 제공한다.
- [0187] 또한 추가의 양태는 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 치료 또는 예방적 치료 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 정의된 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 슬페이트 (OCS) 의 용도를 제공한다. 일부 양태에서, 방법은 본원에 기재된 방법이다.

도면의 간단한 설명

- [0188] 본 발명은 하기 본 발명의 명세서에서 추가로 설명되고, 하기와 같은 언급되어 있는 복수의 비제한적 도면을 참조한다:
- 도 1A, 1B, 및 1C. A, 래트 (수컷 및 암컷) 의 주사 부위에서 조직병리학 발견의 발생률; B, 개 (수컷 및 암컷) 의 주사 부위에서 조직병리학 발견의 발생률; C, 주사 부위 팽윤 (총 발생/개의 수).
- 도 2. 실시예에 따라 처리된 마우스에서 홍반 (발적).
- 도 3A 및 3B. 실시예에 따라 ELISA 에 의해 측정된 건선성 피부/병변에서 A, IL-17 및 B, TNF α 단백질 수준.
- 도 4A 및 B. 연구 약물 투여 부위의 예시적 다이어그램. A, 옵션 1; B, 옵션 2.
- 도 5A 및 B. LPSI 스코어 요약. A, 평균 약물 또는 비히클 대 미처리 LPSI 스코어 간의 차이; B, 용액 또는 혼탁액 제형 중 25HC3S 의 LPSI 스코어: 평균 약물 대 비히클 LPSI 스코어 간의 차이.
- 도 6A-C. 개별 LPSI 성분. A, 박리, B, 경결 및 C, 홍반에 대한 스코어. 평균 약물 대 비히클 스코어 간의 차이 (90% 신뢰 구간 (CI) 으로 나타남).
- 도 7. 제 1 및 제 2 사체 피부 플러스 연구 (cadaver skin flux study) 에서 깊은 피부 (deep skin) 중 발견된 약물의 양.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0189] 대상체에서 염증성 피부 질환 및 피부 병변의 치료 및/또는 예방적 치료 방법은 본원에 기재되어 있고, 염증성

피부 질환을 유도, 유발하거나 이에 의해 유발되거나 이와 관련이 있는 상태의 치료 및/또는 예방적 치료 방법도 기재되어 있다. 방법은 일반적으로 발병되거나 발병이 쉬운 피부와 접촉하는 것을 포함하고, 이때 적어도 하나의 산소첨가된 콜레스테롤 술레이트 (OCS)는 질환/상태를 치료 및/또는 예방적으로 치료하기에 유효하거나 충분한 양이다. 방법은 일반적으로 상기 처리를 요구하는 대상체, 예를 들어 상기 처리로부터 이로울 수 있는 대상체, 예를 들어 염증성 피부 질환에 민감하거나, 이미 염증성 피부 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 나타내기 때문에 상기 처리로부터 이로울 수 있는 대상체를 확인 또는 진단하는 것을 포함한다. 예를 들어, 대상체는 급성 손상 (예를 들어, 피부 손상제에 대한 노출 또는 의심되는 노출), 또는 만성 상태 (예를 들어, 피부-손상제에 대한 장기간 노출, 염증성 피부 질환에 대한 유전적 소인 등) 으로부터 유도된 피부 질환을 갖는 사람 또는 피부병에 취약하게 하는 다른 상태를 갖는 사람 (예컨대, 당뇨), 및/또는 다른 원인으로부터의 기타 상태를 갖는 사람과 같은 특정 환자 집단의 구성원일 수 있다.

[0190] 일부 양태에서, 본 개시물은 발병 부위에 증상을 완화시키기에 충분한 국부적 용량을 제공하기 위해, 예를 들어 발병 부위에 직접 또는 이에 인접한 피하 투여, 국소적 투여 등에 의해, 국부적으로 피부 염증을 처리하는 방법을 제공한다. 다시 말해서, 일부 양태에서, 본 발명의 방법은 전신적이지 않은 전달을 포함한다. 그러나, 일부 양태에서, 특정 진단 (예컨대, 피부 염증 또는 피부 병변)에 대한 전달 경로는 전신적으로 처리될 수 있거나 하나 초과의 투여 경로 (예를 들어, 국부 전달과 조합된 전신성 주사)에 의해 처리될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 특정 경로 (예를 들어, 국소적으로, 또는 국부 피하 주사에 의해)에 의해 처리된 대상체는, 상이한, 동시이환 (comorbid) 질환 또는 상태를 위한 동일한 경로 또는 또 다른 경로에 의해 투여된 하나 이상의 OCS로 처리되거나 처리될 수 있거나, 또한 처리될 수 없다. 예를 들어, 대상체는 OCS 제형을 취함으로써 (예를 들어, 구강, 정맥내, 등), 이미 적어도 하나의 OCS로 처리 (예를 들어, 고 콜레스테롤, 장기 부전, 등을 위해) 되고 있을 수 있다. 상기 처리는 또한 피부 염증을 위한 처리제를 투여하는 것을 막지 않는다.

[0191] 정의

[0192] 하기 정의가 전반적으로 사용된다:

[0193] 본원에 사용되는 바와 같은, "적어도 하나의" 는 1, 2, 3, 4 이상을 의미한다.

[0194] 치료 및 예방적 치료

[0195] 본원에 사용되는 바와 같은, "예방학적으로 치료하다" ("예방학적 치료", "예방학적으로 치료하는" 등) 및 "예방하다" ("예방", "예방하는" 등)은 이를 필요로 하는 대상체에게 적어도 하나의 OCS의 예방학적 투여에 의한, 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 적어도 하나의 증상의 발생을 막아내거나 피하는 것을 상호교환적으로 지칭한다. 일반적으로, "예방학적" 또는 "예방"은 장애를 발달시킬 환자의 가망성에서의 감소에 관한 것이다. 전형적으로, 대상체는 당업자에 의해 질환 또는 원치 않는 상태의 적어도 하나의 증상을 발달시킬 위험이 있거나 발달시키기 쉬운 것으로 고려되거나, 의료적 개입의 부재에서 질환/상태의 적어도 하나의 증상을 발달시킬 가망성이 있는 것으로 고려된다. 일반적으로, 그러나, "예방" 또는 "예방학적 치료"의 경우, 투여는 대상체가 질환 (상태, 장애, 증후군 등; 달리 나타내지 않는 한 상기 용어는 본원에서 상호교환적으로 사용됨)의 증상을 갖는, 또는 갖는 것으로 알려지거나 확인되기 전에 일어난다. 다시 말해서, 증상은 아직 명시적이거나 관찰가능하지 않을 수 있다. 대상체는 유전적 소인; 최근의 특정한 또는 의심되는 또는 피할 수 없는 독성제 (예를 들어, 독성 화학물질 또는 의약, 방사선 등)에 대한 항후 노출; 또는 예방되어지는 질환/상태의 발달과 연결되거나 관련되어 있는 또 다른 스트레스 요인 또는 스트레스 요인의 조합에 대한 노출 또는 이의 경험을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 요인으로 인한 위험이 있는 것으로 고려될 수 있다. 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 예방의 일부 양태에서, 대상체는 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 잠재적인 전구 증상, 예를 들어, 홍반을 이미 나타낼 수 있다. 상기 양태에서, 대상체의 치료는 전구 상태의 해로운 또는 유해한 영향 또는 결말 (결과)을 예방한다. 질환 또는 상태의 "예방" 또는 "예방학적 치료"는 검출 가능한 증상의 발생을 완전히 예방하는 것을 수반할 수 있거나, 대안적으로 본원에 제공되는 의료적 개입의 부재 하에, 즉, 하나 이상의 OCS가 투여되지 않는 경우 일어날 수 있을 염증성 피부 질환의 적어도 하나의 증상의 정도, 심각성 또는 지속 기간을 경감 또는 감소시키는 것을 수반할 수 있다. 대안적으로, 대상체는 초기 증상을 경험할 수 있고, 예방되는 것은 만연한 질환으로의 진행이다.

[0196] 일부 양태에서, 예방되는 질환 결말 또는 결과는 대상체의 죽음이다.

[0197] 본원에서 사용되는 바와 같은 "치료하다" (치료, 치료하기 등)는 적어도 하나의 OCS를 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 적어도 하나의 증상을 이미 나타내는 대상체에 투여하는 것을 말한다. 다시 말해서, 질환과 관

련있는 것으로 알려진 적어도 하나의 파라미터가 대상체에서 측정, 검출 또는 관찰되었다. 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 "치료"는 하나 이상의 OCS 의 투여 전 또는 투여시 존재하였던 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 적어도 하나의 증상의 경감 또는 감쇠, 또는 일부 예에서는 완전한 소멸을 수반한다. 따라서, 예를 들어 건선의 치료는 건선과 관련된 손상을 예방 또는 치료하는 것을 포함한다.

[0198] 본원에서 사용되는 바와 같은, "피부"는 동물의 외피 또는 외부 커버를 형성하는 막 조직을 지칭한다. 척추 동물에서, 피부는 표피 및 진피를 포함한다. 그러나, 본 개시물은, 외부 환경에 대한 신체의 장벽의 일부를 형성하는 기타 조직, 예컨대 막 (예를 들어, 점막), 즉 입, 코, 귀, 질, 직장, 및 눈의 결막 등의 막을 형성하는 것과 같은 신체의 외적으로 접근가능한 공동 또는 부위에 막을 형성하는 조직의 얇고 유연한 층의 염증 또는 피부 병변을 예방 또는 치료하는 것을 포함한다.

치료되기 위한 질환/상태

[0200] 본원에 기재된 조성물 및 방법으로 치료되는 대상체는 일반적으로 "염증성 피부 질환" 또는 "염증성 피부병"으로 진단되었고/되었거나, 하나 이상의 피부 병변으로 고통받고 있다. 일부 양태에서, 염증은 비(非)-감염성 염증, 예를 들어 감염원에 의해 유발되지 않거나 이와 관련되지 않은 염증이다. 염증성 피부 질환 또는 피부 병변의 증상은 대상체의 하나의 부위 (위치)에서 발생할 수 있거나, 다중 부위에서 발생할 수 있다. 일부 양태에서, 하나 이상의 염증성 피부병 및 하나 이상의 피부 병변은 대상체에서, 피부 또는 막의 인접 부분에서, 또는 개체의 개별 부위에서 발생할 수 있다.

[0201] 염증성 피부 질환은 전형적으로 예를 들어 발적, 가려움, 건조함, 거침, 얇게 벗겨짐 (flaky), 염증을 형성함 (inflamed), 및 자극 받은 피부를 특징으로 하고, 피부는 또한 물집, 비늘모양 플라크 등을 나타낼 수 있다. 일부 양태에서, 염증성 피부 질환은 급성이고, 일반적으로 치료되지 않더라도 몇 일 또는 몇 주 이내에 해결되고, 본 개시물의 조성물 및 방법은 질환 해결 (예를 들어, 가려움, 발적 등의 완화) 도중 증상을 완화시키고/시키거나 증상의 사라짐을 촉진한다. 대안적으로, 일부 양태에서, 피부 염증성 질환/장애는 만성이고, 예를 들어 치료 없이, 또는 심지어 종래의 치료에 의해, 증상은 몇 주, 몇 개월, 또는 몇 년 동안 지속되거나 심지어 무한정 지속된다. 본 개시물의 조성물 및 방법의 사용은, 질환이 지속되는 동안 만성 피부 염증의 증상을 완화 (증상의 경감을 제공) (예를 들어, 피부의 가려움, 발적, 크래킹 및 벗겨짐 완화, 피부 병변의 치유 촉진 등) 시키고/시키거나, 또한 이외에 존재할 수 있는 증상을 일부 또는 전부 완치 (증상의 완전한 또는 거의 완전한 사라짐을 유발) 시킨다.

[0202] "염증성 피부 질환"은 특정의, 알려지거나 식별가능한 병인 작용제에 대한 노출에 의해 유발되는 질환 및 상태, 및 또한 원인이 잘 정의되지 않은 질환/상태를 포함하는 것으로 의도되고, 예를 들어 이는 면역 장애 또는 기능 부전 (예를 들어, 자가면역 반응), 스트레스, 식별되지 않은 알러지, 유전적 소인 등에 기인하고/하거나 하나 초과의 요인에 기인한다.

[0203] 본원에 사용되는 바와 같은, "피부 병변"은 가장 일반적으로 피부 주변에 비해 비정상적인 성장 또는 외관을 갖는 피부 부위를 지칭한다. 예를 들어, 피부 부위는, 하나 이상의 바깥쪽 피부 층 (적어도 표피), 및 가능하게는 진피 및/또는 하부 조직을 노출하는 피하조직 (하피)의 파손을 나타낼 수 있다. 피부 병변은, 예를 들어 피부 궤양, 즉 피사성 염증 조직의 탈리 (sloughing)에 의해 생성된 피부의 표면의 국부적 결함, 파괴 또는 파임 (excavation)을 포함한다. 궤양은 예를 들어 사실상 신경영양성 (neurotrophic) 또는 국소빈혈성 일 수 있고, 육창성 궤양, 당뇨성 궤양 (이는 흔히 발 궤양임) 등을 포함한다. 또한 육창 (bed sore) 또는 압력성 궤양으로도 알려진 육창성 궤양은, 압력, 또는 전단과 조합된 압력의 결과로서, 통상적으로 뼈 돌출부 (bony prominence)에 대한 피부 및/또는 하부 조직에 대한 국부화된 손상을 특징으로 한다. 상기 궤양은 전형적으로 장시간 한 자세로 누워 있음으로부터 유발되어, 예를 들어 등 또는 엉덩이에 대한 압력 및/또는 특히 뼈 돌출부, 예컨대 천골에 대한 압력 (천골 육창 (sacral decubitus))에 의해 피부의 순환이 손상되게 된다. 본원에 개시된 조성물 및 방법은 육창성 궤양의 4 단계 (I-IV) 중 임의의 단계를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 전형적으로 다리 또는 발의 정맥성 및 동맥성 궤양의 치료가 또한 포함된다. 또한, 피부 병변은 고의적 파손 또는 우발적 파손, 예를 들어 베임, 스크래치, 절개 등에 의해, 염증 또는 감염을 동반하면서 또는 동반하지 않으면서, 유발되는 것을 포함한다. 피부 병변은 또한 상처, 아물지 않은 상처 (open sore) 등으로 언급될 수 있다. 피부 병변의 근본적인 원인은 염증, 감염 (예를 들어, 바이러스성 또는 박테리아성 감염), 신경병증, 국소빈혈, 피사 (예를 들어, 당뇨성 궤양에서 발생하는 것과 같은), 또는 이들 중 하나 이상의 조합일 수 있다. 또한, 다수의 피부 질환은 염증 및 하나 이상의 피부 병변 모두에 의해 유발되고/되거나, 이를 특징으로 하고, 상기 모든 피부 질환 및/또는 병변, 또는 이의 증상은 본원에 개시된 조성물

및 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0204] 의심을 피하기 위해, 피부 병변은 피부 괴사를 포함한다. 따라서, 본원에 기재된 방법 및 기법은 피부 괴사의 치료 또는 예방적 치료에 적합하다.

[0205] 염증성 피부 질환/장애 (특히, 만성 염증성 피부 질환) 는 비제한적으로 예를 들어 하기를 포함한다: 아토피성 피부염, 모든 유형의 건선, 여드름, 어린선, 접촉성 피부염, 습진, 광피부증, 건조 피부병, 단순포진, 대상포진 (띠 헤르페스 (shingles)), 썬번 (sunburn) (예를 들어, 극심한 썬번), 등. 본원에서 달리 명시되지 않는 한 모든 유형의 건선이 건선으로 지칭된다.

[0206] 일부 양태에서, 치료되는 질환/상태는 건선이고, 물방울 (guttate), 농포성 (pustular), 손발톱, 광민감성, 굴축 (flexural) 플라크, 및 홍피성 건선 (erythrodermic psoriasis) 을 포함한다. 건선은 일반적으로 면역 장애로 인식되고, 감염 (예를 들어, 폐혈성 인두염 또는 아구창 (thrush)), 스트레스, 피부에 대한 손상 (베임, 긁힘, 벌레 물림, 극심한 썬번), 특정한 약제 (리튬, 항말라리아제, 퀴니딘, 인도메타신 포함) 등과 같은 요인에 의해 유발되거나 이와 관련될 수 있고, 제 2 형 당뇨, 심혈관 질환, 고혈압, 크론병, 고콜레스테롤, 우울증, 궤양성 대장염 등과 같은 다른 면역 질환과 동반될 수 있다. 이러한 원인, 또는 임의의 다른 원인 또는 알려지지 않은 원인 중 임의의 것에 기인하는 건선은 본원에 기재된 제형 및 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0207] 일부 경우에, 개체 (환자) 는 하기 중 하나를 나타내는 경우 건선인 것으로 정의된다: 1) 은백색의 스케일로 덮인 염증형성되고 팽윤된 피부 병변 (플라크 건선 또는 심상성 건선 (psoriasis vulgaris)); 2) 몸통, 팔 또는 다리에 나타난 작고 붉은 점 (물방울 건선); 3) 피부의 굴곡 표면에서 스케일링 없이 매끄러운 염증형성된 병변 (간찰부 건선 (inverse psoriasis)); 4) 가려움 및 팽윤이 동반되거나 동반되지 않는 미세 스케일의 광범위한 발적 및 벗겨짐 (홍피성 건선); 5) 물집-유사 병변 (농포성 건선); 6) 은백색의 스케일로 덮인 상승된 염증형성된 두피 병변 (두피 건선); 7) 황색 착색화가 동반되거나 동반되지 않는, 오목형성 손톱, 허물어진 손발톱, 또는 손발톱 바닥 (nail bed)로부터의 손발톱의 탈착 및 염증 (손발톱 건선).

[0208] 일부 양태에서, 치료되는 질환/상태는 피부염의 형태이고, 이는 피부의 염증으로 정의되는 일반적인 용어이다. 피부염은 업계에서 또한 습진으로 언급된다. 또한, 습진은 "아토피성 피부염" 으로 언급될 수 있고, 예를 들어 American Academy of Dermatology 의 웹사이트 "aad.org/public/diseases/eczema/atopic-dermatitis" 을 참조한다. 이러한 명칭은 가려움, 염증형성된 피부 발진을 유발하는 다양한 상태를 기재하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있고, 주로 표피를 수반하는 임의의 표피상의 염증성 과정을 지칭하고, 이는 초기에 발적, 가려움, 극미한 구진 및 소포, 위핑 (weeping), 진물, 및 크러스팅 (crusting), 및 후기에 스케일링, 태선화 (lichenification), 및 흔히 색소침착에 의해 나타난다.

[0209] 다양한 유형의 아토피성 피부염/습진이 알려져 있고, 이는 건성 습진, 포진성 습진, 화폐상 습진, 신경성피부염, 건조성 습진 홍반 (겨울에 난방된 방의 낮은 습도가 각질층으로부터 과도한 물 손실을 유발하는 경우 주로 발생하는, 피부의 건조 스케일링, 미세 크래킹, 및 소양증), 및 지루성 피부염을 포함한다. 이러한 상태는 일반적으로 만성적으로 염증형성된 피부 및 때때로 참을 수 없는 가려움을 특징으로 하는 비(非)-전염성 장애이고, 이는 흔히 천식 및 꽃가루 알러지와 같은 호흡계를 수반하는 알러지성 장애 및 스트레스와 관련되어 있다. 비록 아토피성 피부염은 임의의 연령에서 나타날 수 있지만, 이는 어린이 및 청소년에서 가장 일반적이다 (예를 들어, 소아 습진). 이는 진물이 나고, 껍질을 형성하는 피부를 특징으로 하며, 소아 습진은 가장 흔히 얼굴 및 두피에서 발생한다. 통상적으로 상태는 어린이의 2 번째 생일 전에 개선되며, 치료는 그 시점까지 증상을 억제할 수 있다.

[0210] 습진의 소아 형태는 출생 직후, 흔히 소아 생애의 4개월까지 먼저 나타날 수 있다. 소아 습진은 일반적으로 발적, 건조, 약간 비늘모양, 크래킹 및 벗겨진 피부, 또는 때때로 축축하고 진물이 나는 피부로 나타난다. 소아 습진은 가장 흔히 얼굴, 두피, 목, 및 기저귀 부위 주변에서 나타난다. 보다 고연령의 어린이 및 청소년은 일반적으로 굴곡 부위 및 볼에서 질환의 나타남을 경험한다. 소아 습진을 겪는 개체의 절반 이하에서, 질환은 4세까지 완치되고; 그러나 또한 이러한 개체에서, 질환은 후기 연령에서 나타날 수 있다. 습진 피해자의 여전히 대다수는 질환이 통상적으로 사라지는 시점인 약 30세까지는 청소년 시기 동안 가끔씩 질병의 갑작스러운 재발 (flare up) 을 경험한다.

[0211] 습진의 성인 형태는 일반적으로 팔꿈치 앞쪽 및 슬와 부위, 및 일부 경우에 손, 발 및 얼굴 주변에 나타난다. 발병된 피부는 일반적으로 건조하고, 홍반을 일으키고, 박테리아 크러스팅 및 발적과 함께 벗겨진다.

[0212] 다양한 개체에서 발생하는 습진의 국부화된 형태는 주로 손목, 발목, 손, 발 및 귀 주변뿐 아니라 항문 주변,

외음부 주변, 및 음낭 영역에서 나타난다.

[0213] 아토피성 습진의 부작용은 이러한 질환과 관련된 가려움 또는 소양감이다. 아토피성 습진을 겪는 사람은 흔히 소양감이 평생 동반됨을 알게 된다. 상기 참을 수 없는 가려움으로부터의 임의의 경감은 발병 대상체에 임상적 이점을 갖는다. 식이요법 및 정서적 요인과 같은, 아토피성 습진의 발생에서 중요한 역할을 하는 다수의 요인이 존재한다. 나아가, 계절 변동은 중요한 요인이며, 아토피성 습진은 일반적으로 겨울철에 보다 악화된다.

[0214] 아토피성 습진을 겪는 사람의 가장 큰 두려움 중 하나는 증가된 위험의 바이러스성 감염, 특히 단순포진 바이러스 또는 백시니아 (vaccinia) 바이러스에 의한 체내 침입이다. 부가적으로, 아토피성 습진을 겪는 사람은 환경적 자극원에 대해 비정상적으로 민감하다. 따라서, 질환으로 고통받는 사람은 흔히 부드럽고 가벼운 옷을 입고; 열원으로부터 멀리 떨어져 있고; 최소한의 양의 비누를 사용하여 5분 이하의 간단한 목욕 또는 샤워를 하고; 페인트, 클렌저, 용매, 화학 스프레이, 먼지 등과 같은 주요 자극원을 회피하고; 때때로 거주지를 따뜻하고 건조한 온도, 변동이 없는 기후 (온도가 극단적으로 거의 변하지 않음)로 변경하도록 권고 받는다.

[0215] 한 양태에서, 아토피성 피부염은 예를 들어 알러지성 반응을 유발하는 작용제에 대한 노출에 의해 유발되는 접촉성 알러지성 피부염이다. 아토피성 피부염의 일반적인 유발원은 예를 들어 비누 및 하우스홀드 세정제 (예를 들어, 다목적 세정제, 식기용 세제, 세탁용 세제, 창문용 세정제, 가구용 폴리시, 배수구용 세정제, 화장실용 소독제 등); 의류 (예를 들어, 옷과 같이 거친 패브릭); 열; 라텍스와의 접촉; 화장품 및 화장품의 성분 (예를 들어, 아스코르브산, 파라벤 보존제, 및 알파 히드록시산, 예컨대 글리콜산, 말산, 및 락트산); 식물, 예컨대 독성 아이비, 독성 오크, 독성 옻나무로부터의 오일; 식품, 특히 산성 식품 또는 스파이스와의 접촉; 니켈, 코스튬 쥬얼리의 일반적인 성분, 시계밴드, 지퍼 등; 썬스크린 및 이의 성분, 예를 들어 파라-아미노벤조산 (PABA)-계 화학물질; 등을 포함한다.

[0216] 일부 양태에서, 예방 또는 치료되는 피부 염증은 "기저귀 발진" 이고, 이는 신생아에서 발생할 수 있고, 다른 실금 개체에서도 발생할 수 있다. 기저귀 발진은 i) 자극성 또는 접촉성 피부염으로 분류될 수 있거나; ii) 피부 감염, 예컨대 포도상구균 또는 연쇄상구균 박테리아성 감염 또는 효모/진균 감염 (예를 들어, 칸디다)에 기인할 수 있거나; iii) 예를 들어 세정 제품, 기저귀 성분, 등에 대한 알러지성 반응에 의해 유발될 수 있다.

[0217] 기타 양태에서, 예방 또는 치료되는 피부 염증은 주사 (rosacea)이다. 이러한 피부 상태의 정확한 원인은 알려져 있지 않다. 증상은 얼굴의 중앙 또는 심지어 어깨, 가슴 및 등에서 발적 및 홍조; 관찰되는 파열된 혈관 (스파이더 정맥 (spider vein)); 화상을 입거나 가려울 수 있는 팽윤, 민감성 피부; 건조한 피부; 거칠고, 비늘모양 피부; 울퉁불퉁한 텍스처의 피부의 거칠어짐; 붉고 자극 받은 눈 및 팽윤된 눈꺼풀; 등을 포함할 수 있다. 주사의 모든 유형은 본원에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여 예방 또는 치료될 수 있고, 이는 홍반 혈관 확장성 주사 (erythematotelangiectatic rosacea), 구진농포성 주사 (papulopustular rosacea), 떨기코종형 주사 (phymatous rosacea), 및 안구 주사 (ocular rosacea)를 포함한다.

단순포진

[0219] 일부 양태에서, 처리된 환자는 헤르페스 (Herpes) 바이러스를 갖는다. 헤르페스 바이러스 중에서, 헤르페스 바이러스 호미니스 (*Herpesvirus hominis*)의 영향이 현재까지 가장 일반적으로 경험된다. 단순포진의 원인인 헤르페스바이러스 호미니스는 2 개의 상이한 형태를 갖는다: I 형 및 II 형. I 형은 입술 또는 코 주변의 보기 흉한 병변 및 입술 발진 형태의 구순 포진 (구강 포진)을 유발한다. II 형은 허리 아래 (주로 생식기 부위)에 나타나는 발진 형태의 음부 포진 (*Herpes genitalis*) (음부 헤르페스, genital herpes)을 유발한다. 두 유형은 이의 거동의 성질에 관해 거의 차이가 없고, 둘 중 하나는 다른 하나의 것을 취할 수 있다. 따라서, II 형은 입술 발진을 유발할 수 있는 한편, I 형은 또한 생식기를 감염시킬 수 있다. 그럼에도 불구하고, II 형이 음부 헤르페스의 약 80 퍼센트 (80%) 이상을 차지한다.

[0220] I 형 및 II 형 둘 모두는 성적 접촉뿐 아니라 비(非)-성적 접촉에 의해 전염될 수 있고; 그러나, 음부 헤르페스는 일반적으로 성교를 통해 전염될 수 있다. 생식기의 I 형 감염 또는 구강의 II 형 감염은 구강-생식기 접촉을 통해 발생할 수 있다. 입술 발진 바이러스는 두 사람이 키스를 하거나, 같은 수건을 사용하여 얼굴을 닦을 때와 같은 간단한 방식으로 전염될 수 있다. 감염 부위를 만진 후 눈을 비빔으로써 눈은 간단하게 감염될 수 있다. 따라서, 단순포진 바이러스 I 형 및 II 형이 전염될 수 있는 여러 방식이 존재한다. 나아가, 일반적인 경우는 아니지만, 바이러스의 전염은 심지어 단순포진의 증상이 나타나기 전 또는 감염된 사람이 자신이 단순포진에 걸렸음을 인지하기 전에 발생할 수 있다.

[0221] 단순포진 감염의 증상은 작은 범프 (bump) 또는 물집의 클러스터의 발달을 포함하고, 이는 때때로 발열 또는 팽윤 림프샘보다 선행되거나, 이와 동반된다. 이후, 물집 위에 크러스트가 생기고, 상처는 사라진다 (통상적으로 첫번째 증상 후 3주 이내에). 그러나, 바이러스는 평생 체내에 잔류하고, 타액선, 신경 조직 및 림프절과 같은 상기 장소에서 활동하지 않으면서 존재한다. 첫번째 공격으로부터의 회복 후, 후속 감염이 다음 몇 년 동안, 공격 빈도가 점진적으로 감소할 때까지 발생할 수 있다. 그러나, 때때로, 개체의 남은 생애 동안 재발이 나타날 수 있다. 이때, 포진 감염의 재발은 스트레스, 피로, 태양에의 노출, 트라우마, 발열 또는 월경에 의해 흔히 유발된다.

[0222] 기타 합병증이 단순포진 바이러스로 고통받는 사람에서 발생할 수 있다. 단순포진을 겪는 사람이 상처 또는 물집을 만진 다음 눈을 비비는 경우, 헤르페스 각막염으로 알려진 심각한 눈 감염이 발생할 수 있다. 수천 명의 미국인이 매년 이러한 질환으로 인해 시력을 잃는다.

[0223] 여성의 경우, 음부 단순 헤르페스는 특수한 위험을 갖는다. 우선, 음부 헤르페스는 자궁경부암과 연관되어 있다. 여성 포진 피해자는 감염되지 않은 여성에 비해 자궁경부암 발생률이 5 내지 7 배 더 높다. 음부 단순 헤르페스는 또한 심각한 선천적 결함을 유발할 수 있다. 활성 음부 단순 헤르페스 감염의 임신 여성은, 태아가 산도를 통과함에 따라 태아에게 질환을 옮길 확률이 50 퍼센트 (50%) 이다. 단순포진이 발병된 신생아의 약 50 퍼센트 (50%)는 감염으로 인해 사망하고; 생존자의 75 퍼센트 (75%)는 실명 또는 뇌 손상을 겪는다. 다행히도, 출산 시점 가까이에 상처가 발견되는 경우, 태아가 산도를 통과함에 따른 신생아의 감염을 방지하기 위해 의사가 제왕절개를 수행할 수 있다.

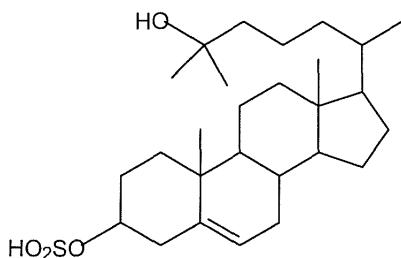
[0224] 대부분의 미국인은 단순포진 바이러스에 노출되어 있고; 실제로, 80 퍼센트 (80%)의 미국인은 단순포진 바이러스를 갖고 있으며, 95 퍼센트 (95%) 이하의 시험된 혈액 샘플에서 바이러스에 대한 항체가 발견되었다. 일부 사람들은 절대로 증상을 경험하지 않지만 (가능하게는 바이러스를 물리치는 이의 면역계로 인해 이의 공격을 바이러스가 견디지 못함), 단순포진 바이러스를 갖는 사람과 성적으로 접촉한 사람 8명 중 약 7명은 감염될 것이다. 3천만 내지 7천만 명의 미국인이 가끔 단순포진 감염의 가장 일반적인 형태인 입술 발진을 겪는 것으로 추정된다. 나아가, 5백만 내지 2천만 명의 미국인이 음부 단순 헤르페스를 겪고, 매년, 50만 명 초과의 미국인이 이에 더해지는 것으로 추정된다.

[0225] 단순포진의 효과적인 치료로 알려진 것이 없음에 따라, 단순포진으로 고통받는 총 환자 수는 계속 증가하고 있다. 과학자들은 비타민 C, 아연, 에테르 및 아이스 팩과 같은 포진에 대한 다수의 상이한 치료를 시도했고, 중단했다.

화합물 및 조성물

[0226] 본원에 기재된 방법 및 조성물에서 사용되는 OCS 의 예는 비제한적으로 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-슬레이트 (25HC3S); 5-콜레스텐-3, 25-디올, 디슬레이트 (25HCDS); 5-콜레스텐, 3, 27-디올, 3-슬레이트; 5-콜레스텐, 3, 27-디올, 3, 27-디슬레이트; 5-콜레스텐, 3, 7-디올, 3-슬레이트; 5-콜레스텐, 3, 7-디올, 3, 7-디슬레이트; 5-콜레스텐, 3, 24-디올, 3-슬레이트; 5-콜레스텐, 3, 24-디올, 3, 24-디슬레이트; 5-콜레스텐, 3-올, 24, 25-에폭시 3-슬레이트; 및 이의 염, 특히 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 25HC3S 의 설명은 예를 들어 본원에 그 전체가 참조로서 인용된, U.S. 특허 No. 8,399,441에서 발견된다. 25HCDS 의 설명은 예를 들어 본원에 그 전체가 참조로서 인용된 U.S. 공개 출원 No. 20150072962에서 발견된다. 특정한 양태에서, OCS 는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-슬레이트 (25HC3S) 및 5-콜레스텐-3, 25-디올, 디슬레이트 (25HCDS) (단독으로 또는 조합으로)로부터 선택된다. 추가의 양태에서, OCS 는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-슬레이트 (25HC3S) 이다. OCS 는 전형적으로 체내에서 자연적으로 발생하는 OCS 의 합성 형태이다.

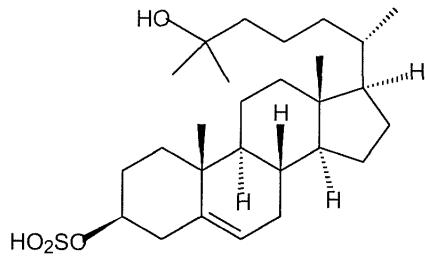
[0228] 한 양태에서, OCS 는 하기 식의 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-슬레이트 (25HC3S) 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0229]

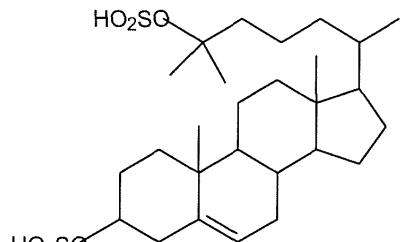
[0230]

한 양태에서, OCS 는 하기 식의 5-콜레스텐-3 β , 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



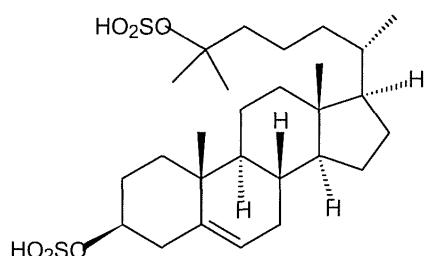
[0231]

한 양태에서, OCS 는 하기 식의 5-콜레스텐-3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



[0233]

일부 양태에서, OCS 는 하기 식의 5-콜레스텐-3 β , 25-디올, 디술페이트 25HCDS 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



[0235]

일부 양태에서, 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 양태에서, 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 3-술페이트 (25HC3S) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진다. 일부 양태에서, 하나 이상의 산소첨가된 콜레스테롤 술페이트는 5-콜레스텐-3, 25-디올, 디술페이트 (25HCDS) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진다.

[0237]

화합물은 순수한 형태 또는 적합한 엘리시르, 결합제 등 (일반적으로 "담체"로서 언급됨)을 포함하는 약학적으로 허용가능한 제형 (또한, 본원에서 약학적 제형 또는 약학적 조성물로 언급됨) 또는 약학적으로 허용가능한 염 (예를 들어, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 리튬 염, 암모늄 등) 또는 기타 착물로서 투여될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 제형이 고체, 반-고체 및 액체 복용 형태, 예컨대 타블렛, 캡슐, 크림, 로션 및 에어로졸화 복용 형태 등 모두를 제조하기 위해 통상적으로 이용된 고체, 반-고체 및 액체 물질을 포함하는 것으로 이해되어야만 한다.

[0238]

적합한 약학적 담체는 불활성 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매를 포함한다. 고체 담체의 예는 락토오스, 백토, 수크로오스, 시클로덱스트린, 탈크, 젤라틴, 한천, 펩틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 셀룰로오스의 보다 저급 알킬 에테르이다. 액체 담체의 예는 시럽, 피넛 오일, 올리브 오일, 인지질, 지방산, 지방산 아민, 폴리옥시에틸렌, 이소프로필 미리스테이트 또는 물이다. 기타 담체/희석제는 하기를 포함한다: 피넛 오일, 에틸 코코에이트, 옥틸 코코에이트, 폴리옥시에틸렌화 수소첨가 피마자 오일, 액체 파라핀, 이소프로판올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 파라핀, 셀룰로오스, 파라벤, 스테아릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 이소프로필 미리스테이트 및 폐녹시에탄올. 유사하게, 담체 또는 희석제는 임의의 당업계에 알려진 지효성 방출 (sustained release) 물질, 예컨대 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리

세롤 디스테아레이트 (단독으로 또는 왁스와 혼합으로) 를 포함할 수 있다. 또한, 화합물은 수성 또는 오일 기재 비히클로 제형화될 수 있다. 물은 조성물의 제조를 위한 담체로서 사용될 수 있고, 이는 또한 조성물을 등장성으로 만들기 위해 통상의 완충제 및 작용제를 포함할 수 있다.

[0239]

기타 잠재적인 첨가제 및 기타 물질 (바람직하게는 일반적으로 안전한 것으로 간주되는 것들 [GRAS: Generally Regarded As Safe]) 은 하기를 포함한다: 착색제; 풍미제; 계면활성제 (예를 들어, 폴리소르베이트 (예컨대 TWEEN® 20, 40, 60, 및 80 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트를 포함하는 비이온성 계면활성제)), 소르비탄 에스테르 (예컨대, Span® 20, 40, 60, 및 85), 및 폴록사며 (예컨대, Pluronic® L44, Pluronic® F68, Pluronic® F87, Pluronic® F108 및 Pluronic® F127); 쯔비터이온성 계면활성제, 예컨대 레시틴; 음이온성 계면활성제, 예컨대 나트륨 도데실 술페이트 (SDS) 및 술페이트화 피마자 오일; 및 양이온성 계면활성제, 예컨대 벤잘코니쿰 클로라이드 및 세트리미드). 계면활성제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 폴리옥실 35 피마자 오일 (Cremophor® EL), 폴리옥실 40 수소첨가 피마자 오일 (Cremophor® RH 40), 폴리옥실 60 수소첨가 피마자 오일 (Cremophor® RH 60), d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 (TPGS), 12-히드록시스테아르산의 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어, Solutol® HS-15), PEG 카프릴릭/카프릭 글리세리드, 예컨대 PEG 300 카프릴릭/카프릭 글리세리드 (예를 들어, Softigen® 767), PEG 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드, 예컨대 PEG 400 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드 (예를 들어, Labrafil® M-1944CS), PEG 리놀레이크 글리세리드, 예컨대 PEG 300 리놀레이크 글리세리드 (예를 들어, Labrafil® M-2125CS), 폴리옥실 8 스테아레이트 (예를 들어, PEG 400 모노스테아레이트), 폴리옥실 40 스테아레이트 (예를 들어, PEG 1750 모노스테아레이트), 폐퍼민트 오일, 올레산, 스테르산, 등); 및 용매, 안정화제, 엘릭시르, 및 결합제 또는 캡슐화제 (락토오스, 리포솜 등).

[0240]

고체 희석제 및 부형제는 락토오스, 전분, 종래의 봉해제, 코팅물 등을 포함한다. 보존제, 예컨대 벤질 알코올, 폐놀, 클로로부탄올, 2-에톡시에탄올, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 클로르헥시딘, 3-크레졸, 티메라솔, 폐닐머큐레이트 염, 나트륨 벤조에이트, 세트리모늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, 에틸헥실글리세린, 알킬트리메틸암모늄 브로마이드, 세틸 알코올, 스테릴 알코올, 클로로아세트아미드, 트리클로로카르반, 브로노풀, 4-클로로크레졸, 4-클로로자일레놀, 헥사클로로페렌, 디클로로펜, 또는 벤잘쿰 클로라이드가 또한 사용될 수 있다. 피부 장벽을 가로 질러 활성 성분을 이송하는 것을 돋는 희석제 또는 담체, 예를 들어 피부의 캐라틴성 층을 가로 지를 수 있는 희석제 또는 담체, 예를 들어 디메틸су 폴리에틸렌 또는 아세트산이 포함될 수 있고; 침투 촉진제, 예컨대 디메틸아세트아미드, 트리클로로에탄올 또는 트리플루오로에탄올, 특정한 알코올 (이소프로판올, 글리세롤 등) 도 포함될 수 있다.

[0241]

약학적 제형의 일부 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 올리고당류, 예를 들어 선형 올리고당류, 분지형 올리고당류 또는 시클릭 올리고당류를 포함한다. 시클릭 올리고당류는 시클로덱스트린, 예를 들어 히드록시프로필- β -시클로덱스트린일 수 있다. 추가의 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 히드록시프로필 시클로덱스트린을 포함하지 않는다. 추가의 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 히드록시프로필- β -시클로덱스트린을 포함하지 않는다.

[0242]

올리고당류는 둘 이상의 당 분자 (단당류), 예를 들어 2 내지 200 개의 당 분자, 예컨대 3 내지 100 개의 당 분자 또는 3 내지 10 개의 당 분자를 함유하는 당류 중합체이다. "시클릭 올리고당류" 는 시클릭인 올리고당류를 지칭한다. 전형적으로, 시클릭 올리고당류는 함께 고리를 형성하는 5 개 이상의 당 분자, 예를 들어 5 내지 200 개의 당 분자, 예컨대 5 내지 100 개의 당 분자 또는 5 내지 10 개의 당 분자를 포함한다. 시클릭 올리고당류는 시클릭 올리고당류의 염을 포함한다.

[0243]

"시클로덱스트린" ("CD") 은 고리 (시클릭 올리고당류) 에서 함께 결합된 당 분자를 포함하는 합성 화합물 부류를 지칭한다. 시클로덱스트린은 외부 표면 상에 히드록실 기를 갖고, 중앙에 공극을 갖는 시클릭 올리고당류이다. 이의 외부 표면이 친수성이기 때문에, 이는 통상적으로 수용성이지만, 공동은 친유성 특징을 갖는다. 가장 일반적인 시클로덱스트린은 α -시클로덱스트린, β -시클로덱스트린 및 γ -시클로덱스트린이고, 이는 각각 6, 7, 및 8 α -1,4-연결 글루코오스 단위로 이루어진다. 이러한 단위의 수는 공동의 크기를 결정한다. 시클로덱스트린은 전형적으로 아밀로오스에서와 같이 5 개 이상의 α -D-글루코파라노시드 단위 연결 (1 → 4) 을 포함한다. 전형적인 시클로덱스트린은 고리 중 6 내지 8 개의 단위를 함유하고, 원뿔형을 생성하고, 하기를 포함한다: α (알파)-시클로덱스트린, 6-원 고리; β (베타)-시클로덱스트린: 7-원 고리, 및 γ (감마)-시클로덱스트린, 8-원 고리. 보다 더 큰 시클로덱스트린 고리가 또한 알려져 있고, 예를 들어 100 개 초과의 D-글루코파라노시드 단위를 포함한다. 의학적 목적에 적합한 시클로덱스트린은 용이하게 상업적으로 입수가능하다. 시클로덱스트린은 시클로덱스트린의 염을 포함한다.

- [0244] CD의 각종 유도체가 또한 이용될 수 있고, 이는 비제한적으로 하기를 포함한다: 클로람페니콜/메틸- β -CD; 고수용성, β - 및 γ -CD의 랜덤 치환된 히드록시알킬 유도체, 예컨대 2-히드록시프로필- β -시클로덱스트린 및 2-히드록시프로필- γ -시클로덱스트린; 술포알킬 에테르 CD, 예컨대 술포부틸에테르 β -시클로덱스트린; 지질 치환된 CD; 디메틸- β -CD, 랜덤 메틸화된 β -CD, 등. 일부 양태에서, 시클로덱스트린은 β -시클로덱스트린 또는 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린이다.
- [0245] 일반적인 시클로덱스트린 유도체는 알킬화에 의해 (예를 들어, 메틸- 및 에틸- β -시클로덱스트린) 또는 히드록실기의 히드록시알킬화에 의해 (예를 들어, α -, β -, 및 γ -시클로덱스트린의 히드록시프로필- 및 히드록시에틸-유도체) 또는 당류에 의한 1차 히드록실 기의 치환에 의해 (예를 들어, 글루코실- 및 말토실- β -시클로덱스트린) 형성된다. 예를 들어, 시클로덱스트린 유도체는 알킬 치환, 히드록시알킬 치환, 술포알킬 에테르 치환, 또는 알킬 에테르 치환되는 시클로덱스트린 (예컨대 알킬 기가 1 내지 8 개, 예컨대 2 내지 5 개의 탄소를 포함하는 것)을 포함한다. 이와 같은 유도체에서, 시클로덱스트린은 전부 또는 부분 알킬 치환, 히드록시알킬 치환, 술포알킬 에테르 치환, 또는 알킬 에테르 치환 (즉, 전부 또는 보다 전형적으로, 단지 일부의 원래의 시클로덱스트린의 히드록실 기가 알킬 치환기, 히드록시알킬 치환기, 술포알킬 에테르 치환기, 또는 알킬 에테르 치환기로 대체됨) 될 수 있다. 시클로덱스트린 유도체는 또한 시클로덱스트린 에테르를 포함한다. 히드록시프로필- β -시클로덱스트린 및 β -시클로덱스트린에 대한 프로필렌 옥시드 첨가에 의한 이의 제조, 및 히드록시에틸 β -시클로덱스트린 및 β -시클로덱스트린에 대한 에틸렌 옥시드 첨가에 의한 이의 제조는 20년 전의 Gramera 등의 특허 (U.S. Pat. No. 3,459,731, 1969년 8월 발행)에 기재되었고, 이는 본원에 참조로 포함되어 있다. 시클로덱스트린의 포괄적 고찰을 위해, [Cyclodextrins and their industrial uses, 편집자 Dominique Duchene, Editions Sante, Paris, 1987]을 참조하고, 이는 본원에 참조로 포함되어 있다. 보다 최근의 개요는, [J. Szejtli: Cyclodextrins in drug formulations: Part 1, Pharm. Techn. Int. 3(2), 15-22 (1991)]; 및 [J. Szejtli: Cyclodextrins in drug formulations: Part II, Pharm. Techn. Int. 3(3), 16-24 (1991)]을 참조하고, 이는 본원에 참조로 포함되어 있다.
- [0246] 비경구 적용을 위해 승인된 시클로덱스트린은 2 개의 β -시클로덱스트린 (히드록시프로필 β -시클로덱스트린 "HPbCD" (또한 히드록시프로필 베타덱스로 알려짐), 및 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린 "SBECD"), α -시클로덱스트린 및 γ -시클로덱스트린을 포함한다. HPbCD 및 기타 시클로덱스트린은 또한 경구, 국소, 피부, 설하, 구강, 점안액, 및 비강 경로로 승인되어 있다.
- [0247] 약학적 제형의 일부 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 알코올, 예를 들어 디올 (예를 들어, 프로필렌 글리콜)을 포함한다. 추가의 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 폴리소르베이트 및/또는 염 (예를 들어, 나트륨 클로라이드) 및/또는 보존제 및/또는 완충제 (예를 들어, 포스페이트 완충 식염수)를 포함한다.
- [0248] 약학적 제형의 일부 양태에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제는 적어도 하나의, 일부 양태에서, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리소르베이트 둘 모두를, 예를 들어 포스페이트 완충 식염수와 함께 포함한다. 일부 양태에서, 이와 같은 제형은 혼탁액이다.
- [0249] 일부 양태에서, 적어도 하나의 OCS는 고체 형태, 예컨대 타블렛, 알약, 분말, 좌제, 다양한 저속 방출 또는 광범위-방출 제형, 등, 또는 액체 용액, 혼탁액, 에멀젼 등 또는 주사 및/또는 정맥 투여에 적합한 액체로 제조된 조성물로서 투여된다. 투여 전 액체 중의 용액, 또는 혼탁액에 적합한 고체 형태가 또한 제조될 수 있다. 활성 성분은 약학적으로 허용가능하고 활성 성분과 혼화성인 부형제, 예를 들어, 약학적으로 및 생리학적으로 허용가능한 담체와 혼합될 수 있다. 적합한 부형제는 예를 들어 물, 식염수, 텍스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등 또는 이의 조합을 포함한다. 또한, 조성물은 미량의 보조 성분, 예컨대 습윤제 또는 에멀젼화제, pH 완충제, 등을 함유할 수 있다. 경구 복용 형태는 다양한 증점제, 풍미제, 희석제, 에멀젼화제, 분산 보조제, 결합제, 코팅물 등을 포함할 수 있다. 본 개시물의 조성물은 임의의 상기 부가적인 성분을 함유하여 의도되는 투여 경로에 적합한 형태로 조성물을 제공하도록 할 수 있다. 본 개시물에서 사용하기 위한 다른 기타 적합한 제형은 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 22nd edition, Allen, Loyd V., Jr (편집자) (2012년 9월)]; 및 [Akers, Michael J. Sterile Drug Products: Formulation, Packaging, Manufacturing and Quality; 출판사 Informa Healthcare (2010)]에서 찾을 수 있고, 이는 본원에서 참조로 포함된다.
- [0250] 일부 양태에서, 적어도 하나의 OCS는 적합한 부형제, 예를 들어 에멀젼화제, 계면활성제, 증점제, 썬스크린제, 모이스처라이저, 냉각제, 피부 라이트닝제, 피부 컨디셔닝제, 피부 보호제, 연화제, 보습제, 착색제, 및 이의

둘 이상의 조합을 사용하여 제형화될 수 있는, 크림, 젤, 로션, 액체, 연고, 콜로디온, 발포체, 페이스트, 에어로졸, 스프레이 용액, 분산액, 고체 스틱, 에멀젼, 마이크로에멀젼, 점안액, 점비액, 점이액, 등 형태로 전달된다.

[0251]

적합한 피부 침투 촉진제는, 예를 들어 특히 술폭시드, 알코올, 지방산, 지방산 에스테르, 폴리올, 아미드, 계면활성제, 테르펜, 알카논, 및 유기 산일 수 있다. 적합한 술폭시드의 특정 예는 특히 디메틸술폭시드 (DMSO) 및 테실메틸술폭시드를 포함한다. 적합한 알코올은 알칸올, 예컨대 에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜타놀, 헥사놀, 옥타놀, n-옥타놀, 노나놀, 테카놀, 2-부탄올, 2-펜타놀, 및 벤질 알코올; 지방 알코올, 예컨대 카프릴릭 알코올, 테실 알코올, 라우릴 알코올, 2-라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 올레일 알코올, 리놀레일 알코올, 및 리놀레닐 알코올; 이소프로필 알코올, 및 2-(2-에톡시)에탄올을 포함한다. 적합한 지방산의 예는 선형 지방산, 예컨대 발레르산, 헵타노산, 펠라곤산, 카프로산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 스테아르산, 올레산, 및 카프릴산; 및 분지형 지방산, 예컨대 이소발레르산, 네오펜타노산, 네오헵타노산, 네오노나노산, 트리메틸 헥사노산, 네오데카노산, 및 이소스테아르산을 포함한다.

적합한 지방산 에스테르의 예는 지방족 지방산 에스테르, 예컨대 이소프로필 n-부티레이트, 이소프로필 n-헥사노에이트, 이소프로필 n-데카노에이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 및 옥틸도데실 미리스테이트; 알킬 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 메틸발레레이트, 메틸프로피오네이트, 디에틸 세바케이트, 및 에틸 올레에이트; 및 디이소프로필 아디페이트 및 디메틸 이소소르비드를 포함한다. 적합한 폴리올의 예는 프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 부틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 에톡시디글리콜, 펜틸렌 글리콜, 글리세롤, 프로판디올, 부탄디올, 펜탄디올, 헥산트리올, 및 글리세린을 포함한다.

적합한 아미드의 예는 우레아, 디메틸아세트아미드, 디에틸톨루아미드, 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸옥타미드, 디메틸데카미드, 생분해성 시클릭 우레아 (예를 들어, 1-알킬-4-아미다졸린-2-온), 피롤리돈 유도체, 생분해성 피롤리돈 유도체 (예를 들어, N-(2-히드록시에틸)-2-피롤리돈의 지방산 에스테르), 시클릭 아미드, 헥사메틸렌라우르아미드 및 이의 유도체, 디에탄올아민, 및 트리에탄올아민을 포함한다. 피롤리돈 유도체의 예는 1-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈, 1-라우릴-2-피롤리돈, 1-메틸-4-카르복시-2-피롤리돈, 1-헥실-4-카르복시-2-피롤리돈, 1-라우릴-4-카르복시-2-피롤리돈, 1-메틸-4-메톡시카르보닐-2-피롤리돈, 1-헥실-4-메톡시카르보닐-2-피롤리돈, 1-라우릴-4-메톡시카르보닐-2-피롤리돈, N-시클로헥실피롤리돈, N-디메틸아미노프로필피롤리돈, N-코코알킬피롤리돈, N-탈로우알킬피롤리돈, 및 N-메틸피롤리돈을 포함한다. 시클릭 아미드의 예는 1-도데실아자시클로헵탄-2-온 (예를 들어, Azone^{RTM}), 1-게라닐아자시클로헵탄-2-온, 1-파르네실아자시클로헵탄-2-온, 1-게라닐게라닐아자시클로헵탄-2-온, 1-(3,7-디메틸옥틸)아자시클로헵탄-2-온, 1-(3,7,11-트리메틸도데실)아자시클로헵탄-2-온, 1-게라닐아자시클로헥산-2-온, 1-게라닐아자시클로펜탄-2,5-디온, 및 1-파르네실아자시클로펜탄-2-온을 포함한다. 기타 예는 라우릴 락테이트, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드, 폴리글리세릴 올레에이트, 폴리옥시에틸화 해당 글리세리드, 및 레시틴 이소프로필 팔미테이트를 포함한다. 일부 양태에서, 피부 침투 촉진제는 하나 이상의 LauroglcolTM 90, 에탄올, Transcutol[®] (디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르), Labrasol[®] (PEG-8 카프릴릭/카프릭 글리세리드), Plurol[®] Oleique (폴리글리세릴-3 올레에이트), Labrafil[®] 2125cs, 올레산, HPbCD, 프로필렌 글리콜 (PG), 및 레시틴 이소프로필 팔미테이트 (LIPS)이다. 일부 경우에, 피부 침투 촉진제는 또한 용매로서 작용한다.

[0252]

일부 경우에, 피부 침투 촉진제는 조성물의 중량을 기준으로 약 1 wt% 내지 약 98 wt%, 예컨대 1 wt% 내지 90 wt%, 2 wt% 내지 50 wt%, 5 wt% 내지 50 wt%, 또는 7 wt% 내지 20 wt% 범위의 양으로 제형에 존재한다.

[0253]

예시적인 증점제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 세테아릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥시드, 합성 중합체 및 식물성 겸; 셀룰로오스 유도체 (메틸셀룰로오스 (MC), 카르복시메틸셀룰로오스 (CMC), 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스), 카르보머 (폴리아크릴산, 예컨대 Carbopol[®] 910, Carbopol[®] 941), 세테아릴 알코올, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 아크릴로일디메틸 타우레이트 공중합체, 각종 다중블록 공중합체, 폴록사미 (Pluronic[®]), 각종 카르복실산 중합체 (예를 들어, 아크릴레이트), 슬포네이트화 중합체 (예를 들어, 나트륨 폴리아크릴로일디메틸 타우레이트), 클레이, 규소 디옥시드, 및 공중합체, 소수성 개질된 유도체, 및 이의 혼합물. 천연 겸을 포함하는 겸은, 아카시아, 한천, 알긴, 알긴산, 암모늄 알기네이트, 아밀로펙틴, 칼슘 알기네이트, 칼슘 카라기난, 카르니틴, 카라기난, 텍스트린, 젤라틴, 젤란 겸, 구아 겸, 구아 히드록시프로필트리모늄 클로라이드, 헥토라이트, 히알루론산, 수화 실리카, 흄드 실리카, 히드록시프로필 키토산, 히드록시프로필 구아, 카라야 겸, 켈프, 로커스트 빙 겸, 나토 겸, 칼륨 알기네이트, 나트륨 알기네이트, 칼륨 카라기난, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 스클레로티움 겸, 나트륨 카르복시메틸 텍스트란, 나

트륨 카라기난, 트라가간트 겸, 잔탄 겸, 이의 유도체 및 이의 혼합물을 포함한다. 일부 양태에서, 중점제는 하나 이상의 폴리아크릴산, 알릴 수크로오스와 가교결합된 폴리아크릴산 (Carbopol®), 알릴 펜타에리트리톨과 가교결합된 폴리아크릴산 (Carbopol®), 알릴 펜타에리트리톨과 가교결합된 C10-C30 알킬 아크릴레이트 및 폴리아크릴산 (Carbopol®), 폴리(에틸렌 글리콜)-블록-폴리(프로필렌 글리콜)-블록-폴리(에틸렌 글리콜) (Lutrol ®F127) 또는 폴록사머 188 (Pluronic® F68) 이다.

[0254] 예시적인 보습제는 비제한적으로 폴리올을 포함한다. 예를 들어, 보습제는 적어도 하나의 글리세린, 프로필렌 글리콜, PEG, 소르비톨 용액, 및 1,2,6 헥산트리올을 포함할 수 있다.

[0255] 예시적인 pH 조절제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 아디프산, 지방족 아민 중화제 (에탄올아민, 트리에탄올아민, 디이소프로판올아민), 알파-케토글루타르산, 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올, 2-아미노-2-메틸-1-프로판올, 1-아미노-2-프로판올, 암모늄 바이카르보네이트, 암모늄 포스페이트, 아스코르브산, 벤조산, 칼슘 시트레이트, 칼슘 히드록시드, 시트르산, 인산, 타르타르산, 나트륨 히드록시드, 포스페이트, 1염기성 나트륨 포스페이트, 카르보네이트, 아세테이트, 나트륨 히드록시드, 칼륨 히드록시드, 트롤아민, 등. 일부 양태에서, 트롤아민은 pH 조절을 위해 사용된다. 일부 경우에, pH 조절제는 완충제이다.

[0256] 연화제는 수분 손실을 방지하고, 피부에 소프트닝 (softening) 및 수딩 (soothing) 효과를 갖는, 유연하고 왁스와 유사한 윤활제, 중점제이다. 연화제의 예는 식물성 오일, 미네랄 오일, 시어 버터, 코코아 버터, 바셀린 및 지방산 (에뮤, 링크 및 라놀린 포함 동물성 오일, 후자는 아마 우리 피부의 오일과 가장 유사한 성분임)과 같은 성분이다. 보다 기술적인 연화제 성분, 예컨대 트리글리세리드, 벤조에이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 및 스테아레이트는 일반적으로 텍스처 및 외관이 왁스 같지만, 대부분의 모이스처라이저에 훌륭한 텍스처와 느낌을 제공한다.

[0257] 예를 들어 낮은 pH를 갖고, 증가된 스프레딩 (spreading) 및 슬립 (slip) 특징을 갖는 수성 로션 조성물에서 사용하기 위한 예시적인 연화제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 올레산, 콩 레시틴, C12-C15 알킬 벤조에이트, 스테아르산, 백색 왁스, 황색 왁스, 카르나우바 왁스, 세틸 에스테르 왁스, 미세결정질 왁스, 파라핀 왁스, 비즈왁스, 카프릴릭/카프릭 트리글리세리드, 글리세린, 글리세릴 스테아레이트, PEG-10 해바라기 오일 글리세리드; 식물성 오일, 예컨대 해바라기 오일, 팜 오일, 올리브 오일, 에뮤 오일, 바바수 오일, 달맞이꽃 오일, 팜 커넬 오일, 면실 오일, 호호바 오일, 메도우폼 시드 (meadowfoam seed) 오일, 스윗아몬드 오일, 카놀라 오일, 대두 오일, 아보카도 오일, 홍화 오일, 코코넛 오일, 참깨 오일, 쌀겨 오일, 및 포도씨 오일; 미네랄 오일; 에스테르, 예컨대 이소프로필 스테아레이트, 이소스테아릴 이소노나노에이트, 디에틸헥실 푸마레이트, 디이소스테아릴 말레이트, 트리이소세틸 시트레이트, 스테아릴 스테아레이트, 디글리콜 스테아레이트, 메틸 팔미테이트, 및 메틸헵틸 이소스테아레이트; 바셀린; 수화 라놀린, 라놀린 오일, 라놀린 알코올, 및 라놀린 왁스; 장쇄 알코올, 예컨대 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 베헤닐 알코올, 이소스테아릴 알코올, 2-헥실데카놀 및 미리스틸 알코올; 다양한 분자량의 디메티콘 유체 및 이의 혼합물; PPG-15 스테아릴 에테르 (또한 알라톤 (arlalone) E로 알려짐); 시어 버터; 올리브 버터; 해바라기 버터; 코코넛 버터; 호호바 버터; 코코아 버터; 스쿠알란 및 스쿠알렌; 이소파라핀; 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜; 다양한 분자량의 폴리프로필렌 글리콜; 및 이의 혼합물. 일부 양태에서, Tween® 및/또는 Span®은 연화제(들)로 사용된다.

[0258] 예시적인 에멀젼화제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 폴록사머, 에멀젼화 왁스, 나트륨 라우릴 숤페이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 디에틸 글리콜 모노에틸 에테르, 도큐세이트 나트륨, 에톡실화 알코올, 예컨대 라우레스-23, 세테스-2, 세테스-10, 세테스-20, 세테스-21, 세테아레스-20, 스테아레스-2, 스테아레스-10, 스테아레스-20, 스테아레스-21, 올레스-2, 올레스-10, 올레스-20, 스테아레스-100, 스테아레스-21; 에톡실화 알킬레이트, 예컨대 PEG 스테아레이트, PEG-8 스테아레이트, PEG-40 스테아레이트 (즉, 폴리옥시 에틸렌 40 스테아레이트), PEG-2 스테아레이트, PEG-50 스테아레이트, PEG-20 팔미테이트, PEG-2 팔미테이트, 및 PEG-100 스테아레이트; 소르비탄 모노알킬레이트, 예컨대 소르비탄 스테아레이트; 소르비탄 라우레이트; 소르비탄 올레이트, 및 소르비탄 팔미테이트; 기타 알킬화 소르비탄, 예컨대 소르비탄 트리스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, 및 소르비탄 트리올레에이트; 에톡실화 소르비탄, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 21, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 61, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 81, PEG-40 소르비탄 퍼올레에이트, 및 폴리소르베이트 85; PEG-40 수소첨가 피마자 오일 (또한 Emulsogen HCW-049로 알려짐); 시트르산 에스테르 (예컨대, Danisco Inc. 사의 Citrem N12 Veg K); 락트산 에스테르; 아세트산 에스테르; 알킬 폴리글리코시드; 술포숙시네이트 및 술포숙시네이트 유도체, 예컨대 나트륨 디옥틸 술포숙시네이트; 및 이의 혼합물.

- [0259] 예시적인 보존제는 비제한적으로 하기를 포함한다: 이미드우레아, 산, 예컨대 벤조산, 소르보산, 봉산, 등; 에스테르, 예컨대 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로페오네이트, 칼륨 소르베이트, 등; 알코올, 예컨대 클로로부탄올, 벤질 알코올, 페닐 에틸 알코올, 등; 페놀, 예컨대 페놀, 클로로크레졸, o-페닐 페놀, 페녹시에탄올, 등; 수은함유 화합물, 예컨대 티오메르살, 니트로메르솔, 페닐 머큐릭 니트레이트, 페닐머큐릴 아세테이트, 등; 및 4차 암모늄 화합물, 예컨대 벤잘코늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 등 및 이들의 조합, 예를 들어 메틸파라벤 및 프로필파라벤의 조합.
- [0260] 일부 경우에, 본 개시물의 제형은 퀼레이트제, 예컨대 에틸렌 디아민 테트라아세테이트를 포함한다.
- [0261] 일부 경우에, 본 개시물의 제형은 산화방지제, 예컨대 부틸화 히드록시아니솔 또는 부틸화 히드록시톨루엔을 포함한다.
- [0262] 일부 경우에, 본 개시물의 제형은 용매, 예컨대 물, 정제수, 헥실렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 올레일 알코올, 프로필렌 카르보네이트, 디메틸술록시드, N-메틸-피롤리돈, 및 미네랄 오일을 포함한다. 일부 경우에, 제형은 OCS 가 가용성인 용매를 포함한다. 일부 경우에, 용매는 또한 피부 침투 촉진제로서 작용한다. 기타 경우에, 용매는 피부 침투 촉진제로서 작용하지 않는다. 용매는 제형의 중량을 기준으로, 약 1 wt% 내지 약 98 wt%, 예컨대 약 2 wt% 내지 약 75 wt%, 3 wt% 내지 약 50 wt%, 4 wt% 내지 약 25 wt%, 및 5 wt% 내지 약 10 wt% 범위의 양으로 존재할 수 있다.
- [0263] 당업자는 일부 부형제가 조성물에서 하나 초과의 역할 또는 기능을 가질 수 있다는 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 중점제 및 연화제 둘 모두로서 작용할 수 있다.
- [0264] 기타 양태에서, 적어도 하나의 OCS 는 경피 패치 또는 이온영동 장치 형태로 경피 투여된다. 기타 성분은 임의로 경피 패치로 도입될 수 있다. 예를 들어, 조성물 및/또는 경피 패치는 비제한적으로 메틸 히드록시 벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 클로로크레졸, 벤잘코늄 클로라이드, 등을 포함하는 하나 이상의 보존제 또는 정균제 (bacteriostatic agent) 와 제형화될 수 있다. 봉대 물질의 직조 패드 또는 룰, 예를 들어 거즈는 용액, 로션, 크림, 연고로 조성물과 함침될 수 있거나, 기타 상기 형태가 또한 국소 적용에 사용될 수 있다. 한 구현예에서, 본 개시물의 조성물은 경피 패치로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 본 개시물의 조성물은 지효성 방출 경피 패치로서 투여된다. 본 개시물의 경피 패치는 예를 들어 접착성 매트릭스, 중합체성 매트릭스, 리저버 (reservoir) 패치, 매트릭스 또는 단일체형 라미네이트 구조를 포함할 수 있고, 일반적으로 하나 이상의 배킹 (backing) 층, 접착제, 침투 촉진제, 선택적 속도 제어 막 및 방출 라이너 (release liner) (이는 적용 전 접착제를 노출하기 위해 제거됨) 로 구성된다. 중합체성 매트릭스 패치는 또한 중합체성-매트릭스 형성 물질을 포함한다.
- [0265] 한 양태에서, OCS 는 표준 USP 친수성 연고와 조합되고; 이 중 1000 그램은 하기 화합물을 제시된 양으로 함유 한다:
- [0266] 메틸파라벤 0.25 g
- [0267] 프로필파라벤 0.15 g
- [0268] 나트륨 라우릴 술페이트 10 g
- [0269] 프로필렌 글리콜 120 g
- [0270] 스테아릴 알코올 250 g
- [0271] 백색 바셀린 250 g
- [0272] 정제수 370 g
- [0273] 친수성 연고 USP 의 성분 (여기서, 연고는 일반적으로 다양한 상업적 공급원으로부터 입수가능함) 은 하기와 같이 조합될 수 있다. 먼저, 스테아릴 알코올 및 백색 바셀린을 스텀 배쓰에서 용융시키고, 약 75°C 로 가온시킨다. 다른 성분을 정제수에 용해시키고, 또한 약 75°C 로 가온시킨다. 이후, 모든 성분을 혼합물이 굳을 때까지 함께 혼합하고 교반한다.
- [0274] 상기 개시된 친수성 연고는 단지 예로서 제시된 것이고, 다수의 다른 담체, 예컨대 올레산 연고 베이스가 또한 적합할 수 있다는 것이 이해될 것이다.
- [0275] 또 다른 예시적인 양태에서, 조성물은 하나 이상의 물, 미네랄 오일 (파라피늄 리퀴드), 글리세릴 스테아레이트

SE, 프로필렌 글리콜, 스테아르산, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 세틸 에스테르, 프로필렌 글리콜 스테아레이트 SE, 토코페릴 아세테이트 (비타민 E 아세테이트, 예를 들어 약 12,000 I.U. 의 비타민 E), 세틸 알코올, 미네랄 오일 및 라놀린 알코올 (예를 들어, 파라피눔 리퀴дум 및 라놀린 알코올), 스테아릴 알코올, 트리에탄올아민, 티타늄 디옥시드, 트리나트륨 EDTA, 디아졸리디닐 우레아, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다.

[0276] 일부 양태에서, 약학적 제형은 (a) 로션 또는 크림, 또는 (b) 제어형 방출 제형, 또는 (c) 혼탁액이다. 혼탁액은 본 개시물의 바람직한 양태이다.

[0277] 제어형 방출은 시간에 대응하는 화합물의 전달 또는 제시를 지칭하고, 일반적으로 시간 의존성 방출을 지칭한다. 제어형 방출은 여러 변형, 예컨대 지효성 방출 (연장된 방출이 의도됨), 펄스형 방출 (약물의 방출이 상이한 시점에서 방출됨), 지연성 방출 (예를 들어, 위장관의 상이한 부분을 표적으로 함) 등을 갖는다.

제어형 방출 제형은 약물 작용을 연장시킬 수 있고, 목적하는 치료적 범위 내에서 약물 수준을 유지시켜, 섭취 또는 주사 후 약물 농도의 잠재적으로 유해한 피크를 회피하고, 치료적 효율을 최대화한다. 알약, 캡슐 및 주사 가능한 약물 담체 (부가적인 방출 기능을 가질 수 있음) 이외에, 제어형 방출 약의 형태는 젤, 임플란트, 장치 및 경피 패치를 포함한다.

[0278] 일부 양태에서, 본 개시물의 제형은 비허클과 적어도 하나의 OCS 를 조합함으로써 만들어진다. 기타 양태에서, 제형은 침투 촉진제 중 약물을 용해시킨 다음, 다른 부형제, 예컨대 하나 이상의 중점제를 첨가함으로써 만들어진다. 피부 침투 촉진제 및 중점제를 포함하는 조성물에서, 중점제는 전형적으로 피부 침투 촉진제와 상이하다.

[0279] 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제의 각각의 부형제는, 존재하는 경우, 전형적으로 총 제형의 중량 백분율, 또는 적절한 경우, 총 제형의 부피 백분율에 대해, 예를 들어, 약 1 내지 약 99%, 예를 들어 약 10 내지 약 90%, 예를 들어 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 백분율로 존재한다.

[0280] 제형 중 OCS 의 최종 양은 또한 가변적일 수 있으나, 일반적으로 약 1-99% (w/w) 일 것이다. 제형에 따라, 활성 성분 (예를 들어, 적어도 하나의 OCS) 은 조성물의 약 0.1% 내지 약 99% (w/w), 또는 약 0.5 내지 50%, 0.5 내지 20%, 1 내지 80%, 또는 약 10 내지 50% (w/w) 로 존재할 것이고, 매개체 "담체" 는 조성물의 약 1% 내지 약 99.9% (w/w) 를 구성할 것으로 예측된다. 본 개시물의 약학적 조성물은 임의의 적합한 약학적으로 허용가능한 첨가제 또는 부가물을, 이들이 OCS(들)의 치료적 효과를 저해 또는 방해하지 않는 정도로 포함할 수 있다.

[0281] 일부 양태에서, 단일 (단지 하나의) OCS (예를 들어, 25HC3S 또는 25HCDS) 가 액체, 로션, 또는 크림 조성물 (액체 용액, 혼탁액, 예컨대 액체 혼탁액, 로션, 크림, 등 포함) 에 존재하는 경우, OCS 의 농도는 일반적으로 약 0.01 내지 약 200 mg/ml, 또는 약 0.1 내지 100 mg/ml 범위이고, 일반적으로 약 1 내지 약 50 mg/ml, 예를 들어 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 mg/ml 이다. 다수의 OCS (예를 들어, 2 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5 이상) 가 액체, 로션, 또는 크림 조성물에 존재하는 경우, 각각의 농도는 전형적으로 약 0.01 내지 약 200 mg/ml, 또는 약 0.1 내지 100 mg/ml 범위이고, 일반적으로 약 1 내지 약 50 mg/ml, 예를 들어 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 mg/ml 이다.

[0282] 일부 양태에서, 단일 (단지 하나의) OCS (예를 들어, 25HC3S 또는 25HCDS) 가 고체 또는 반-고체 조성물 (예를 들어, 젤 또는 기타 고체화 제제) 에 존재하는 경우, OCS 의 농도는 일반적으로 약 0.01 내지 약 75% (w/w) 또는 약 0.1 내지 약 50% (w/w) 범위이고, 일반적으로 약 1 내지 약 25% (w/w), 예를 들어 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50% (w/w) 이다. 다수의 OCS (예를 들어, 2 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5 이상) 가 고체 또는 반-고체 조성물에 존재하는 경우, 각각의 농도는 전형적으로 약 0.01 내지 약 75% (w/w) 또는 약 0.1 내지 약 50% (w/w) 범위이고, 일반적으로 약 1 내지 약 25% (w/w), 예를 들어 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50% (w/w) 이다.

[0283] 일부 양태에서, 단일 (단지 하나의) OCS (예를 들어, 25HC3S 또는 25HCDS) 가 동결건조 고체 조성물 (예를 들어, 투여 전 담체와의 재형성을 위한) 에 존재하는 경우, OCS 의 농도는 일반적으로 약 0.01 내지 약 75% (w/w), 약 0.1 내지 약 50% (w/w) 범위이고, 일반적으로 약 1 내지 약 15% (w/w), 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15% (w/w) 이다. 다수의 OCS (예를 들어, 2 이상, 예컨대 2, 3, 4, 5 이상) 가 동결건조 고체 조성물에 존재하는 경우, 각각의 농도는 전형적으로 약 0.01 내지 약 75% (w/w),

약 0.1 내지 약 50% (w/w) 범위이고, 일반적으로 약 1 내지 약 15% (w/w), 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15% (w/w) 이다.

[0284] 일부 양태에서, 제형은 본원에 기재된 하나 이상의 OCS 를 프로필렌 글리콜 및/또는 시클로덱스트린과 함께 포함한다. 존재하는 경우, 프로필렌 글리콜은 총 제형의 부피 백분율에 대해 예를 들어, 약 1 내지 약 99%, 예를 들어 약 10 내지 약 90%, 예를 들어 약 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% 의 v/v 백분율로 존재한다.

[0285] 일부 양태에서, CD 는 액체 및/또는 용액 생성물에서 약 1 내지 약 65% (w/v), 예를 들어 약 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30 또는 40% (w/v) 범위로 존재한다. 일부 양태에서, 양은 25% (w/v) 이다. 일부 양태에서, CD 는 동결건조 고체 생성물 (예를 들어, 재형성을 위한) 에서 약 1 내지 약 90% (w/w), 예를 들어 약 1, 5, 10, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90% (w/w) 범위로 존재한다. 일부 양태에서, 양은 89% (w/w) 이다. 일부 양태에서, CD 는 투여를 위한 고체 생성물에서 약 1 내지 약 90% (w/w), 예를 들어 약 1, 5, 10, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90% (w/w) 범위로 존재한다. 일부 양태에서, 양은 89% (w/w) 이다.

[0286] 다수의 경우, 높은 물 함량은 OCS, 예를 들어 25HC3S 의 용해도를 감소시킨다. 일부 경우에, 25HC3S 의 농도를 증가시키기 위해, 물은 조성물에서 배제되거나 제한되고, 규소 디옥시드가 젤 형성을 위해 증점제로서 사용된다. 일부 양태에서, 물은 조성물에서 조성물의 중량을 기준으로 약 0.5 wt% 내지 약 90 wt%, 예컨대 약 50 wt% 내지 90 wt%, 약 1 wt% 내지 약 10 wt%, 또는 약 1 wt% 내지 약 5 wt% 범위의 양으로 존재한다.

[0287] 일부 양태에서, 조성물은 바이알, 예를 들어 유리 바이알 내에 함유된다. 기타 양태에서, 조성물은 튜브 또는 펌프 디스펜서 내에 함유된다. 또한 다른 양태에서, 조성물은 에어로졸 또는 스프레이 컨테이너 내에 함유된다.

투여

[0289] 방법의 실행은 일반적으로 염증성 피부 질환 또는 피부 병변, 또는 염증성 피부 질환 또는 피부 병변과 관련된 상태를 겪고 있거나, 이의 발달 위험이 있는 환자를 확인하는 것, 및 적절한 경로로 허용가능한 형태의 하나 이상의 OCS 를 투여하는 것을 수반한다. 예방적 치료가 또한 포함되며, 이는 예를 들어 알려지거나 의심되는 병인 작용제 (예를 들어, 독성 아이비) 에 대한 노출 후, 및/또는 질환의 매우 초기 단계에서의 투여; 또는 소멸되었지만 재발이 가능한 질환의 증상을 갖거나, 알려져 있는 위험 요인 (예컨대, 유전적 소인, 피부 염증, 피부 병변, 등을 유발하는 유해 작용제에 대한 과거의 노출) 을 갖는 대상체에서의 투여 등을 포함한다.

[0290] 본 개시물의 조성물 (제제) 는 당업자에게 알려져 있는 다수의 적합한 임의의 수단에 의해 제형화되고 투여되고, 이는 비제한적으로 하기를 포함한다: 국소적, 경구적 또는 비경구적 (정맥내, 근육내, 피하, 피내 주사, 피하 주사, 병변내 주사, 복강내 주사, 등 포함), 또는 다른 경로, 예컨대 경피, 설하, 직장 및 구강 전달, 에어로졸 흡입, 절내, 비강내, 다양한 점액을 통해 (예컨대 점안액) 및 스프레이, 흡입용 제제, 또는 발병 부위에서의 직접 피하 전달 등을 통해. 일부 양태에서, 투여 경로는 처리되는 상태의 단계 또는 특성, 예를 들어 염증성 피부 질환의 정도 또는 유형 등에 따른다. 투여는 국부적 또는 전신적일 수 있다.

[0291] 일부 양태에서, 본 개시물의 방법에서 사용되는 약학적 조성물은, 예를 들어 처리가 요구되는 부위에서, 대상체의 피부 또는 막에 직접 투여하는 것을 포함하는 국소 투여를 위해 제형화된다. 국소 투여를 위한 약학적 조성물은 예를 들어 용액, 크림, 연고, 젤리, 젤, 스프레이, 발포체, 분말, 리포솜, 또는 수성 또는 오일성 용액 또는 혼탁액, 액체, 등의 형태일 수 있고, 이는 피부 또는 막 상에 문질러지거나, 분무되거나 "페인트 (painted)" 된다. 추가로, 활성제(들)은 발병 부위를 덮는 붕대와 같은 전달 장치로 함침될 수 있다.

[0292] 두피에 대한 국소 적용의 경우에, 약학적 조성물은 샴푸로서 제형화될 수 있다. 피부에 대한 국소 적용의 경우에, 약학적 조성물은 씻는 물, 예컨대 목욕물 등에 대한 첨가제 (예를 들어, 배쓰 또는 샤워 젤 또는 크림 형태) 로서 제형화될 수 있다. 상기 국소 투여를 위한 약학적 조성물은 또한 화장품에서 사용하기에 적합한 희석제 또는 담체를 포함할 수 있다. 피부에 대한 적용에 의한 국소 투여를 위한 약학적 조성물은 모이스처라이저, 및 썬탠, 썬스크린 및 썬블록 로션 및 크림을 포함할 수 있다.

[0293] 국소 투여를 위한 약학적 조성물은 피부에 1 또는 2 개의 스팟에서의 직접 투여를 위해, 예를 들어 개 또는 고양이와 같은 애완동물에 투여하기 위해, 적합한 용기, 예컨대 피펫에 제공될 수 있다. 예를 들어, 피펫은 스냅-오프 (snap-off) 상부가 제공될 수 있고, 활성 성분의 단일 용량을 함유하여, 피펫의 전체 내용물의 피부에 대한 1 또는 2 개의 스팟에서의 직접 투여가 목적하는 용량의 활성 성분을 제공하도록 한다.

- [0294] 대안적으로, 국소 투여는 피부에 대한 적합한 물질을 통해 또는 이로부터의 확산에 의해 달성될 수 있고, 즉 여기서 활성 성분은 피부에 접촉시 피부로 방출하기 위해 물질에 적용되거나 이에 방출가능하게 함유되어 있다. 예를 들어, 적합한 물질은 봉대, 글로브, 양말 등의 형태로 제공될 수 있다.
- [0295] 일부 양태에서, 경구 투여는 예방적으로 사용된 경우, 예를 들어 염증성 피부 질환 또는 피부 병변을 예방하기 위해 사용된 경우 특히 효과적이다. 일부 양태에서, 손상이 이미 발생한 경우, 특히 염증성 피부 질환 및/ 또는 피부 병변이 진단된 경우, 투여 경로는 일반적으로 국소, 피하 또는 피내이다.
- [0296] OCS 를 투여하는 대상체는 일반적으로 포유동물, 흔히 인간이지만, 이는 항상 그러한 것은 아니다. 상기 기술의 수의학적 적용이 또한 고려되고, 예를 들어 상기 기술은 또한 예를 들어 반려 애완동물 (고양이, 개 등)에 대해, 또는 가축 및 농장 동물에 대해, 말에 대해, 또는 심지어 특별한 가치를 갖거나 수의사의 사례 하에 있는, 예를 들어 보호 중 또는 동물원에 있는 동물, 재생 중인 다친 동물 등 "야생" 동물에 대해서도 고려된다.
- [0297] 일부 양태에서, 조성물은 대상체가 고통받고 있는 병에 따라, 기타 요법 및 치료 방법, 예컨대 다양한 통증 경감 약물, 항-관절염제, 다양한 화학치료제, 알러지 치료제 (예를 들어, 항히스타민), 광선치료법, 항생제, 식이 요법 (예를 들어, 식이 제한), 스테로이드, 등과 함께 투여된다. "~ 와 함께" 는, 본원에 기재된 조성물에 의한 치료 과정 중 또는 이것과 겹쳐, 하나 이상의 부가적인 작용제의 개별 제제의 투여, 또는 이것과 치료제의 투여 둘 모두를 지칭하고, 또한 본 개시물의 조성물의 하나 이상의 부가적인 작용제의 포함을 지칭한다.
- [0298] 일부 경우에, OCS 조성물은, 예를 들어 건선 및/또는 피부 병변의 치료에 사용되는 기타 치료법 또는 약제를 포함하는 기타 치료법 또는 치료제 (예를 들어, 다중 약물법, 아쥬반트 요법) 이전에, 이와 동시에 (공존하여) 또는 이와 순차적으로, 개체에 대해 예방적 또는 치료적으로 투여된다. 본 개시물에 따른 조합 요법으로 적합한 약제 (즉, 약물)는 통증약 (진통제)를 포함하고, 이는 비제한적으로 하기를 포함한다: 아세트아미노펜, 코데인, 프로폭시펜 나프실레이트, 옥시코돈 히드로클로라이드, 히드로코돈 바이타르트레이트 및 트라마돌; 생물의약품, 예컨대 아달리무마브 및 에타네르셉트; 메토트렉세이트; 레플루노미드 (본래 상표명 Arava®); 슬파살라진; 시클로스포린; 금 염; 아자티오프린; 항말라리아제; 경구 스테로이드 (예를 들어, 프레드니손); 콜키친; 비제한적으로 살리실산 (아스피린), 이부프로펜, 인도메타신, 셀레콕시브, 로페록시브, 케토롤락, 남부메톤, 페록시캄, 나프록센, 옥사프로진, 슬린닥, 케토프로펜, 디클로페낙, 기타 COX-1 및 COX-2 저해제, 살리실산 유도체, 프로페온산 유도체, 아세트산 유도체, 푸마르산 유도체, 카르복실산 유도체, 부티르산 유도체, 옥시캄, 페라졸 및 페라졸론을 포함하는 비(非)-스테로이드성 항염증제. 하나 이상의 OCS 와 조합하여 사용하기에 적합한 기타 작용제는 하기를 포함한다: 국소 스테로이드, 전신성 스테로이드, 글루코코르티코이드, 염증성 시토킨의 안타고니스트, T 세포 표면 단백질에 대한 항체, 안트랄린, 콜 타르, 비타민 D 유사체 (비타민 D3 및 이의 유사체, 예를 들어, 1,25-디히드록시 비타민 D3 및 칼시포트리엔 포함), 국소 레티노이드, 경구 레티노이드 (비제한적으로, 에트레티네이트, 아시트레틴 및 이소트레티노인 포함), 국소 살리실산, 히드록시우레아, 미노시클린, 미소프로스톨, 경구 콜라겐, 페니실라민, 6-메르캅토퓨린, 질소 머스타드, 가바펜틴, 브로모크립틴, 소마토스타틴, 펩티드 T, 항-CD4 단일클론 항체, 푸마르산, 다중불포화 에틸 에스테르 지질, 아연, 국소 오일 (어류 오일, 넛 오일 및 식물성 오일 포함), 알로에 베라, 국소 호호바, 국소 사해 소금, 국소 캡사이신, 국소 밀크씨슬, 국소 위치하젤, 모이스쳐라이저 및 국소 앱손 (Epson) 염. 건선 및/또는 피부 병변을 치료하기 위한 하나 이상의 OCS 와 조합하여 사용하기에 적합한 치료법은 비제한적으로 하기를 포함한다: 혈장교환술, 자외선 광 B 로의 광선치료법, 자외선 광 A 와 조합된 소랄렌 (psoralen) (PUNA), 광화학요법 및 일광욕. 하나 이상의 OCS 가 기타 치료제와 동시에 투여되는 경우, 이는 동일하거나 상이한 조성물로 투여될 수 있다.
- [0299] 본 개시물의 조성물의 투여는 처리되는 상태 및 제형의 유형에 상응하는 임의의 적합한 빈도로 이루어진다. 예를 들어, 국소 제형이 이용되는 경우, 투여는 일반적으로 하루에 약 1회 내지 약 5회, 또는 며칠에 한 번, 또는 매주 한 번, 또는 매달 한 번 등의 범위로 이루어진다. 투여는 또한 "필요한 경우" 기반일 수 있다. 또한, 일부 양태에서, 투여 방식의 조합이 이용되고, 예를 들어 피내 또는 피하 주사가 초기 사용되고, 이후 중상이 진정됨에 따라 덜 침습성의, 자가-투여 국소 처리가 이어지고, 이후 중상의 "재발"의 경우 주사 등이 이어진다. 대안적으로, 국소 처리만 단독으로 사용될 수 있다. 또한, 약학 제형이 투여되는 날의 시간 및 하루 당 횟수는 달라질 수 있고, 의사와 같은 전문 의료인에 의해 최상으로 결정된다. 일부 양태에서, 제형은 하루에 3 번 내지 매년 3 번, 예컨대 하루에 두 번 내지 매년 두 번, 매일 내지 매년, 매일 내지 매 6개월, 매일 내지 매 3개월, 매일 내지 매달, 또는 매일 내지 매주 투여된다. 실시예 5 에서 논의된 바, 여러 환자의 경우, 혼탁액 중 25HC3S 의 단일 주사에 의해 처리된 부위는 주사 후 4 내지 9개월에 관찰되었다. 이들 환자 중 적어도 일부에서, 처리된 부위는 건선을 적게 갖는 것으로 나타났다. 이들 환자 중 적어도 일

부에서, 미처리된 부위는 또한 건선을 적게 갖는 것으로 나타났다.

[0300] 일부 경우에, 투여된 용량은 약 1 mg/cm^2 내지 약 5000 mg/cm^2 , 예를 들어, 약 10 mg/cm^2 내지 약 1000 mg/cm^2 범위이다. 처리되는 피부 또는 막의 표면 부위 중 또는 부위에서의 OCS 의 바람직한 국부 노출은 약 0.01 mg/cm^2 내지 약 50 mg/cm^2 , 예를 들어 약 0.1 내지 약 10 mg/cm^2 범위일 수 있다. 국소 또는 병변내 용량은 일반적으로 약 1 밀리그램 내지 약 $50,000$ 밀리그램의 OCS, 예컨대 25HC3S 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염/사람/일 범위이다. 일부 양태에서, 용량은 약 10 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램/사람/일, 또는 약 100 밀리그램 내지 약 1000 밀리그램/사람/일이다. 경구 및 주사가능 전달 형태가 일반적으로 이용되고, 예를 들어 용량은 약 0.001 내지 약 100 mg 이상의 화합물/체중 $\text{kg}/24\text{시간}$, 바람직하게는 약 0.01 내지 약 50 mg 의 화합물/체중 $\text{kg}/24\text{시간}$, 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 mg 의 화합물/체중 $\text{kg}/24\text{시간}$ 범위이다. 매일의 비-국소 용량은 일반적으로 약 0.1 밀리그램 내지 약 5000 밀리그램의 OCS, 예컨대 25HC3S 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염/사람/일 범위이다. 일부 양태에서, 용량은 약 10 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램/사람/일, 또는 약 100 밀리그램 내지 약 1000 밀리그램/사람/일이다. 일부 양태에서, 투여되기 위한 정확한 용량은 예방 또는 치료되는 병의 성질, 투여 경로, 생물학적이용능, 투여되는 특정 제형, 개별적인 환자의 연령, 성별, 체중 및 전반적인 건강 상태, 질환의 정확한 병인, 치료되는 질환 또는 상태의 정도 또는 진전에 따라 가변적이고, 치료가 예방학적인지 또는 치유에 영향을 주는 것으로 의도되는지에 따라 가변적이다.

[0301] OCS 는 일반적으로 체내에서 자연적으로 발견되지 않는 형태로 투여되고, 자연적으로 발생하는 것보다 유의하게 높은 농도로 투여된다. 예를 들어, 25HC3S 의 경우, 자연 수준은 전형적으로 예를 들어 혈장 중 약 2 ng/ml 또는 약 5 ng/ml 미만 범위이다. OCS (예를 들어, 25HC3S) 로 처리되는 환자의 혈액 또는 혈장 중 OCS (예를 들어, 25HC3S) 의 농도는 일반적으로 약 5 ng/ml 초과이고, 일반적으로 약 50 ng/ml 내지 약 5000 ng/ml , 예컨대 약 80 ng/ml 내지 약 3000 ng/ml , 예를 들어, 약 100 내지 약 2000 ng/ml , 또는 약 200 내지 약 1000 ng/ml 의 범위이다.

2차적 상태 및 환자 집단

[0303] 피부 염증을 나타내는 것 이외에, 일부 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 높은 수준의 콜레스테롤 (고콜레스테롤혈증, 예를 들어, 약 200 mg/dl 이상의 범위의 혈청 내 콜레스테롤 수준), 또는 높은 수준의 콜레스테롤과 관련된 상태, 예를 들어 고지혈증, 동맥경화증, 심장 질환, 뇌졸중, 알츠하이머, 담석 질환, 담즙정체성 간 질환, 등의 증상을 가질 수 있거나 없고/없거나 이것으로 진단받거나 받을 수 없을 수 있다. 일부 양상에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 높은 수준의 콜레스테롤 (고콜레스테롤혈증, 예를 들어, 약 200 mg/dl 이상의 범위의 혈청 내 콜레스테롤 수준), 또는 높은 수준의 콜레스테롤과 관련된 상태, 예를 들어, 고지혈증, 동맥경화증, 심장 질환, 뇌졸중, 알츠하이머, 담석 질환, 담즙정체성 간 질환, 등의 증상을 갖지 않고/않거나 이것으로 진단받지 않았다.

[0304] 추가의 양상에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 간 질환, 예컨대 간염, 주로 다양한 바이러스에 의해 야기될 뿐 아니라 일부 독소 (예를 들어, 알코올) 에 의해 야기되는 간의 염증; 자가면역성 (자기면역 간염) 또는 유전성 상태; 비-알코올성 지방 간 질환, 비만과 관련되고 간 내 지방의 풍부를 특징으로 하여, 이것이 간염을 야기할 수 있는 질환 스펙트럼, 즉, 지방간염 및/또는 간경변; 간경변, 즉, 죽은 간 세포를 대체함으로 인해 간 내 섬유성 반흔 조직의 형성 (간 세포의 사멸은, 예를 들어, 바이러스 간염, 알코올중독 또는 기타 간-독성 화학물질과의 접촉에 의해 야기될 수 있음); 혈색소증, 체내 철의 축적을 야기하여, 결국에는 간 손상을 일으키는 유전성 질환; 간의 암 (예를 들어, 1차 간세포 암종 또는 담관암종 및 전이성 암, 통상 위장관의 다른 부분으로부터 유래); 월슨 질환, 신체에 구리가 쌓이게 만드는 유전성 질환; 원발 경화 쓸개관염, 담관의 염증성 질환, 아마도 자연적으로 자기면역성임; 원발 담즙 간경변, 소 담관의 자기면역 질환; 버드-키아리 (Budd-Chiari) 증후군 (간정맥의 폐색); 길버트 증후군, 인구의 약 5% 에서 발견되는, 빌리루빈 대사의 유전적 장애; 글리코겐 저장 질환 II 형; 뿐 아니라 예를 들어, 담도폐쇄증, 알파-1 항트립신 결핍증, 알라질 증후군, 및 진행성 가족성 간내 담즙정체증 등을 포함하는 다양한 소아과 간 질환의 증상을 가질 수 있거나 없고/없거나 이것으로 진단받거나 받을 수 없을 수 있다. 또한, 외상으로부터의 간 손상은 치료될 수 있거나 치료될 수 없고, 예를 들어 사고, 총상 등에 의해 야기되는 손상은 치료될 수 있거나 치료될 수 없다. 추가로, 특정한 의약에 의해 야기되는 간 손상이 예방 또는 치료될 수 있거나 치료될 수 없고, 예를 들어 약물, 예컨대 항부정맥제 아미오다론, 다양한 항바이러스 약물 (예를 들어, 뉴클레오시드 유사체), 아스피린 (드물게 어린이에서 라이 증후군 (Reye's syndrome) 의 일부로서), 코르티코스테로이드, 메토트렉세이트, 타목시펜, 테트라사이클린, 등이 간 손상을 야기한다고 알려져 있다. 추가의 양상에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 간 질환, 예컨대 간염, 주로 다양한 바이러스에 의해 야기될 뿐 아니라 일부 독소 (예를 들어,

알코올)에 의해 야기되는 간의 염증; 자가면역성 (자가면역 간염) 또는 유전성 상태; 비-알코올성 지방 간 질환, 비만과 관련되고 간 내 지방의 풍부를 특징으로 하여, 이것이 간염을 야기할 수 있는 질환 스펙트럼, 즉, 지방간염 및/또는 간경변; 간경변, 즉, 죽은 간 세포를 대체함으로 인해 간 내 섬유성 반흔 조직의 형성 (간 세포의 사멸은, 예를 들어, 바이러스 간염, 알코올중독 또는 기타 간-독성 화학물질과의 접촉에 의해 야기될 수 있음); 혈색소증, 체내 철의 축적을 야기하여, 결국에는 간 손상을 일으키는 유전성 질환; 간의 암 (예를 들어, 1차 간세포 암종 또는 담관암종 및 전이성 암, 통상 위장관의 다른 부분으로부터 유래); 월슨 질환, 신체에 구리가 쌓이게 만드는 유전성 질환; 원발 경화 쓸개관염, 담관의 염증성 질환, 아마도 자연적으로 자가면역성임; 원발 담즙 간경변, 소 담관의 자가면역 질환; 베드-키아리 증후군 (간정맥의 폐색); 길버트 증후군, 인구의 약 5%에서 발견되는, 빌리루빈 대사의 유전적 장애; 글리코겐 저장 질환 II 형; 뿐 아니라 예를 들어, 담도폐쇄증, 알파-1 항트립신 결핍증, 알라질 증후군, 및 진행성 가족성 간내 담즙정체증 등을 포함하는 다양한 소아과 간 질환의 증상을 갖지 않고/않거나 이것으로 진단받지 않았다. 또한, 일부 경우에, 본원의 방법에 의해 처리되는 환자는 외상으로부터의 간 손상, 예를 들어 사고, 총상 등에 의해 야기되는 손상을 갖지 않는다.

추가로, 일부 경우에, 본원의 방법에 의해 처리되는 환자는 특정한 의약에 의해 야기되는 간 손상을 갖지 않고, 예를 들어 약물, 예컨대 항부정맥제 아미오다론, 다양한 항바이러스 약물 (예를 들어, 뉴클레오시드 유사체), 아스피린 (드물게 어린이에서 라이 증후군의 일부로서), 코르티코스테로이드, 메토트렉세이트, 타목시펜, 테트라사이클린, 등이 간 손상을 야기한다고 알려져 있다.

[0305]

추가의 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 비-알코올성 지방 간 질환 (NAFLD) 및/또는 비알코올성 지방간염 (NASH)의 증상을 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다. 추가의 양상에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 비-알코올성 지방 간 질환 (NAFLD) 및/또는 비알코올성 지방간염 (NASH)의 증상을 가지지 않는다.

[0306]

또한 추가의 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 염증성 장 질환 및/또는 당뇨 (예를 들어, 2 형 성인 발병 당뇨) 증상을 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다. 추가의 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 염증성 장 질환 및/또는 당뇨 (예를 들어, 2 형 성인 발병 당뇨) 증상을 갖지 않는다.

[0307]

또한 추가의 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 렙틴 결핍 및/또는 렙틴 내성 및/또는 지질 저장 질환 증상을 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다. 이들 대상체는 하기를 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다: i) 낮은 수준의 렙틴 생성, 또는 기능이 없거나 기능이 불량한 렙틴 분자 생성, 예컨대 렙틴 결핍 (LD)에서 발생하는 것 (예를 들어, 렙틴을 인코딩하는 LEP 유전자의 돌연변이)을 유발하는 유전자 돌연변이; 또는 ii) 렙틴 신호의 결함, 이는 예를 들어 렙틴 수용체의 기능의 선천적 또는 후천적 이상 또는 결핍에 의해 유발되고, 이는 예를 들어 렙틴 수용체의 유전자 돌연변이 (예를 들어, 렙틴 수용체를 인코딩하는 Ob (lep)의 돌연변이) 또는 렙틴 내성 (LR)에서 발생하는 것과 같은 렙틴 결합에 대한 수용체 민감성의 후천적 손실로 인한 것임; 또는 iii) 일반적으로 선천적인 지질 저장 장애. 지질 저장 장애는 예를 들어 하기를 포함한다: 중성 지질 저장 질환, 고셔병, 니만-피크병, 파브리병, 파버병, 캥글리오시드증, 예컨대 GM1 캥글리오시드증 및 GM2 캥글리오시드증 (예를 들어, 테이삭스병 및 샌드호프병), 크라베병, 이염성 백질영양장애 (MLD, 늦은 유아기, 청소년기, 및 성인기 MLD 포함), 및 산 리파아제 결핍 장애, 예컨대 울만병 및 콜레스테릴 에스테르 저장 질환. 추가의 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 렙틴 결핍 및/또는 렙틴 내성 및/또는 지질 저장 질환 증상을 갖지 않는다. 이들 대상체는 하기를 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다: i) 낮은 수준의 렙틴 생성, 또는 기능이 없거나 기능이 불량한 렙틴 분자 생성, 예컨대 렙틴 결핍 (LD)에서 발생하는 것 (예를 들어, 렙틴을 인코딩하는 LEP 유전자의 돌연변이)을 유발하는 유전자 돌연변이; 또는 ii) 렙틴 신호의 결함, 이는 예를 들어 렙틴 수용체의 기능의 선천적 또는 후천적 이상 또는 결핍에 의해 유발되고, 이는 예를 들어 렙틴 수용체의 유전자 돌연변이 (예를 들어, 렙틴 수용체를 인코딩하는 Ob (lep)의 돌연변이) 또는 렙틴 내성 (LR)에서 발생하는 것과 같은 렙틴 결합에 대한 수용체 민감성의 후천적 손실로 인한 것임; 또는 iii) 일반적으로 선천적인 지질 저장 장애. 지질 저장 장애는 예를 들어 하기를 포함한다: 중성 지질 저장 질환, 고셔병, 니만-피크병, 파브리병, 파버병, 캥글리오시드증, 예컨대 GM1 캥글리오시드증 및 GM2 캥글리오시드증 (예를 들어, 테이삭스병 및 샌드호프병), 크라베병, 이염성 백질영양장애 (MLD, 늦은 유아기, 청소년기, 및 성인기 MLD 포함), 및 산 리파아제 결핍 장애, 예컨대 울만병 및 콜레스테릴 에스테르 저장 질환.

[0308]

또한 추가의 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 장기 부전 또는 기능이상, 예를 들어 급성 장기 부전을 포함하여 심장, 폐 (예를 들어, 폐 섬유증에 의해 손상된 폐, 예를 들어 만성 천식과 관

련 있는 경우), 간, 췌장, 신장, 뇌, 장, 결장, 갑상선 등의 부전 또는 기능이상 (예를 들어, 패혈증 및/또는 국소빈혈에 의해 유발되는 것)의 증상을 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다. 또한 추가의 양태에서, 본원에 기재된 방법에 의해 처리되는 대상체의 집단은 장기 부전 또는 기능이상, 예를 들어 급성 장기 부전을 포함하여 심장, 폐 (예를 들어, 폐 섬유증에 의해 손상된 폐, 예를 들어 만성 천식과 관련 있는 경우), 간, 췌장, 신장, 뇌, 장, 결장, 갑상선 등의 부전 또는 기능이상 (예를 들어, 패혈증 및/또는 국소빈혈에 의해 유발되는 것)의 증상을 갖지 않는다.

[0309] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 예시될 것이다. 이들 실시예는 비-제한적인 것이며, 본 발명의 범주를 제한하지 않는다. 달리 언급되지 않는 하 한, 실시예에 제시되는 모든 백분율, 부 등은 중량에 대한 것이다.

[0310] 실시예

[0311] 실시예 1. 주사 연구

[0312] 주사 연구를 하기와 같이 실시하였다: I. 래트에서 급성 (단일 용량) 근육내 (IM) 주사 연구; II. 래트에서 2주 부피 (SC) 주사 연구; 및 III. 개에서 2주 SC 주사 연구.

[0313] I. 급성 단일 용량 연구

[0314] 급성 단일 용량 연구를 위해, 하노버 위스타 래트 (Hannover Wistar rat) ($n=5$ /성별/투여군)에 단일 IM 주사를 제공하였고, 그 다음 2 및 14일의 관찰 기간을 가졌다. 시험된 용액은 비히클 (멸균수 중 10 mM 나트륨 포스페이트 완충제 중 250 mg/mL 히드록시프로필-β-시클로덱스트린) 중 30 mg/mL의 25HC3S 나트륨 염을 포함하였다. 0 (비히클), 3, 10 및 30 mg/kg의 25HC3S 나트륨 염의 용량 수준을, 1.0, 0.1, 0.3 및 1.0 mL/kg 용량 부피로 투여하였다. 결과는 비히클 및 약물-처리된 래트에서 유사한 중증도 및 발생률의, 주사된 근육에서 극소 내지 중간 정도의 근육 변성/재생, 출혈 및 염증을 보였다. 14일 후 변화는 덜 극심했으며 (단지 극소), 이는 부분 회복을 나타내고; 25HC3S 또는 비히클 부피의 존재의 분명한 효과는 관찰되지 않았다. 25HC3S 용액은 내성이 좋았고, 국부적 변화는 주사 (니들) 외상 및/또는 비히클의 영향으로 인한 것이었음으로 결론내렸다.

[0315] II. 래트에서 2주 SC 주사 연구

[0316] 개별 연구에서, 하노버 위스타 래트 ($n=12$ /성별/투여군)에 매일 2주 동안, 비히클 (멸균수 중 10 mM 나트륨 포스페이트 완충제 중 250 mg/mL 히드록시프로필-β-시클로덱스트린) 중 30 mg/mL의 25HC3S 나트륨 염의 용액의 SC 주사를 제공하였다. 0 (비히클), 15, 45 및 150 mg/kg의 25HC3S 나트륨 염의 용량 수준을, 5.0, 0.5, 1.5 및 5.0 mL/kg 용량 부피로 투여하였다. 용량 투여 14일 후, 모든 래트를 안락사시키고, 해부하였다.

[0317] 결과는 2주 후 비히클 대조군에 비해 150 mg/kg 25HC3S 가 제시된 수컷에서 더 낮은 (22%) 평균 혈청 콜레스테롤을 보였고, 대조군에 비해 150 mg/kg 25HC3S 수컷 및 암컷에서 보다 높은 (10%) 평균 간 중량을 보였다. 신장의 근위세뇨관의 세포질 공포형성이 비히클 대조군에서 관찰되었고, 또한 가장 많이 투여된 래트 (150 mg/kg)에서도 관찰되었고; 비히클 대조군 및 래트에서 중증도는 유사하였다. 비히클 대조군 및 약물-처리된 래트의 폐에서 폐포 대식세포의 극소 증가가 관찰되었고, 또한 비히클 및 약물-처리된 래트의 주사 부위에서 충 근육 (panniculus muscle)의 괴사/변성, 콜라겐 변성, 출혈, 및 염증이 관찰되었다. 그러나, 도 1A에서 나타난 바와 같이, 콜라겐 변성 및 출혈은 비히클에 의해 25HC3S 를 제공 받은 래트에서 더 낮은 경향이 있었다.

[0318] III. 개에서 2주 SC 주사 연구

[0319] 개별 연구에서, 비글 개 ($n=4$ /성별/투여군)에 매일 2주 동안 SC 주사를 제공하였다. 시험된 용액은 비히클 (10 mM 나트륨 포스페이트 완충제 중 250 mg/mL 히드록시프로필-β-시클로덱스트린) 중 30 mg/mL의 25HC3S 나트륨 염을 포함하였다. 0 (비히클), 3, 10 및 30 mg/kg의 25HC3S의 용량 수준을, 1.0, 0.1, 0.33 및 1.0 mL/kg의 용량 부피로 투여하였다. 용량 투여 14일 후, 모든 개를 안락사시키고, 해부하였다. 결과는 비히클 및 약물-처리된 주사 부위에서 섬유증식, 출혈, 염증 및 괴사를 보였고; 발생률 및 중증도는 일반적으로 약물-처리된 개에 비해 비히클 대조군에서 더 높았다 (도 1B 참조). 또한, 주사 부위의 팽윤은, 단지 비히클만 제공받은 것에 비해, 25HC3S를 제공받은 개에서 유의하게 감소하였다 (도 1C).

[0320] 염증, 괴사, 및 과형성의 감소는 25HC3S 가 염증, 괴사, 및 과형성을 감소시킬 수 있다는 것을 제안한다.

- [0321] 실시예 2. 이미큐모드 (IMQ)-유도 건선 마우스 모델에서 피내 투여된 25HC3S 의 항염증성 활성의 평가
- [0322] 물질 및 방법
- [0323] 동물
- [0324] 연구 대상은 40 마리의 수컷 Balb/C 마우스 (18-22 g) 였다. 72시간의 격리 기간 동안, 임상적 고통, 질환 또는 상처의 징후를 나타내지 않은 동물이 연구를 위해 수용되었고, 일상적인 동물 케어를 제공하였다. 모든 마우스의 등을 1.5 cm × 2 cm 의 면적에 대해 면도하였다.
- [0325] 제형
- [0326] 25HC3S 의 2 가지 제형, 제형 A 및 제형 B 를 연구를 위해 사용하였다.
- [0327] 제형 A 는 용액 비히클 (멸균수 중 250 mg/mL 히드록시프로필 베타덱스 (베타 시클로덱스트린, 베타시클로덱스트린의 부분 치환 폴리(히드록시프로필) 에테르, 2-히드록시프로필 에테르) 및 10 mM 나트륨 포스페이트 완충제) 중 25HC3S 나트륨 염 (30 mg/mL) 의 투명 용액이었다. 비히클을 2-8°C 에서 저장소에 저장하고, 실온에서 30분 동안 둔 후, 사용 직전에 분말화된 25HC3S 와 혼합하였다. 비히클 A 중 25HC3S 의 용해는 신속하였고, 혼합시 완결되는 것으로 나타났다.
- [0328] 제형 B 는 혼탁액 비히클 중 25HC3S 나트륨 염 (25 mg/mL) 의 탁한 혼탁액 (멸균수 중 30 mg/mL 폴리에틸렌 글리콜 3350, 3 mg/mL 폴리소르베이트 80, 7.5 mg/mL NaCl, 및 10 mM 나트륨 포스페이트 완충제) 이었다. Fluid Energy Model 00 Jet-O-Mizer™ 를 사용하여, 대략 5 마이크론 평균 입자 크기 (hydro 2000S 분산 셀이 구비된 Malvern Mastersizer 2000 에 의해 측정됨) 로 25HC3S 를 밀링한 후, 비히클에 첨가하였다. 비히클을 2-8°C 에서 저장소에 저장하고, 실온에서 30분 동안 둔 후, 사용 직전에 분말화된 25HC3S 와 혼합하였다. 제형 B 가 혼탁액이기 때문에, 하기 혼합 프로토콜을 사용하였다: 3.0 mL 의 혼탁액 비히클을 사전 침량 분말화된 25HC3S 를 함유하는 바이알에 첨가하였다. 바이알을 플랫베드 (flatbed) 세이커에서 15분 동안 흔들어, 균일한 백색 혼탁액을 생성한 후, 수동으로 5-10회 뒤집고, 5분 동안 더 흔들었다. 또한, 투여 직전에, 바이알을 수동으로 5-10회 뒤집어, 혼탁액의 균일성을 보장하였다.
- [0329] IMQ, 비히클 및 25HC3S 의 투여
- [0330] IMQ 를 각 마우스의 면도한 등 피부 (50 mg) 및 오른쪽 귀 (25 mg) 에 아침에 하루에 1번 국소 적용하여, 건선-유사 상태를 6일 (일 0-5) 동안 유도하였다.
- [0331] 피내 주사에 의해 비히클 중 25HC3S 또는 단독 비히클 (N=10 마우스/군) 을 1일 및 4일의 오후 중 한 번 투여하였다. 하루의 IMQ 적용 대략 6시간 후에 주사를 수행하였다. 피내 주사 (50 µL/마우스) 를 등 피부 병변 부위 내에 제공하였다.
- [0332] 용액 제형의 경우, 처리된 마우스는 매일 1.5 mg 의 25HC3S 의 용량을 제공받은 한편, 혼탁액 군에서, 처리된 마우스는 주사 당 1.25 mg 의 25HC3D 의 용량을 제공받았다.
- [0333] 파라미터의 측정 및 모니터링
- [0334] 고통의 징후에 대해 마우스를 모니터링하고, 등 병변의 사진을 매일 찍었다. 등 피부의 홍반, 스케일링, 및 두께를 매일 독립적인 스코어 기록기로 0 내지 4 의 등급으로 매일 스코어링하고 (블라인드, blind), 이때 0 = 없음; 1 = 약간; 2 = 중간; 3 = 두드러짐; 및 4 = 매우 두드러짐이다. 누적 스코어 (홍반 + 스케일링 + 두꺼워짐) 를 염증의 중증도의 지표로서 산출하였다 (0-12 의 등급). 등 피부 두께는 부종의 지표로서 전자 캘리퍼로 측정하였다.
- [0335] 종료 (6일)
- [0336] 연구의 모든 마우스를 마취시키고, 채혈하였다. 혈액을 수집하고, 혈청으로 가공하고, 분석 사용을 위해 -80°C 에서 저장하였다.
- [0337] 시토킨 분석
- [0338] ELISA 에 의한 시토킨 TNF α 및 IL-17 의 측정을 위해, 등 피부 중 절반을 균질화하였다.
- [0339] 결과
- [0340] 이러한 연구의 결과를 도 2 및 3A 및 3B 에 제시한다. 도 2 에서 나타날 수 있는 바와 같이, 등 피부의 홍

반 (발적) 은 제형 B 혼탁액으로 처리된 마우스에서 유의하게 감소되었다. 등 피부의 홍반은 제형 A로 처리된 마우스에서는 유의하게 감소되지 않았고, 오른쪽 귀의 홍반은 제형 A 또는 B로 처리된 마우스에서 유의하게 감소되지 않았다.

[0341] 도 3A 및 3B는 ELISA에 의해 측정된 바와 같은, 건선성 피부/병변에서 각각의 IL-17 및 TNF α 단백질 수준을 나타낸다. 확인할 수 있는 바와 같이, IL-17은 각각의 비히클 군에 비해 제형 B 군에서 더 낮은 경향성을 갖는 한편, 제형 A 및 이의 비히클 군에서는 주요한 차이가 관찰되지 않았다. 대조적으로, TNF α 단백질 수준은 비히클에 비해 제형 A-처리된 마우스의 피부 조직에서 완만하게 감소한 한편, 제형 B-처리된 마우스에서는 이의 각각의 비히클에 비해 증가하였다. 이러한 결과가 모순처럼 보이지만, 이러한 연구의 하나의 주의사항은 조직이 수집된 위치에 따라 (병변의 작은 영역 대 건선성 병변의 노출되지 않은 영역에 함유된 피내 주사의 부위에서), 단백질 수준이 처리군 내에서 극적으로 가변적일 수 있다는 것이다. 결론적으로, 25HC3S가 건선의 설치류 모델에서 홍반 감소를 촉진한다는 것이 확인된다.

[0342] **실시예 3.** 인간에서 독성 아이비 공격에 따른 만성 피부염의 치료

[0343] (국소 크림 중 5 mg/ml 25HC3S 나트륨 염, 외용)

[0344] 사례 보고: 자원 남성 (60세)은 2년 전 독성 아이비 공격 이후 극심한 가려움의 만성 피부염을 겪고 있었다. 3일에 한 번, 총 3회 적용으로, 바디 로션 (Cococare®, 비타민 E 크림) 중 0.5 ml의 5 mg/ml의 25HC3S 나트륨 염을 이용하여 발병 부위를 외면 처리하였다. 2일 이내에, 가려움이 가라 앓고, 발적 및 팽윤이 감소하였다. 피부는 10일 내 거의 완전히 회복되었다.

[0345] **실시예 4. 국소 제형**

[0346] 상업적 비히클 및 맞춤-제조 조성물을 사용하여, 25HC3S의 국소 제형을 제조하였다.

[0347] **제형의 평가**

[0348] 상 분리의 임의의 징후를 모니터링함으로써, 열거된 조성물을 실온 (즉, 25°C)에서 텍스쳐, 균질성 및 물리적 안정성에 대해 평가하였다.

[0349] 국소 적용을 위한 25HC3S 제형에 사용된 상업적인 비히클

[0350] PLO20™, PLO20 Flowable™, Saltstable L0™ 및 HRT (호르몬 대체 요법) 보태니컬 베이스 (Botanical Base)는 HUMCO™ 사제였다. 비타민 E 크림은 Cococare® 사제였고, 12,000 I.U. 비타민 E를 함유한다.

[0351] **상업적인 비히클 중 25HC3S의 제조**

[0352] 비히클에 25HC3S를 첨가함으로써 제형을 제조하고, 로드 (rod) 또는 균질화를 사용하여 혼합하였다. 표 1은 25HC3S 약물 로드, 외관 및 물리적 안정성을 나타낸다.

[0353]

표 1. 상업적인 비히클 및 비타민 E Cococare® 크림을 사용하여 제조된 제형의 조성

제형 ID	비히클	25HC3S % w/w	물리적 외관	물리적 안정성	
				25°C, 3 개월	1 일, 32°C*
001	HRT 베이스	5	걸쭉한 페이스트	안정	상 분리 없음
002	Salt Stable L0™	5	걸쭉한 페이스트	안정	상 분리 없음
003	PLO20™	5	걸쭉한 페이스트	안정	투명한 겔, 25°C로 돌아가면 탁해짐
004	PLO20 Flowable™	5	걸쭉한 페이스트	안정	투명한 겔, 25°C로 돌아가면 탁해짐
		1	페이스트	안정	NT
005	비타민 E 크림	5	스무스하고, 걸쭉하고 크리미한 페이스트	안정	상 분리 없음

NT: 시험되지 않음

[0355] 맞춤-제조 조성물

[0356] 물질:

Carbopol® 971P NF 및 Carbopol® 974P NF 를 Lubrizol 사로부터 수득하였다. Pluronic® F68, 올레산, Tween® 80, Tween 60, 올레일 알코올 (Novol™), Span® 20 를 CRODA 사로부터 수득하였다. Lauroglycol™ 90, Transcutol®, Labrasol®, Plurol® Oleique, Labrafil® 2125cs 를 Gattefosse 사로부터 수득하였다. DMSO 를 Gaylord Chemical Company 사로부터 수득하고, 디프로필 글리콜을 DOW Chemical Company 사로부터 수득하고, 라우릴 락테이트 (Ceraphyl™ 31) 를 Ashland 사로부터 수득하고, Kolliphore® P407 (Lutrol® F127) 을 Mutcher Inc 사로부터 수득하였다. 모든 기타 첨가제를 Spectrum 사로부터 구입하였다.

[0358] 제형의 제조:

모든 제형은 물 기재 (o/w 에멀젼), 겔 및 하나의 마이크로 에멀젼이었다. Carbopol®, Lutrol® F127, 및 /또는 Pluronic® F68 을 중점제로서 사용하였다. 에탄올, Lauroglycol™ 90, Transcutol®, Labrasol®, Plurol® Oleique, Labrafil® 2125cs, 올레산, HPbCD, 프로필렌 글리콜 (PG), 레시틴 이소프로필 팔미테이트 용액 베이스 (LIPS) 를 피부 침투 촉진제로서 사용하였다. Tween® 및 Span® 를 계면활성제로서 사용하였다. 트롤이민을 사용하여 제형의 pH 를 조절하였다.

HPbCD (006 및 007) 함유 조성물에서, 약물을 히드록시프로필 베타 시클로텍스트린 (HPbCD) 의 25% 용액에 용해시키고, 첨가제의 나머지와 혼합하였다. 약물 혼합물을 중점제 (Carbopol®) 에 첨가한 후, 이의 겔화를 완결하였다.

[0361] 다른 모든 제형을 비히클에 25HC3S 분말을 첨가하고 혼합함으로써 제조하였다.

[0362] 제형을 표 2, 4, 6 및 8 에 열거한다. 표 3, 5, 7 및 9 는 제형의 외관 및 물리적 안정성을 나타낸다. 각각의 제형의 물리적 안정성은 제조 일자로부터 나타난다. 표 10 은 마이크로 에멀젼 제형의 조성과 이의 물리적 안정성을 나타낸다.

[0363]

표 2.

성분, %w/w	제형 ID			
	006	007	008	009
25HC3S	1.3	2	1	1.3
Carbopol® 971P	1.3	-	-	-
Carbopol® 974P	-	1	1	-
트롤아민	2.5	2	-	-
Pluronic® F68	-	-	-	15.2
HPbCD	6.3	5.5	-	-
PG	25	19	-	-
Lauroglycol™ 90	-	-	-	7.6
Labrafil® 2125cs	-	-	7.5	-

[0364]

Tween® 80	6.3	4.8	7.5	7.6
Span® 20	-	-	7.5	7.6
올레산	6.3	4.8	-	-
메틸 파라벤	0.2	-	-	-
물	50.8	61	75.5	60.7

[0365]

표 3. 표 2 에 열거된 조성물의 외관 및 물리적 안정성

제형 ID	물리적 외관	물리적 안정성	
		25°C	1 일, 32°C
006	겔	안정, 3 개월	비히클: 상 분리됨
007	겔	안정, 3 개월	상 분리됨, 1 시간 후 흐름
008	크림	비히클: 1.5 개월 후 상 분리됨 제형: 안정, 3 개월	상 분리 없음
009	겔쭉한 크림	안정, 3 개월	상 분리 없음

[0367]

표 4.

성분, %w/w	제형 ID				
	010	011	012	013	014
25HC3S	5	1	1	5	5
Carbopol® 974P	1	0.5	0.5	1	1
트롤아민	1.9	1	0.9	1.9	1.9
EtOH	-	-	9.9	9.5	-
PG	-	-	-	-	4.7
Labrafil® 2125cs	9.5	9.9	9	9.5	-
Tween® 80	9.5	9.9	9	9.5	4.7

[0369]

올레산	-	-	-	-	4.8
메틸 파라벤	-	-	-	0.2	0.2
물	73.1	77.7	69.7	63.4	77.7

[0370]

표 5. 표 4 에 열거된 조성물의 외관 및 물리적 안정성

제형 ID	물리적 외관	물리적 안정성	
		25°C	1 일, 32°C
010	크림	안정, 2 개월	상 분리 없음, 흐르지 않음
011	낮은 점도 크림	안정, 1 개월	상 분리 없음
012	낮은 점도 크림	안정, 1 개월	상 분리 없음
013	크림	안정, 1 개월	상 분리 없음, 흐르지 않음
014	걸쭉한 페이스트	안정, 1 개월	상 분리 없음, 흐르지 않음

[0372]

표 6.

성분, % w/w	제형 ID							
	015	016	017	018	019	020	021	022
25HC3S	5	5	5	-	-	5	5	-
Carbopol® 974	-	-	0.95	1	1	1	0.5	0.5
LIPS	-	19	19	20	20	-	19	-
Pluronic® F68	19	15.2	15.2	16	-	-	15.2	-
트롤아민	-	-	1.9	2	4	1.9	1	1
이소프로필 미리스테이트 (IPM)	-	-	-	-	-	-	-	10
PG	-	-	-	-	-	19	-	-
ETOH	-	-	-	6	-	-	-	-
Tween® 80	9.5	-	-	-	-	-	-	5

Labrasol®	9.5	-	-	-	-	-	-	-
Span® 20	9.5	-	-	-	-	-	-	-
글리세릴 모노올레아이트 유형 40 (Peceol™)	-	-	-	-	-	-	-	10
Span® 80	-	-	-	-	-	-	-	5
물	47.5	60.8	58	55	75	73.1	59.3	68.5

[0375]

[0376]

표 7. 표 6 의 조성물의 물리적 외관 및 안정성

제형 ID	물리적 외관	물리적 안정성	
		25°C	1 hr, 32°C
015	낮은 점도 겔	안정, 1 개월	흐르지 않음, 상 분리 없음
016	낮은 점도 애밀전	비히클: 상 분리됨, 1 일 제형: 안정, 2 주	상 분리 없음, 흐르지 않음
017	크림	안정, 1 개월	상 분리 없음, 흐르지 않음
018	점성 크림	NT	NT
019	크림	안정, 1 개월	안정성 의심스러움, 흐름
020	투명한 겔	안정, 1 개월	흐르지 않음, 상 분리 없음
021	크림	안정, 3 주	흐르지 않음, 상 분리 없음
022	크림	상 분리됨, 1 일	NT

NT: 시험되지 않음

[0377]

표 8.

성분, % w/w	제형 ID						
	24	25	26	27	28	29	30
25HC3S	5			1	5		
Carbopol 974	-	1	1	1		0.5	0.5
LIPS	19	-	-	-	19	-	-
Lutrol F127	15.2	-	-	-	11.4	-	-
트롤아민	-	2	2	2		1	1
PEG 400	-	20	-	-	-	-	-
PG			27				
ETOH	-	-	10	-	-	-	-
Tween 80	-	-		5		5	5
디메틸솔포시드 (DMSO)	-	-	45.5	-	-	-	-
라우릴 락테이트	-	-	-	5	-		
올레일 알코올	-	-	-	-	-	10	10
디프로필렌 글리콜	-	-	-	-	-	10	10
올레산	-		-	-	-	-	25
물	60.8	77	14.5	86	64.6	73.5	48.5

[0379]

표 9. 표 8 에 열거된 조성물의 물리적 안정성.

제형 ID	물리적 외관	물리적 안정성	
		25°C	1 hr, 32°C
024	5°C에서 낮은 점도 애밀전 25°C에서 매우 점성 크림	안정, 2 주	흐르지 않음, 상 분리 없음
025	겔	안정, 2 주	상 분리 없음, 흐르지 않음

[0381]

026	겔	안정, 2 주	상 분리 없음, 흐르지 않음
027	크림	안정, 2 주	상 분리 없음, 흐르지 않음
028	걸쭉한 에멀젼	안정, 1 주	NT
029	크림	안정, 1 주	의심스러움
030	크림	상 분리됨, 1 일	NT

[0382]

표 10. 마이크로 에멀젼 제형.

성분, %w/w	제형 ID 023	25°C에서 물리적 안정성
25HC3S	1.3	1 주 후 안정
Transcutol®	7.9	
Labrafil® M 1922 CS	4.6	
Labrasol®	38.9	
Plurol® Oleique	6.9	
물	40.4	

[0384]

25HC3S 국소 제형의 화학적 안정성

[0385]

대략 5% 25HC3S 를 함유하는 제형의 화학적 안정성을 25°C 및 40°C에서 모니터링하였다. 2 mL 유리 바이알로 청량된 약 0.5 g 제형을 두어 샘플을 제조하고, 마개를 달고, 밀봉하였다. 각 온도 및 시점에 대해 2 종 샘플을 사용하였다. 화학적 안정성 시험에서 사용된 조성물 및 결과를 표 11에 열거한다. 두 샘플의 평균 효능이 보고되어 있다.

[0386]

표 11.

제형 ID	온도, °C	시간, 주	% 25HC3S
005	25	4	5.1
	40	2	5.2
	40	4	5.0
010	25	4	4.8
	40	2	5.0
	40	4	4.8
013	25	4	4.9
	40	2	4.8
	40	4	4.8
014	25	4	5.0
	40	2	5.3
	40	4	5.0
016	25	4	4.6
	40	2	4.8
	40	4	4.6
020	25	4	5.0
	40	2	5.2
	40	4	4.8
021	25	4	4.9
	40	2	5.0
	40	4	5.0

[0387]

[0388] 실시예 5. 건선 환자에서 25HC3S의 단일 병변내 용량의 효능 및 안전성을 평가하기 위한 개념 연구의 중명

[0389]

물질 및 방법

[0390]

본 연구의 목적은 하기와 같다:

[0391]

· 마이크로플라크 검정에 의해 평가된 바와 같은, 건선 환자에서 병변내 주사된 25HC3S의 효능

에 대한 예비 증거를 확립하기 위하여.

[0393] · 건선 환자에서 25HC3S 의 안전성을 평가하기 위하여.

[0394] · 병변내 주사된 25HC3S 의 상이한 제형의 효능에 대한 증거를 비교하기 위하여.

[0395] 실험 설계:

[0396] · 본 실험은 이중-블라인드, 참가자-내, 랜덤화, 비히클 및 능동 비교측정-제어된 (active comparator-controlled), 단일-용량 연구였다. 참가자는 투여 28일 이내에 스크리닝 방문에 참석하였다. 건선의 표적 플라크(들)을 선별하였다.

[0397] o 0일: 각 참가자는 2 개의 상이한 연구 약물 제형, 2 개의 비히클 제형, 하나의 활성 비교측정 및 하나의 미처리 부위 (총 6 가지의 처리)로 처리되었다. 각각의 처리를 병변내 주사로서 모든 참가자에게 투여하였고, 이때 미처리 부위는 제외된다.

[0398] o 참가자는 1일, 2일, 7일 및 14일에 마이크로플라크 평가를 위한 외래 방문을 위해 돌 아와야 했다.

[0399] 처리 제형: 표 12 는 제형화된 약물 생성물을 열거하고, 표 13 은 주사된 양을 열거한다.

[0400] 표 12. 시험 제형

시험 처리	제형
25HC3S 용액	주사용 멸균수 중 10 mM 나트륨 포스페이트 완충액과 250 mg/mL HPbCD 중 30 mg/mL 25HC3S
25HC3S 혼탁액	주사용 멸균수 중 10 mM 나트륨 포스페이트 완충액, 3% 폴리에틸렌 글리콜 3350, 0.3% 폴리소르베이트 80, 0.75% 나트륨 클로라이드 중 25 mg/mL 25HC3S
용액을 위한 비히클	주사용 멸균수 중 10 mM 나트륨 포스페이트 완충액과 250 mg/mL HPbCD
혼탁액을 위한 비히클	주사용 멸균수 중 3% 폴리에틸렌 글리콜 3350, 0.3% 폴리소르베이트 80, 0.75% 나트륨 클로라이드, 10 mM 나트륨 포스페이트 완충액

Kenalog®-10	0.9% 나트륨 클로라이드 주사로 2 mg/mL로 희석된 Kenalog®-10
미처리 부위	--

[0403] 표 13. 시험 제형 주사 요약

시험 제형	농도 (mg/mL)	주사 당 부피 (μ L), 주사 #	총 전달된 약물/화합물(mg)
25HC3S 용액	30	100, 3	9
25HC3S 혼탁액	25	100, 3	7.5
용액을 위한 비히클	--	100, 3	--
혼탁액을 위한 비히클	--	100, 3	--
Kenalog®-10	2	100, 3	0.5
미처리 부위	--	0, 0	--

[0405] 임상 실험

[0406] 경증 내지 중증의 건선 환자 10명을, 스크리닝 후 본 임상 실험에 등록하였다. 참여자가 연구에 적합하도록

하기 위해서, 모든 표적 플라크는 국부 건선 중증도 지수 (LPSI, Local Psoriasis Severity Index) 스코어 ≥ 6 이었다. 0일에: 각 참가자는 2 개의 상이한 연구 약물 제형, 2 개의 비히클 제형, 하나의 활성 비교측정 및 하나의 미처리 부위 (총 6 가지의 처리)로 처리되었다.

[0407] 각각의 처리를, 표적 플라크 내의 별도의 작은 표적 부위 (마이크로플라크)에 대해 병변내 주사로서 모든 참가자에게 투여하였다. 병변내 주사의 투여로 조정된, 블라인드되지 않은 주사기에 의해 용량이 투여되었다. 각 처리의 3 개의 주사가 제공되었다. 미처리 부위는 임의의 주사가 제공되지 않았지만, 블라인드되지 않은 주사기에 의해 사후 연구 관찰을 위해 표시되었다. 제안된 주사 부위 견본의 다이어그램이 도 4A 및 B에 예시된다.

[0408] 1, 2, 7 및 14일에: 참가자는 마이크로플라크 평가를 위한 외래 방문을 위해 돌아와야 했다. 연구 책임자는 LPSI 를 사용하여 (이는 홍반, 경결 및 박리의 스코어에 대해 5 포인트 등급을 사용함) 블라인드된 방식으로 연구 처리에 대한 반응을 평가하였다. 이러한 평가로부터의 결과가 도 5A 및 B 및 도 6A-C에 나타나 있다.

[0409] 결과

[0410] 건선에서 25HC3S 의 효과를 이러한 마이크로플라크 검정에서 미처리된 것 또는 비히클에 대한 LPSI 스코어의 변화로 평가하였다. 대상체의 표적 플라크 내의 각 제형에 있어서, 약물 대 비히클의 비교는, 연구 방문에 의해 LPSI 스코어의 변화의 차이 및 이의 95% 신뢰 구간 (CI) 을 유도함으로써 이루어졌다.

[0411] 예상대로, 본 연구자의 스코어링 기간의 종료시 (14일), 활성 비교측정인 Kenalog ®-10 의 플라크에 대한 긍정적인 효과가 관찰되었다 (데이터는 나타나지 않음). 용액 제형 중 25HC3S 는, 14일의 스코어링 기간에 걸친 비히클 처리에 비해, LPSI 스코어를 기준으로, 건선 완화에 대한 효과를 갖지 않는 것으로 관찰되었다 (도 5A 및 B). 대조적으로, 혼탁액 중 25HC3S 는, 비히클에 비해, 14일까지 평균 LPSI 스코어를 대략 0.7 단위 감소시켰다 (도 5A 및 B). 또한 0.8 단위의 LPSI 의 증가가 2일에 관찰되었고, 이는 주로 혼탁액 제형 중 25HC3S 입자로부터의 이를 반응에 기인하였다.

[0412] LPSI 를 정의하는 범주의 보다 면밀한 조사는, 혼탁액 처리군 중 25HC3S 가 박리에 대해서 비히클 처리에 비해 가장 큰 영향을 준 한편, 또한 경결 및 홍반에서 보다 적은 정도의 감소가 관찰되었음을 보여준다 (도 6A-C). 결론적으로, 병변내 제공된 25HC3S 는, 본 개념 연구의 증명에서 LPSI 를 감소시킴으로써 건선성 플라크에서 효능을 나타냈다.

[0413] 여러 환자의 경우, 혼탁액 중 25HC3S 의 단일 주사 처리된 부위는 주사 후 4 내지 9개월 관찰되었다. 이들 환자 중 적어도 일부에서, 처리된 부위는 건선을 적게 갖는 것으로 나타났다. 이들 환자 중 적어도 일부에서, 미처리된 부위는 또한 건선을 적게 갖는 것으로 나타났다.

[0414] 실시예 6. 주입물 상용성

[0415] 주사용 25HC3S 는 주사 용액용 멸균 분말이다. 10 mL 유리 바이알 및 FluroTec® 코팅된 스타퍼 (stopper) 를 이용하여, 2-8°C 에서 12개월 이하, 25°C/60% RH 에서 6개월, 및 40°C/75% RH 에서 6개월 25HC3S 안정성을 연구하고, 이때 바이알은 뒤집힌 방향으로 저장되었다. 이러한 안정성 데이터를 기반으로, 하기 나타난 것과 같이 25HC3S 와 용기 폐쇄 시스템 사이에 양호한 상용성이 존재한다고 결론내렸다.

[0416] 유사한 방식으로, 10 mL 유리 바이알 및 FluroTec® 코팅된 스타퍼를 이용하여, 2-8°C 에서 12개월 이하, 25°C /60% RH 에서 6개월, 40°C/75% RH 에서 6개월, 주사 (비히클) 를 위한 25HC3S 용 비히클 안정성을 연구하고, 이때 바이알은 뒤집힌 방향으로 저장되었다. 비히클은 10mM 포스페이트 완충제를 갖는 250 mg/mL HPbCD 였다. 이러한 안정성 데이터를 기반으로, 하기 나타난 것과 같이 비히클과 용기 폐쇄 시스템 사이에 양호한 상용성이 존재한다고 결론내렸다.

[0417] 두 유형의 주입물 세트 및 주입물을 위한 5% 텍스트로오스 및 0.9% 나트륨 클로라이드로 구성된 25HC3S 용액의 상용성

[0418] 비히클과의 구성 후, 30 mg/mL 25HC3S 생성물을 100 mL 의 5% 텍스트로오스 주사, USP 또는 0.9% 나트륨 클로라이드 주사, USP 로 희석시키고, 30 mg 내지 150 mg 범위의 25HC3S 용량의 IV 주입물로서 대상체에 투여하였다. 이는 1.0 mL (30 mg 용량의 경우) 또는 5.0 mL (150 mg 용량의 경우), 또는 그 사이의 임의의 부피의 30 mg/mL 25HC3S 생성물을 100 mL 텍스트로오스 또는 나트륨 클로라이드 주입물 백 (bag) 내에 첨가함으로써 달성되었다. 주입물 백 중 전체 혼합물 함량을 50 mL/시간의 속도로 대략 2시간에 걸쳐 대상체에 주입

하였다.

[0419] 5% 텍스트로오스 및 0.9% 나트륨 클로라이드 주입물 백 중 30 mg, 48 mg 및 300 mg 25HC3S 용량으로, 물리적 및 화학적 상용성 연구를 실시하였다. 주사용으로 구성된 25HC3S 를 희석하기 위해 사용된 두 주입물 용액의 설명이 표 14 에 열거되어 있다. 5% 텍스트로오스 및 0.9% 나트륨 클로라이드로 희석된 25HC3S 생성물로 시험된 두 유형의 주입물 세트의 설명이 표 15 에 열거되어 있다. 카탈로그 번호 2H8480 주입물 세트의 튜빙 (tubing) 은 폴리비닐클로라이드 (PVC) 로 구성된 한편, 카탈로그 번호 2C8858 의 튜빙은, PVC 로 구성된 짧은 펌프 세그먼트 (대략 12 인치) 를 제외하고 폴리에틸렌 라인이었다.

표 14. 주입물 용액의 설명

제조사 / 카탈로그 번호	설명	백 크기
Hospira NDC 0409-7923-23	5% 텍스트로오스 주사, USP	100 mL
Hospira NDC 0409-7984-23	0.9% 나트륨 클로라이드 주사, USP	100 mL

[0421]

표 15. 주입물 세트의 설명

제조사 / 카탈로그 번호	설명	유속	길이
Baxter 2H8480	DUO-VENT 스파이크, Clearlink 루어 활성화 밸브, 0.22 마이크론 필터를 갖는 비-DEHP 폴리비닐클로라이드 용액 세트	대략 10 드롭/ mL	103 인치
Baxter 2C8858	폴리에틸렌 라인 튜빙, 비-DEHP 펌프 세그먼트 (폴리비닐클로라이드), Clearlink 루어 활성화 밸브, 0.22 마이크론 필터를 갖는 Paclitaxel 세트	대략 10 드롭/ mL	107 인치

[0423]

[0424] 대략 16개월 동안 2-8°C 에서 저장되었던, 주사용 25HC3S 및 주사용 25HC3S 용 비히클을 상용성 연구를 위해 사용하였다. 구성 후, 30 mg (1.0 mL 의 구성 생성물), 48 mg (1.6 mL 의 구성 생성물) 또는 300 mg (10 mL 의 구성 생성물) 를 5% 텍스트로오스 및 0.9% 나트륨 클로라이드의 100 mL 주입물 백에 첨가하고, 완전히 혼합하고, 2-8°C 및 실온에서 24 시간 동안 저장하였다. Hospira 라벨링된 100 mL 텍스트로오스 및 나트륨 클로라이드 주입물 백은 초과주입되었기 때문에, 평균 충전은 실제로 107 mL 였다. 주입물 백 당 초과주입 및 각각의 백에 구성 25HC3S 생성물을 첨가함으로써 도입된 부가적인 부피를 고려하여, 주입물 백 중 25HC3S 의 예측된 농도는 0.28 mg/mL, 0.44 mg/mL, 및 2.56 mg/mL 였다. 두 유형의 주입물 세트를 이후 약물 함유 주입물 백에 부착하고, 전체 내용물을 실온에서 대략 50 mL/시간으로 주입물 세트를 통해 용리하였다. 샘플을 T=0 및 24시간에서 25HC3S 제조된 주입물 백, 및 주입물 세트를 통과한 총 용리액으로부터 수집하고, HPLC 를 사용하여 25HC3S 농도를 시험하였다. 용액 시작적 외관, 삼투압 (방법 USP<785> 사용), 및 pH (방법 USP<791> 사용) 를 또한 수집된 샘플에 대해 측정하였다.

[0425] 두 유형의 주입물 세트, 및 5% 텍스트로오스 및 0.9% 나트륨 클로라이드와의 25HC3S 에 대한 상용성 결과가 각각 표 16 및 표 17 에 제시되어 있다.

[0426] 표 16. 24시간 동안 5% 텍스트로오스 주입물 백 중 저장되고, 희석되고, 두 유형의 주입물 세트를 통해 용리된 25HC3S 의 안정성 (효능)

주입물 백 중 대략 25HC3S 농도 (mg/mL)	덱스트로 오스 주입물 백 ID	T=0 Conc. (mg/mL)	25°C에서 24시간 농도 (mg/mL) 및 (T=0에 비해 잔류하는 %)	2-8°C에서 24시간 농도 (mg/mL) 및 (T=0에 비해 잔류하는 %)	주입물 백 중 저장 및 주입물 세트로부터의 수집 후, 농도 (mg/mL) 및 (T=0에 비해 잔류하는 %)
0.28	1	0.276	0.276 (100.0%)		Baxter 2H8480 0.276 (100.0%)
	2	0.277	0.277 (100.0%)		Baxter 2C8858 0.277 (100.0%)
	3	0.280		0.280 (100.0%)	Baxter 2H8480 0.280 (100.0%)
	4	0.279		0.280 (100.4%)	Baxter 2C8858 0.280 (100.4%)
0.44	1	0.447	0.447 (100.0%)		Baxter 2H8480 0.448 (100.2%)
	2	0.442	0.442 (100.0%)		Baxter 2C8858 0.442 (100.0%)
	3	0.439		0.438 (99.8%)	Baxter 2H8480 0.440 (100.2%)
	4	0.439		0.440 (100.2%)	Baxter 2C8858 0.440 (100.2%)
2.56	1	2.500	2.470 (98.8%)		Baxter 2H8480 2.480 (99.2%)
	2	2.510	2.520 (100.4%)		Baxter 2C8858 2.545 (101.4%)

[0427]

	3	2.530		2.550 (100.8%)	Baxter 2H8480 2.540 (100.4%)
	4	2.525		2.530 (100.2%)	Baxter 2C8858 2.535 (100.4%)

[0428]

[0429]

표 17. 24시간 동안 0.9% 나트륨 클로라이드 주입물 백 중 저장되고, 희석되고, 두 유형의 주입물 세트를 통해 용리된 25HC3S의 안정성 (효능)

주입물 백 중 대략 25HC3S 농도 (mg/mL)	나트륨 클로라이드 주입물 백 ID	T=0 Conc. (mg/mL)	25°C 에서 24 시간 농도 (mg/mL) 및 (T=0에 비해 잔류하는 %)	2-8°C 에서 24 시간 농도 (mg/mL) 및 (T=0에 비해 잔류하는 %)	주입물 백 중 저장 및 주입물 세트로부터의 수집 후, 농도 (mg/mL) 및 (T=0에 비해 잔류하는 %)
0.28	1	0.273	0.272 (99.6%)		Baxter 2H8480 0.272 (99.6%)
	2	0.274	0.274 (100.0%)		Baxter 2C8858 0.274 (100.0%)
	3	0.274		0.275 (100.4%)	Baxter 2H8480 0.275 (100.4%)
	4	0.275		0.275 (100.0%)	Baxter 2C8858 0.275 (100.0%)
0.44	1	0.434	0.434 (100.0%)		Baxter 2H8480 0.433 (99.8%)
	2	0.424	0.424 (100.0%)		Baxter 2C8858 0.424 (100.0%)
	3	0.434		0.434 (100.0%)	Baxter 2H8480 0.434 (100.0%)
	4	0.425		0.425 (100.0%)	Baxter 2C8858 0.426 (100.2%)
2.56	1	2.450	2.500 (102.0%)		Baxter 2H8480 2.460 (100.4%)
	2	2.530	2.525 (99.8%)		Baxter 2C8858 2.520 (99.6%)
	3	2.530		2.510 (99.2%)	Baxter 2H8480 2.530 (100.0%)
	4	2.525		2.520 (99.8%)	Baxter 2C8858 2.520 (99.8%)

[0430]

[0431] 실온 및 2-8°C에서 24시간 후, 및 주입물 세트를 통한 용리 후, 5% 텍스트로오스 중 25HC3S 농도는 모두 초기 T=0 시점의 표적 농도의 1.4% 이내였다. 0.9% 나트륨 클로라이드 중 유사한 25HC3S 안정성을 관찰하였고, 여기서 실온 및 2-8°C에서 24시간 후, 및 주입물 세트를 통한 용리 후, 모든 농도는 초기 T=0 시점의 표적 농도의 2.0% 이내였다.

[0432]

T=0 및 24시간에서, 및 두 유형의 주입물 세트를 통한 용리 후, 5% 텍스트로오스 중 25HC3S에 대한 삼투압 및 pH 데이터를 표 18에 나타낸다. T=0 및 24시간에서, 및 두 유형의 주입물 세트를 통한 용리 후, 0.9% 나트륨 클로라이드 중 25HC3S에 대한 삼투압 및 pH 데이터를 표 19에 나타낸다. 텍스트로오스 및 나트륨 클로라이드 약물을 모두를 함유하는 용액에 대한 삼투압 데이터는, 주입물 백에서 시간에 따라 또는 주입물 세트를 통한 용리 후, 일정한 경향성을 보이지 않았다. 텍스트로오스 약물을 함유하는 용액의 pH는 또한 시간에 따라 또는 주입물 세트를 통한 용리 후, 경향성을 보이지 않았다. 대략 0.28 mg/mL 25HC3S에서 나트륨 클로라이드 약물을 함유하는 용액의 pH는, 주입물 백에서 24시간에 걸쳐 대략 0.5의 pH 단위의 감소를 보였고, 주입물 세트를 통한 용리 후 대략 1/10의 pH가 감소하는 것으로 나타났다. 대략 0.44 mg/mL 25HC3S에서의 나트륨 클로라이드 약물을 함유하는 용액의 pH는 주입물 백에서 시간에 따라 일정한 경향성을 보이지 않았지만, 주입물 세트를 통한 용리 후 약 1/10의 pH가 감소하는 것으로 나타났다. 대략 2.56 mg/mL 25HC3S에서의 나트륨 클로라이드 약물을 함유하는 용액의 pH는 주입물 백에서 시간에 따라 1/10의 pH의 약간의 감소를 보였고, 주입물 세트를 통한 용리 후 약 1/10의 pH가 감소하는 것으로 나타났다.

[0433]

텍스트로오스 및 나트륨 클로라이드 중 25HC3S 용액은, 세 농도 모두에서, 주입물 백 중 24시간 후, 및 주입물 세트를 통한 용리 후, 투명한 무색 용액으로 유지되었다.

[0434]

주입물 백 및 주입물 세트의 외관은 또한 25HC3S 용액의 사용 전후에 동일하게 유지되었다.

[0435]

두 유형의 주입물 세트, 및 100 mL의 텍스트로오스 및 나트륨 클로라이드와의 혼합물로서, 30 mg, 48 mg, 및 300 mg에서의 25HC3S의 상용성은, 허용가능한 25HC3S 농도, pH, 삼투압, 및 물리적 외관 안정성 데이터에 의해 입증되었다.

[0436]

표 18. 24시간 동안 5% 텍스트로오스 주입물 백 중 저장되고, 희석되고, 두 유형의 주입물 세트를 통해 용리된 25HC3S 의 안정성 (삼투압 및 pH)

주입물 백 중 대략 25HC3S 농도 (mg/mL)	덱스트로 오스 주입물 백 ID	T=0 삼투압 (mmol/kg) 및 pH	25°C 에서 24 시간 삼투압 (mmol/kg) 및 pH	2-8° C 에서 24 시간 삼투압 (mmol/kg) 및 pH	주입물 백 중 저장 및 주입물 세트로부터의 수집 후 삼투압 (mmol/kg) 및 pH
0.28	1	247 7.09	252 7.12		<u>Baxter 2H8480</u> 252 6.99
	2	250 7.03	249 7.05		<u>Baxter 2C8858</u> 252 7.04
	3	251 7.10		250 7.09	<u>Baxter 2H8480</u> 251 6.95
	4	250 7.04		253 7.04	<u>Baxter 2C8858</u> 252 6.99
0.44	1	255 6.83	256 6.91		<u>Baxter 2H8480</u> 253 6.91
	2	254 6.81	253 6.90		<u>Baxter 2C8858</u> 253 6.90
	3	256 6.82		254 6.96	<u>Baxter 2H8480</u> 257 6.91
	4	255 6.88		257 6.93	<u>Baxter 2C8858</u> 255 6.93
2.56	1	258 6.04	257 6.12		<u>Baxter 2H8480</u> 261 6.01
	2	247 6.12	250 6.06		<u>Baxter 2C8858</u> 251 6.00
	3	247 6.29		246 6.11	<u>Baxter 2H8480</u> 247 5.99
	4	247 6.26		251 6.14	<u>Baxter 2C8858</u> 248 6.10

[0437]

표 19. 24시간 동안 0.9% 나트륨 클로라이드 주입물 백 중 저장되고, 희석되고, 두 유형의 주입물 세트를 통해 용리된 25HC3S 의 안정성 (삼투압 및 pH)

주입물 백 중 대략 25HC3S 농도 (mg/mL)	나트륨 클로라이 드 주입물 백 ID	T=0 삼투압 (mmol/kg) and pH	25°C에서 24 시간 삼투압 (mmol/kg) 및 pH	2-8°C에서 24 시간 삼투압 (mmol/kg) 및 pH	주입물 백 중 저장 및 주입물 세트로부터의 수집 후 삼투압 (mmol/kg) 및 pH
0.28	1	278 6.39	275 5.93		<u>Baxter 2H8480</u> 276 5.78
	2	277 6.43	277 5.92		<u>Baxter 2C8858</u> 276 5.83
	3	277 6.45		276 5.87	<u>Baxter 2H8480</u> 277 5.81
	4	278 6.40		276 5.99	<u>Baxter 2C8858</u> 276 5.78
0.44	1	277 7.30	280 7.33		<u>Baxter 2H8480</u> 286 7.09
	2	279 7.43	280 7.41		<u>Baxter 2C8858</u> 288 7.20
	3	284 7.21		281 7.43	<u>Baxter 2H8480</u> 282 7.13
	4	280 7.44		281 7.19	<u>Baxter 2C8858</u> 281 7.16
2.56	1	282 6.20	282 6.01		<u>Baxter 2H8480</u> 283 5.81
	2	282 6.10	282 5.86		<u>Baxter 2C8858</u> 279 5.83
	3	282 6.07		283 5.93	<u>Baxter 2H8480</u> 283 5.72
	4	281 6.11		283 5.96	<u>Baxter 2C8858</u> 283 5.70

[0439]

[0440] 실시예 7. 제형 물리적 안정성 시험

[0441] 방법

[0442] 하기 표 20 및 21에 제시된 제형을 하기와 같이 제조하였다. 25HC3S를 물을 제외한 용매/침투 촉진제/계면활성제의 혼합물 중 용해시켰다. Carbopol® 중합체를 물 중에 개별 용해시키고, 트롤아민을 첨가하여 젤을 형성하였다. 이후, 25HC3S의 용액을 Carbopol 젤에 첨가하고, 혼합하였다. 최종 제형은 전형적으로 크림 또는 젤이었다.

[0443] 결과

[0444] 수득한 제형의 외관을 하기 표 20 및 21에 제시한다. 대부분의 제형을 4개월 동안 실온에 두었다. 이의 물리적 안정성을 하기 표 20 및 21에 제시된 것과 같이 기록하였다.

[0445] 표 20. 물리적 안정성 연구를 위한 제형

성분, % w/w	제형 ID 31	제형 ID 32	제형 ID 33	제형 ID 34	제형 ID 35	제형 ID 36
25HC3S	1	1	1	1	1	1
Carbopol 974P	0.5	0.5	1	1	1	1
트롤아민	1	1	2	2	2	2

[0446]

프로필렌 글리콜	24.8	39.6	39.6	39.6	14.8	-
PEG 400	-	-	-	-	-	39.6
올레산	24.8	-	-	-	9.9	-
Tween 80	9.9	9.9	9.9	3	9.9	-
물	38	48	46.5	53.4	61.4	56.4
외관	크림	탁한 용액	낮은 점도 겔	겔	크림	겔
실온, 4 개월, 물리적 안정성	1 일 후 상 분리됨	안정	안정	안정	안정	안정

[0447]

표 21. 물리적 안정성 연구를 위한 제형

성분, % w/w	제형 ID 37	제형 ID 38	제형 ID 39	제형 ID 41	제형 ID 41- 1
25HC3S	1	1	1	1	1
Carbopol 974P	1	0.5	1	1	-
트롤아민	2	1	2	2	-
PEG 400	-	-	-	44.5	34.6
프로필렌 글리콜	19.8	-	-	-	-
디 PG	-	-	19.8	-	-
올레일 알코올	-	-	9.9	-	-
ETOH	9.9	-	-	-	-
DMSO	19.8	-	-	19.8	9.9
라우릴 락테이트	-	19.8	-	-	-
LIPS	-	-	-	14.8	14.8
Lutrol F127					7.9
Tween 80	-	9.9	9.9	4.9	-
물	46.5	67.8	56.4	11.9	31.7
외관	투명한 겔	크림	크림	2 상 혼합물	겔
실온, 4 개월, 물리적 안정성	안정	시험되지 않음	안정	크림을 형성하지 않음	상 분리됨

[0449]

실시예 8. 제 1 사례 피부 연구

[0450]

목표

[0451]

- 피부에 투과된 약물 함량 증가

[0452]

- 국소 제형의 안정성 개선

[0453]

- 제형 중 약물 용해도 증가

[0454]

전략

[0455]

- 상업적인 비히클

[0456]

- Cococare 사제 비타민 E 크림

[0457]

- 4 개의 다른 비히클

[0458]

- 인-하우스 (in-house) 평가 및 개발된 비히클 (크림 또는 겔에 초점을 맞춤)

[0459]

- 모든 비히클은 물 기재 (W/O 에멀젼 및 겔) 임

[0460]

- 증점제: Carbopol 974 (가교결합 폴리아크릴산 중합체),

Pluronic F68

[0461]

- 에멀젼화제: Tween 80, Span 20

[0462]

- 피부 침투 촉진제

[0463]

- EtOH, 프로필렌 글리콜, 디PG, 라우릴 락테이트, 올레산,
올레일 알코올, 지질 부형제 (labrafil M2125, 라우로글
리콜), 레시틴
이소프로필 팔미테이트 용액 (LIPS)

[0465]

방법

[0466]

하기 표 22 에 제시된 제형을 제조하였다. 약물을 함유하는 각각의 하기 제형은 1 wt% 비(非)-방사성 라벨링된 25HC3S 를 포함하였는데, 이는 Carbopol 1 기재 크림 또는 겔 중 달성된 최대 약물 로딩이 1 wt% 였기 때문이다. 양성 대조군 C1 에서, 1 wt% 약물 로딩을 달성하기 위해 20 wt% DMSO 가 EtOH 중 포함되었다.

[0467]

각각의 제형과 방사성 라벨링된 C¹⁴-25HC3S 를 혼합하는 절차는 다음과 같았다. 제형 (각각 1 mL) 을 1 mL 바이알 내에 두었다. 각각의 바이알에, 고온 물질 (C¹⁴ 방사성 라벨링된 25HC3S) 을 함유하는 5 μ L EtOH 를 첨가하였다. 균일해질 때까지 4 내지 5분 동안 작은 플런저 (plunger) 를 사용하여 혼합물을 혼합하였다.

[0468]

표 22. 제 1 사체 피부 풀렉스 연구 중 1% 25HC3S 함유 국소 제형

성분, %	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	양성 대조군 C1	음성 대조군 C2
25HC3S	비타민 E Cococare	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Carbopol 974		1	1	1	1	1	1	1	1	-	1
트롤아민		2	2	2	2	1.9	2	1.9	2	-	2
라우릴 락테이트		-	-	4.9 5	-	-	-	-	-	-	-
PG		-	-	39. 6	14. 9	-	19. 8	-	-	-	-
PEG 400		-	-	-	-	6	-	-	-	-	-
ETOH		-	9.9	-	-	-	-	10	-	79.2	-
DMSO		-	-	-	-	-	-	19. 8	-	19.8	-
올레산		-	-	-	9.9	-	-	-	-	-	-
Tween 80		9.9	9.9	4.9 5	3	9.9	-	-	9.9	-	-
올레일 알코올	디프로필렌 글리콜	-	-	-	-	-	-	-	9.9	-	-
디프로필렌 글리콜		-	-	-	-	-	-	-	19. 8	-	-
Labrafil M2125		9.9	9.9	-	-	-	-	-	-	-	-
물		76. 2	66. 3	86. 1	53. 4	61. 4	56. 4	46. 5	56. 43	-	96.03

[0469]

상기 제형을 하기와 같이 사체 피부에 대해 시험하였다. 피부 분절된 사체 피부를 허벅지 및 복부 부위로 부터 수득하였다. 총 4 명의 기증자의 피부 샘플 (4 개의 개별 실험) 을 연구에서 사용하였다. 투여 전, 피부 샘플을 2시간 이상 동안 확산 셀에 두었다 (하기 참조). 총 상피 물 손실 (TEWL, total epidermal water loss) 을 측정함으로써 피부 샘플 완전성을 검사하였다.

[0471]

확산 셀은 1 cm^2 표면적을 가졌다. 각각의 시험 포인트에서 각각의 샘플은 2-3 개의 복제물을 가졌다.

[0472]

용량은 확산 셀 당 각각 0.2 - 0.5 μCi 방사능을 함유하는 10 - 25 μL 의 제형이었다.

[0473]

수용체 유체는 PBS 중 6% PEG 400 였다. 수용체 유체 유속은 4.7 mL/hr 에서 연속적인 유동이었다.

[0474]

투여 적용의 경우, 실제 양은 투여 적용 전후의 중량 차이로 결정되었다.

[0475]

총 피부 노출 시간은 24시간이었다. 피부 노출 8시간 후, 피부 표면 용량 잔류물을 하기와 같이 5% 비누-물 세척으로 제거하였다: (1) 5% 투명 Ivory® 액체 비누 (Proctor and Gamble) 로 적셔진 작은 코튼 볼 (cotton ball) 을 이용하여 2회; 및 (2) 잔류 약물 함량을 회수하기 위해 중류된 탈염수로 적셔진 코튼 볼을 이용하여 2회, 및 건조 코튼 볼을 이용한 최종 건조. 부가적인 피부 노출 16시간 후 (피부 세척 후), 실험을 종료하였다.

[0476] 먼저 투여된 피부를 10회 테이프 스트리핑한 (tape stripped) 다음, 생존가능한 표피 및 진피를 열 분리하였다. 실험의 종료점까지, 수용체 유체 샘플을 30분, 1시간, 2시간 및 매 2시간마다 수집하였다. 모든 샘플을 방사능에 대해 카운팅하였다.

[0477] 결과

[0478] 상기에서 언급한 바와 같이, 연구는 기증자 1명 당 3회의 투과 실험을 한 4명의 피부 기증자를 대상으로 하였다. 매우 미량의 약물이 수용체 유체에서 발견되었다. 결과를 하기 표 23 및 24에 제시한다.

[0479] 표 23.

% 회수된 용량	F1		F2		F3		F4		F5		F6	
샘플 항목	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
테이프 스트립 1-2	1.07	0.67	1.27	1.57	4.26	6.42	2.07	2.21	3.29	2.48	4.29	2.04
테이프 스트립 3-4	0.37	0.24	0.43	0.41	1.79	2.65	0.71	0.80	1.30	1.29	1.76	0.84
테이프 스트립 5-6	0.26	0.22	0.23	0.23	0.52	0.42	0.49	0.60	0.76	0.51	0.97	0.39
테이프 스트립 7-8	0.09	0.08	0.17	0.19	0.27	0.16	0.21	0.18	0.64	0.61	0.79	0.55
테이프 스트립 9-10	0.07	0.05	0.12	0.12	0.26	0.13	0.19	0.18	0.42	0.38	0.44	0.17
표피	0.41	0.35	0.41	0.58	0.57	0.47	0.88	0.97	1.52	0.97	1.23	0.78
진피	0.11	0.08	0.13	0.12	0.16	0.11	0.10	0.14	0.14	0.11	0.24	0.12
에지 (미투여됨)	0.39	0.31	0.44	0.33	1.52	2.18	0.33	0.34	1.03	1.14	2.09	2.58
표면 세척	97.28	7.32	91.72	5.73	82.69	13.60	91.02	7.30	96.96	9.42	86.55	11.59
표면 미흡수	98.35	7.13	92.99	4.75	89.64	10.41	93.09	5.95	100.25	7.85	93.69	10.26
각질층	0.80	0.46	0.96	0.92	2.85	3.18	1.61	1.61	3.13	2.72	3.97	1.78
깊은 피부	0.53	0.40	0.54	0.69	0.74	0.51	0.99	0.96	1.67	1.02	1.47	0.85
투여된 피부	1.32	0.81	1.50	1.45	3.59	3.56	2.60	2.37	4.80	3.66	5.44	2.28
미투여된 피부	0.39	0.31	0.44	0.33	1.52	2.18	0.33	0.34	1.03	1.14	2.09	2.58
흡수된 총 피부	1.72	0.97	1.95	1.76	5.11	3.80	2.94	2.45	5.83	4.54	7.54	2.90

[0480]

표 24.

% 회수된 용량	F7		F8		F9		대조군 1		대조군 2	
샘플 항목	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
테이프 스트립 1-2	2.60	2.85	4.44	5.32	4.74	3.43	10.88	8.73	1.47	1.55
테이프 스트립 3-4	1.07	1.34	0.91	0.57	1.74	1.52	3.75	2.33	0.29	0.30
테이프 스트립 5-6	0.71	0.89	0.63	0.57	1.13	0.82	2.04	1.46	0.28	0.36
테이프 스트립 7-8	0.33	0.39	0.41	0.37	0.85	0.68	1.30	0.72	0.17	0.22
테이프 스트립 9-10	0.23	0.23	0.22	0.11	0.70	0.49	0.62	0.38	0.11	0.15
표피	0.70	0.59	1.04	0.80	1.26	0.79	2.83	1.48	0.38	0.45
진피	0.19	0.23	0.20	0.22	0.72	0.53	0.58	0.53	0.09	0.07
에지 (미투여됨)	1.26	2.33	0.54	0.43	5.81	5.51	1.29	0.96	0.69	1.18
표면 세척	96.06	11.79	90.45	12.55	67.36	18.12	65.75	25.52	100.35	14.80
표면 미흡수	98.66	10.02	94.90	7.74	72.11	17.34			101.82	15.35
각질층	2.36	2.75	2.18	1.50	4.44	3.40	7.72	4.25	0.87	0.96
깊은 피부	0.89	0.76	1.24	0.93	1.98	0.79	3.41	1.81	0.47	0.49
투여된 피부	3.25	3.34	3.43	2.29	6.41	3.92	11.13	5.71	1.34	1.45
미투여된 피부	1.26	2.33	0.54	0.43	5.81	5.51	1.29	0.96	0.69	1.18
흡수된 총 피부	4.51	5.25	3.97	2.65	12.23	5.71	12.43	6.13	2.03	2.25

[0482]

[0483] 모든 인-하우스 제형 (F2 제외)은 깊은 피부의 약물의 양을 기준으로, 상업적인 비허클 (F1) 보다 양호하였다. 결과의 순서는 C1 > F9 > F5 > F6 > F8 > F4 > F7 이었다.

[0484]

· C1: EtOH (80%), DMSO (20%)

[0485]

· F9: 올레일 알코올 (10%), DPG (20%), H₂O (57%)

- [0486] . F5: PG (40%), H₂O (54%)
- [0487] . F6: PG (15%), 올레산 (10%), H₂O (62%)
- [0488] . F8: PG (20%), EtOH (10%), DMSO (20%), H₂O (47%)
- [0489] . F4: 라우릴 락테이트 (2.5%), H₂O (87%)
- [0490] . F7: PEG400 (40%), H₂O (57%)
- [0491] 침투 촉진제 (PE)에 대해 하기 경향성이 관찰되었다:
- [0492] . C1 대 F8
- [0493] . EtOH: 높은 PE
- [0494] . F9 대 F5
- [0495] . PG 보다 양호한 OA1c + 디]DP
- [0496] . F5 대 F7
- [0497] . PEG400 보다 양호한 PG
- [0498] . F5 대 F6
- [0499] . PG 는 OA 와 대략 동일할 수 있다.
- [0500] . F5 대 F4
- [0501] . LL 은 PG 보다 더 효과적일 수 있다 (농축 유닛 (concentration unit) 당 확산).
- [0502] **실시예 9. 제형 화학적 안정성 시험**
- [0503] 실시예 8로부터의 제형 F4, F5, F6, 및 F9를 표 25에 제시된 것과 같이 화학적 안정성에 대해 시험하였다. 제형을 하기 제시된 온도에서 3주 동안 저장한 후, 잔류하는 약물의 양을 HPLC로 검정하였다.
- [0504] 표 25. 실시예 8에서 사용된 일부 제형의 화학적 안정성

제형 ID	시간, 주	온도, °C	5°C 기준 잔류%
F4	3	5	-
		25	99.6
		40	99.5
F5	3	5	-
		25	100.2
		40	100.0
F6	3	5	-
		25	100.0
		40	101.0
F9	3	5	-
		25	99.2
		40	100.5

- [0505]
- [0506] **실시예 10. 제형 물리적 안정성 시험**
- [0507] 방법
- [0508] 하기 표 26 및 27에 제시된 제형을, 제형 44, 46, 48, 및 50을 제외하고, 실시예 7에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다. 최종 제형은 전형적으로 크림 또는 겔이었다.
- [0509] 제형 44를 하기 단계에 따라 제조하였다:
- [0510] 1) 약물을 물 중 HPbCD의 용액에 용해시켰다.

- [0511] 2) 이소프로필 팔미테이트 및 Tween 60 을 60°C 에서 용융된 세틸 알코올과 혼합하였다.
- [0512] 3) 약물을 용액을 세틸 알코올/IPM 및 Tween 60 의 혼합물에 첨가하고, 균일한 크림이 형성될 때까지 혼합하였다.
- [0513] 제형 46, 48, 및 50 을 하기 단계에 따라 제조하였다:
- [0514] 1) 약물을 용매/침투 촉진제의 혼합물에 용해시켰다.
- [0515] 2) 규소 디옥시드를 이후 첨가하고, 젤이 형성될 때까지 혼합하였다.
- [0516] 결과
- [0517] 수득한 제형의 외관을 하기 표 26 및 27 에 제시한다. 제형의 일부를 2개월 동안 실온에 두었다. 이의 물리적 안정성을 하기 표 26 에 제시된 것과 같이 기록하였다.
- [0518] 표 26. 물리적 안정성 연구를 위한 제형

성분, % w/w	제형 ID 42	제형 ID 43	제형 ID 44	제형 ID 45
25HC3S	-	1	1	-
Carbopol 974P	1	1	-	-
트롤아민	2	2	-	
히드록시프로필 셀룰로오스	-	-	-	3
HPbCD	-	5.9	5.9	-
IPM	-	46.5	39.6	-
세틸 알코올	-	-	9.9	-
ETOH	40	-	-	26
DMSO	10	-	-	45.5
프로필렌 글리콜	-	-	-	11
Tween 60	-	9.9	9.9	-
물	47	33.7	33.7	14.5
외관	겔	크림	크림	투명하고 묽은 겔
실온에서 물리적 안정성	3 개월 후 안정	2 개월 후 안정	2 개월 후 안정한 크림 (세틸 알코올 고체화)	시험되지 않음

[0519]

[0520]

표 27. 물리적 안정성 연구를 위한 제형

성분, % w/w	제형 ID 46	제형 ID 47	제형 ID 48	제형 ID 50
25HC3S	9	8.4	5.7	5.5
PEG 400	83.7	64.1	3.6	3.1
ETOH	-	-	9.7	8.5
DMSO	-	-	-	-
프로필렌 글리콜	-	27.5	-	39
DiPG	-	-	50.7	-
올레일 알코올	-	-	25.4	-
올레산	-	-	-	39
라우릴 락테이트				
물			-	-
규소 디옥시드, SiO ₂	7.3		5	5
외관	불투명 젤	용액	낮은 점도 흐릿한 겔	묽은 젤
실온에서 물리적 안정성	시험되지 않음	시험되지 않음	시험되지 않음	시험되지 않음

[0521]

[0522]

실시예 11. 제 2 사체 피부 연구

[0523]

목표

- [0524] · 피부에 투과된 약물 함량 최대화
- [0525] · F9 및 F5/F6 기재
- [0526] · 투과 능력 증가
- [0527] · 약물 로딩 최대화
- [0528] 전략
- [0529] · 시너지 효과를 위해 다수의 침투 촉진제 사용
- [0530] · 약물 용해도를 증가시키기 위해 물 감소 (증점제로서 Carbopol을 사용하지 말 것)
- [0531] · PG 증가: 양호한 침투 촉진제 및 적합한 가용화제 (~30 mg/mL)
- [0532] · EtOH 첨가/유지: 우수한 침투 촉진제, 그러나 양호하지 않은 가용화제 (~ 3 mg/mL)
- [0533] · 소량의 PEG 400 첨가: 불량한 침투 촉진제, 그러나 우수한 가용화제 (~130 mg/mL)
- [0534] · SiO₂ 를 증점제로서 사용 (이는 물을 필요로 하지 않음)

방법

[0536] 하기 표 28 에 제시된 제형을 실시예 8 에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0537] 표 28. 제 2 사체 피부 플렉스 시험에서 사용된 제형

성분, %	F11	F12	F13	F14	양성 대조군 C1
25HC3S	1	6	1	6	1
라우릴 락테이트	2.5	2.35	2.5	2.35	
PG	44.5	42.3	64.3	61.1	
PEG 400	4.9	4.7	4.9	4.7	
ETOH	10	9.4	10	9.4	79.2
DMSO	-	-	-	-	19.8
올레산	-	-	9.9	9.4	
올레일 알코올	9.9	9.4	-	-	
디프로필렌 글리콜	19.8	18.8	-	-	

[0538]

SiO ₂	4.9	4.7	4.9	4.7	
물	2.5	2.35	2.5	2.35	

[0539]

결과

[0540] 연구는 5회 투과 실험을 한 1명의 피부 기증자를 대상으로 하였다. 매우 미량의 약물이 수용체 유체에서 발견되었다. 결과를 하기 표 29 에 제시한다.

[0542]

표 29.

	기증자 1 명		기증자 1 명		기증자 1 명		기증자 1 명		기증자 1 명	
	F11 (1% DL)		F12 (6% DL)		F13 (1% DL)		F14 (6% DL)		FC1 (1% DL)	
	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD	평균	SD
표면 미흡수	92.72	3.65	96.28	5.07	86.16	13.29	90.25	6.99	68.67	9.12
각질층	0.60	0.36	0.35	0.11	0.79	0.37	0.34	0.28	3.57	1.71
깊은 피부	1.31	0.44	0.53	0.09	1.03	1.04	0.77	0.76	8.32	7.78
투여된 피부	1.92	0.81	0.90	0.13	1.83	1.34	1.12	0.86	11.90	9.36
미투여된 피부	0.38	0.16	0.12	0.01	0.86	0.82	0.08	0.03	2.88	0.80
흡수된 총 피부	2.31	0.94	1.03	0.13	2.69	2.07	1.21	0.89	14.79	10.16
약물의 양 (μg) (깊은 피부)	1.97		4.81		1.54		6.92		12.47	

[0543]

[0544] 6% 약물 로딩을 갖는 제형은, 1% 약물 로딩을 갖는 제형보다 깊은 피부 내 투과된 약물의 양에 대해 더 양호한 성능을 보였다.

[0545] 제형 F14 및 대조군은 깊은 피부 내 투과된 약물의 양이 제일 높았다.

[0546] 제 1 및 제 2 사체 피부 플러스 연구 (각각 실시예 8 및 11)의 깊은 피부에서 확인된 약물의 양이 도 7에 요약되어 있다.

[0547] 실시예 12. 제형 화학적 안정성 시험

[0548] 실시예 11로부터의 제형 F14를 표 30에 제시된 것과 같이 화학적 안정성에 대해 시험하였다. 제형을 하기 제시된 온도 및 습도에서 1주 동안 저장한 후, 잔류하는 약물의 양을 HPLC로 검정하였다.

[0549] 표 30. 제형 F14의 화학적 안정성

저장 조건	wt% 25HC3S	5°C에서 1개월 기준 잔류 %
1개월 5°C	6.22 (6.23, 6.21)	-
1개월 25°C/60%RH	6.15	98.9
	6.23	100.2
1개월 40°C/75%RH	6.10	98.1
	6.18	99.4

[0550]

[0551] 실시예 13. 제형 물리적 및 화학적 안정성 시험

[0552] 방법

[0553] 하기 표 31 및 32에 제시된 제형을 실시예 10에 기재된 절차를 사용하여 제조하였다.

[0554] 결과

[0555] 수득된 제형의 외관을 하기 표 31 및 32에 제시한다. 제조된 조성물 중 모든 용액에 6wt% 25HC3S가 존재하였다. 표 32의 제형을 1개월 동안 실온에 두고, 이의 물리적 안정성을 기록하였다.

[0556]

표 31. 물리적 안정성 연구를 위한 제형

성분, % w/w	제형 ID 57	제형 ID 58	제형 ID 59	제형 ID 60
25HC3S	6	6	6	6
PEG 400	9.4	4.8	4.7	4.8
ETOH	56.4	56.4	56.4	56.4
DMSO		14.2	14.1	18.7
프로필렌 글리콜	21.6	12	14.1	9.4
물	1.9	1.9		
규소 디옥시드	4.7	4.7	4.7	4.7
외관	낮은 점도 불투명 젤	낮은 점도 불투명 젤	낮은 점도 불투명 젤	낮은 점도 불투명 젤
1 개월 후 실온에서 물리적 안정성	NT	NT	NT	NT

[0557] NT: 시험되지 않음

[0558]

표 32. 물리적 안정성 연구를 위한 제형

성분, % w/w	제형 ID 61	제형 ID 62	제형 ID 63	제형 ID 64
25HC3S	6	6	1	1
PEG 400	5	5		-
ETOH	10	56	79	78
DMSO	-	19	20	20
프로필렌 글리콜	60	8		-
올레일 알코올	2	-		-

[0559]

올레산	10	1		1
물	2	-		-
규소 디옥시드, SiO ₂	5	5		-
외관	묽은 젤	젤	약간 탁한 용액	용액
실온에서 물리적 안정성	안정	1 일 후 상 분리됨	안정	안정

[0560]

[0561] 제형 61 및 64 를 표 33 에 제시된 것과 같이 화학적 안정성에 대해 시험하였다. 및 습도에서 1주 동안 저장한 후, 잔류하는 약물의 양을 HPLC 로 검정하였다.

제형을 하기 제시된 온도

[0562]

표 33. 40°C/75%RH 에서 1주 후 제형의 화학적 안정성

제형 ID	저장 조건	이론적 농도, mg/g	이론적 농도 기준 잔류%
형태 ID 61	1주 40°C/75%RH	59.83	101.7
형태 ID 64		10.06	99.8

[0563]

[0564] 실시예 14. 건선 치료 (예언적)

[0565] 목적

[0566] 심상성 건선 (즉, 플라크 건선) 환자에서 활성 화합물의 효능을 조사하기 위함.

[0567] 제형

[0568] 활성 화합물, 25HC3S 를 하기 표 34 에 제시된 것과 같이 2 개의 제형으로 제조한다.

플라시보는 동일한 부

형제를 함유하고, 활성 화합물을 갖지 않는다.

[0569]

표 34.

성분, % w/w	제형 ID 61	제형 ID 64
25HC3S	6	1
PEG 400	5	-
ETOH	10	78
DMSO	-	20
프로필렌 글리콜	60	-
올레일 알코올	2	-
올레산	10	1
물	2	-
규소 디옥시드, SiO ₂	5	-

[0570]

방법론

[0571] 이것은 랜덤화, 조사자-블라인드, 플라시보-제어된, 예비 임상 연구이다.

[0572] [0573] 경증, 중등도 또는 중증 심상성 건선의 남녀 환자가 등록될 것이다. 연구 개시 전 적어도 4주의 기간 동안 환자는 건선에 대한 모든 다른 치료를 중단해야 한다 (이들이 이전에 받았던 치료에 따라 다름). 모든 환자는 대칭 플라크에 대해 플라시보 및 활성 제형을 동시에 적용 받는다. 제형 당 총 10명 이상의 환자가 등록되고, 처리된다.

[0574] [0575] 실험에서, 활성 또는 플라시보는 1 내지 4주 동안 신체의 발병 부위에 매일 내지 매주 적용된다. 용량은 1 mg/cm² 내지 60 mg/cm² 이다. 치료 결과는 주 간격으로 4주까지 평가되고, 이후 연구 약제의 중단 후 1 내지 12개월 동안 추적 조사되었다.

[0576] 달리 언급되지 않는 한, 화합물 또는 성분에 대한 참조에는 화합물 또는 성분 그 자체뿐 아니라 다른 화합물 또는 성분과의 조합, 예컨대 화합물의 혼합물이 포함된다.

[0577] [0578] 본원에 사용되는 바와 같은, 단수형에는 문맥상 명백하게 달리 표시되지 않는 한 복수형 참고도 포함된다.

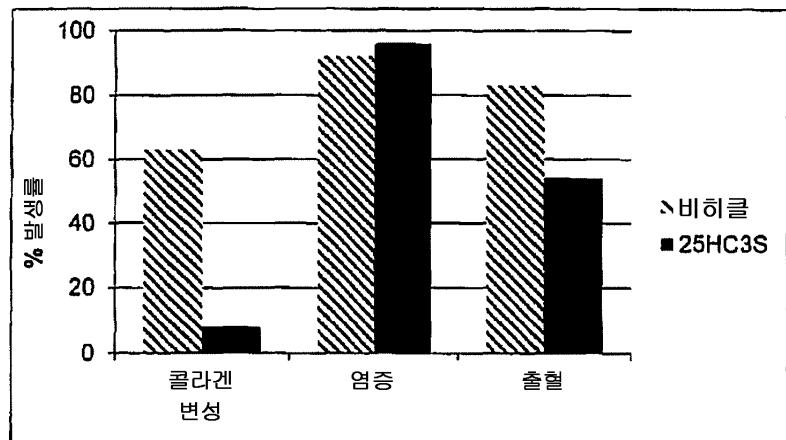
[0579] 본원에 제공되는 모든 수치 범위에 대해, 범위는 그 범위의 최대 값과 최소값 사이의 모든 정수뿐 아니라, 이러한 값 사이에 있는 모든 소수점, 예를 들어, 0.1의 증가를 포함하는 것으로 이해되어야만 한다.

[0578] 본원에 제공된 모든 수치 값의 경우, 상기 값은 수치 값 주변의 모든 통계학적으로 유의한 값을 포함하는 것으로 의도된다.

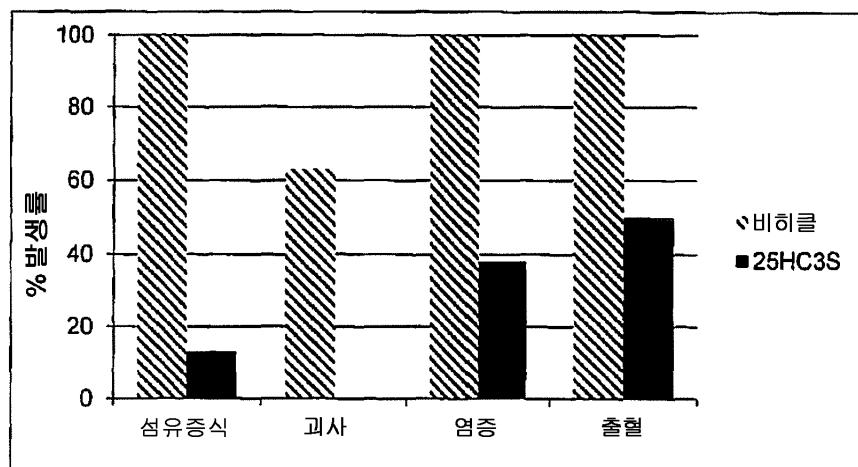
[0579] 본 발명이 바람직한 구현예의 관점에서 설명되었지만, 당업자는 본 발명이 첨부된 양태 및 청구범위의 취지 및 범주 내에서 변형을 두고 실시될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 구현예에 제한되어서는 안되고, 그보다는 추가로 본원에 제공된 명세서의 취지 및 범주 내에서 모든 변형 및 등가물을 포함해야 한다.

도면

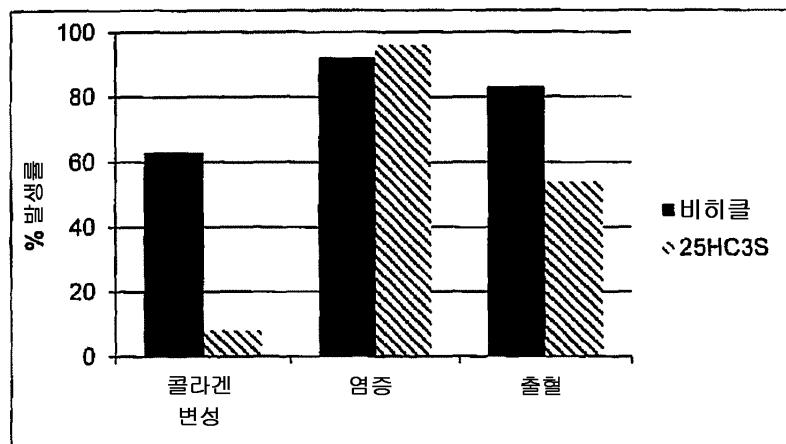
도면 1a



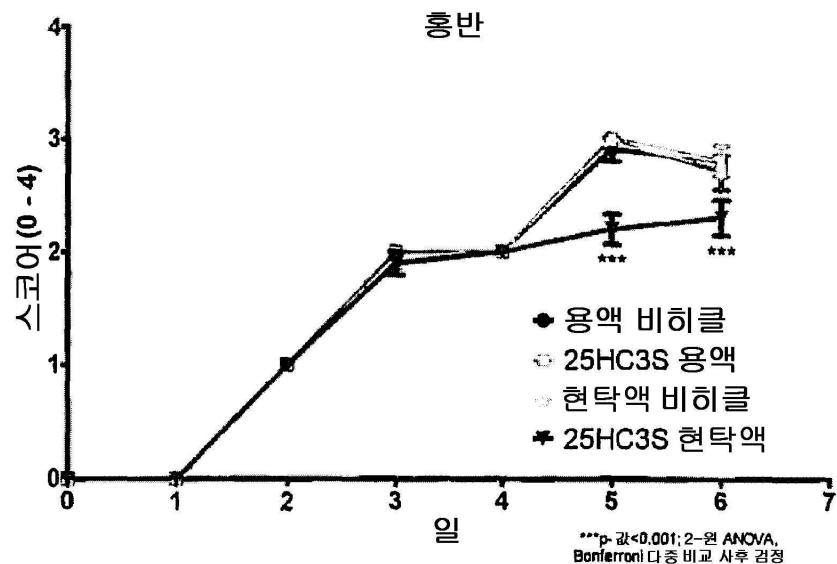
도면 1b



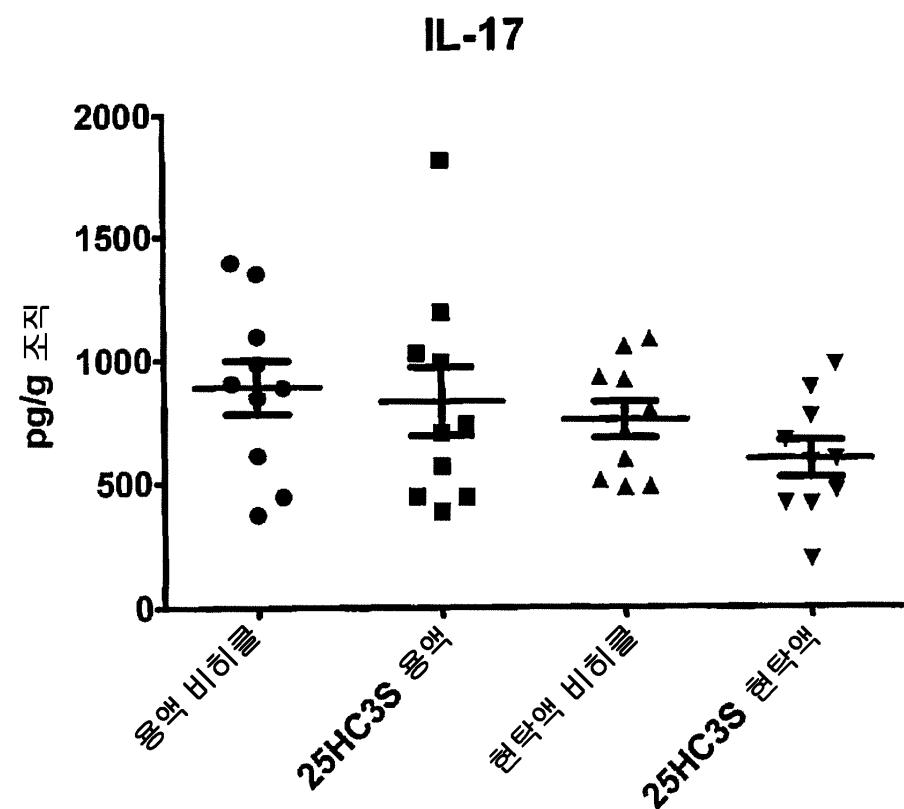
도면 1c



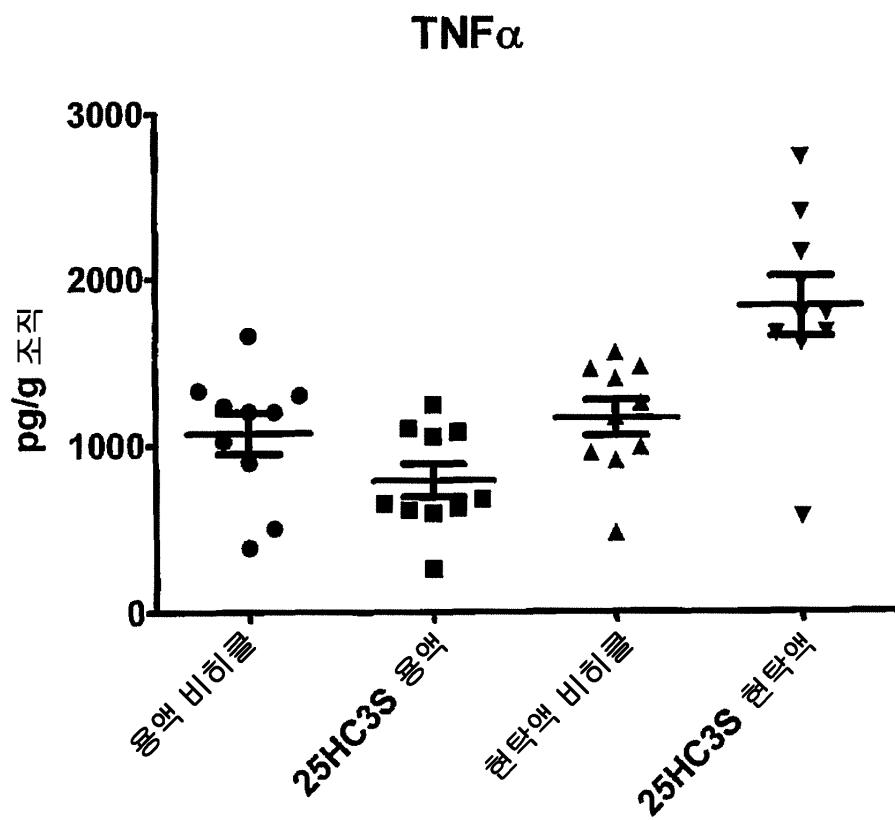
도면2



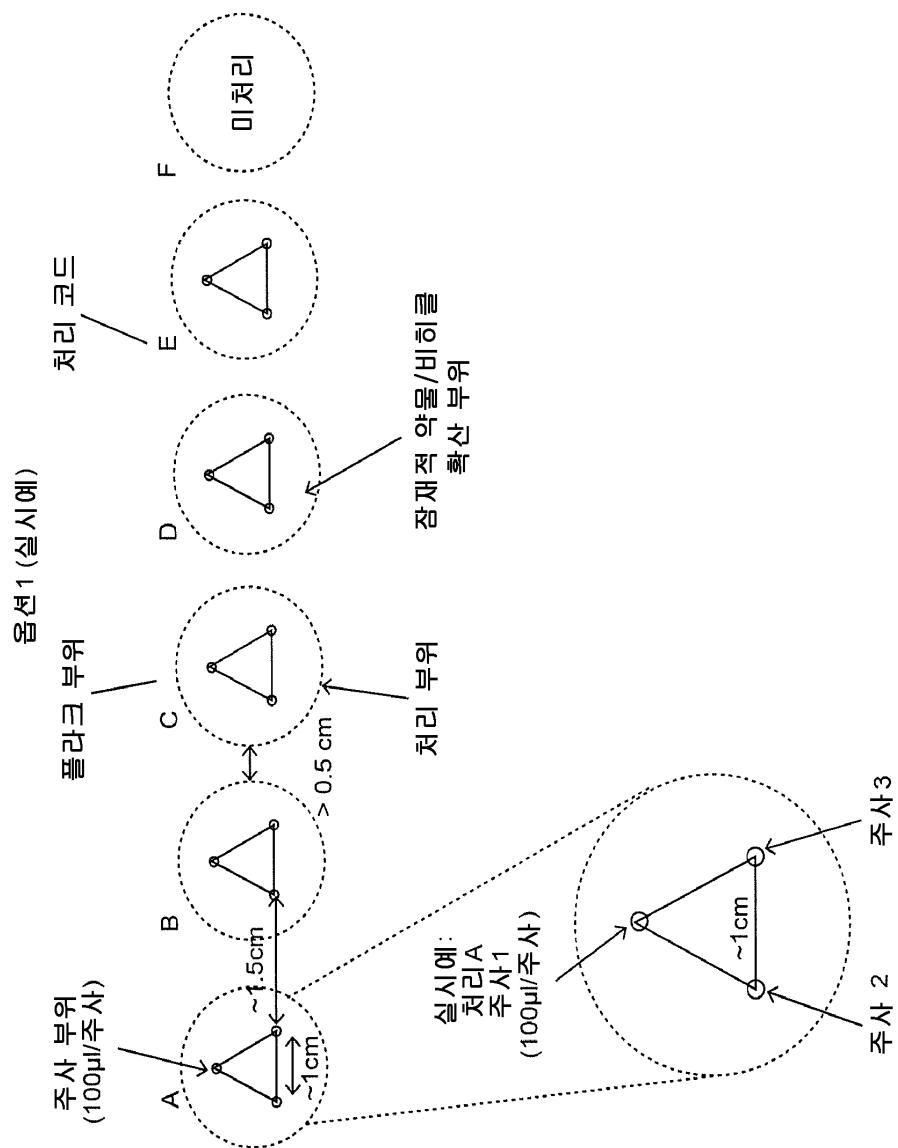
도면3a



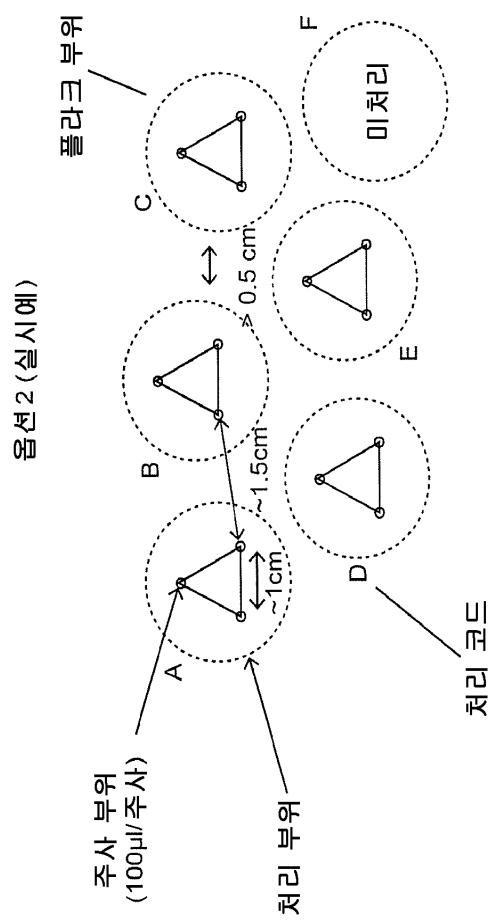
도면3b



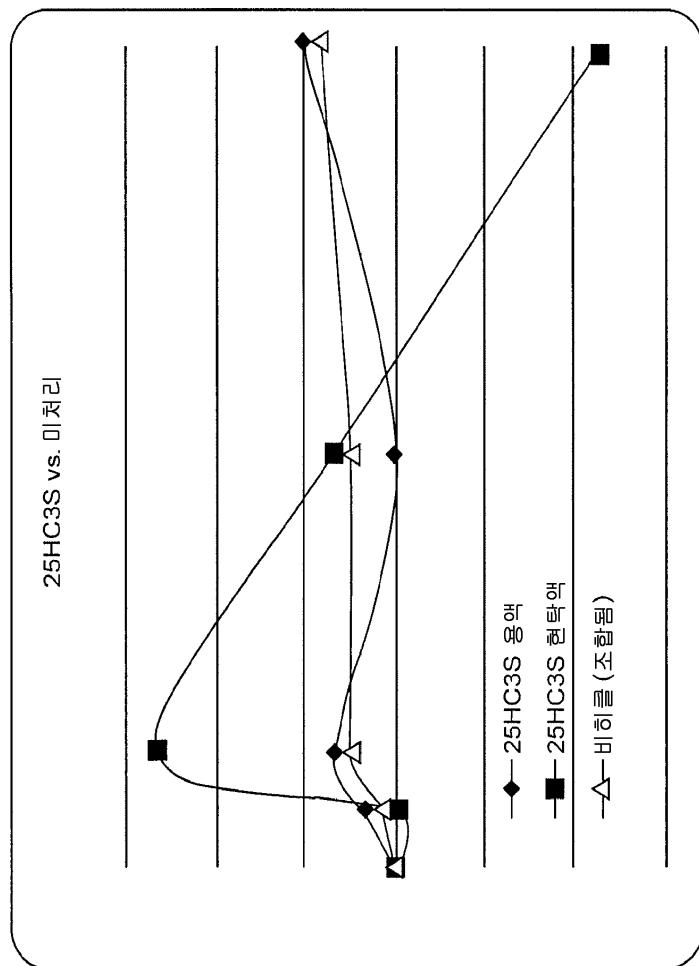
도면4a



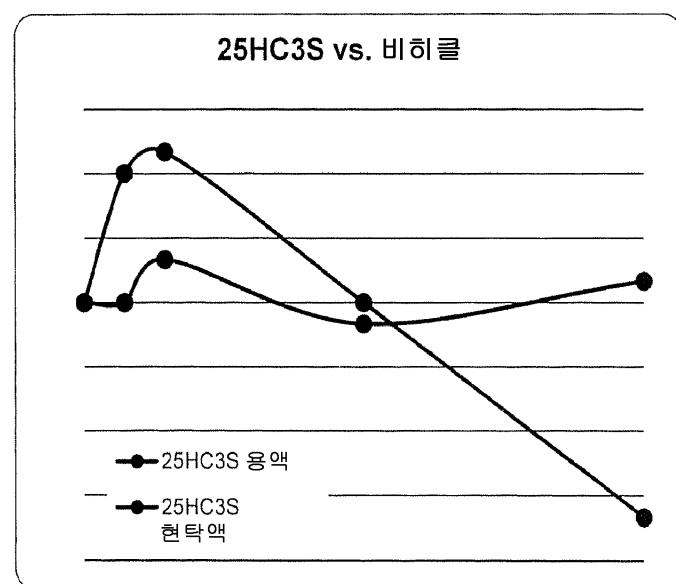
도면4b



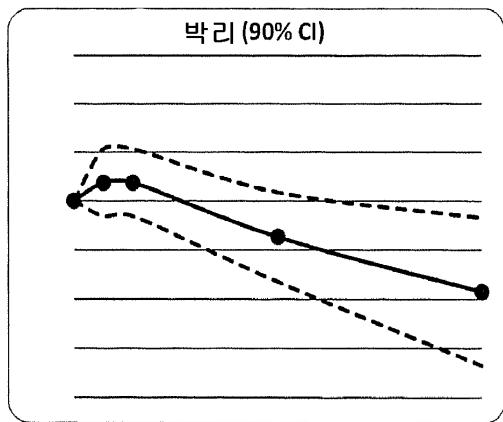
도면5a



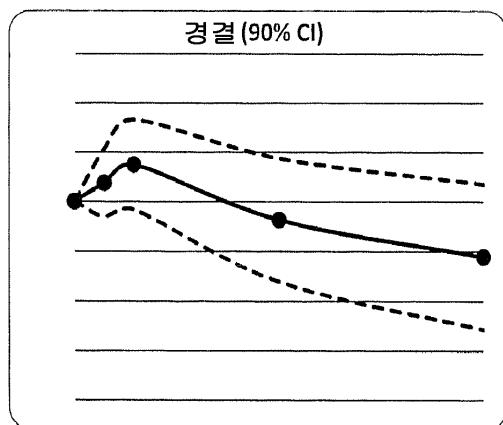
도면5b



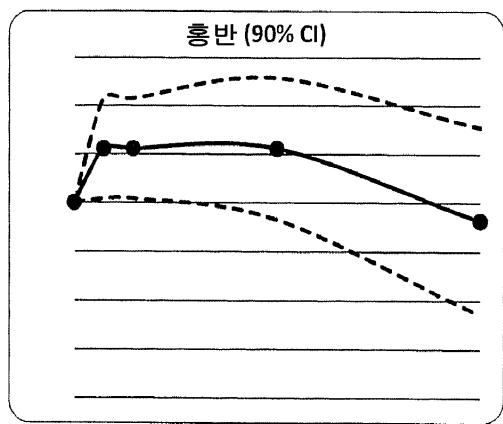
도면6a



도면6b



도면6c



도면7

