



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년07월23일
(11) 등록번호 10-1881175
(24) 등록일자 2018년07월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/765 (2006.01) A61P 31/22 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7002574
(22) 출원일자(국제) 2011년07월08일
심사청구일자 2016년06월28일
(85) 번역문제출일자 2013년01월30일
(65) 공개번호 10-2013-0142992
(43) 공개일자 2013년12월30일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/001919
(87) 국제공개번호 WO 2012/004669
국제공개일자 2012년01월12일
(30) 우선권주장
61/362,329 2010년07월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US4603122 A
KR1019860000315 B1*
The Journal of Infectious Diseases. 1982.
Vol.146, No.1, pp.85-90.*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
데비렉스 아게
스위스, 씨에이치-6318 발호빌, 사겐슈트라쎄 4씨
(72) 발명자
비틴스, 피터
스위스, 씨에이치-5452 오베로도르프, 게이트베그 1
랑게나우어, 마르셀
스위스, 씨에이치-4712 라우퍼스도르프, 에네르홀츠스트라쎄 10
세러, 폴, 마틴
스위스, 씨에이치-6318 발호빌, 사겐스트라쎄 4씨
(74) 대리인
손민

전체 청구항 수 : 총 27 항

심사관 : 허명숙

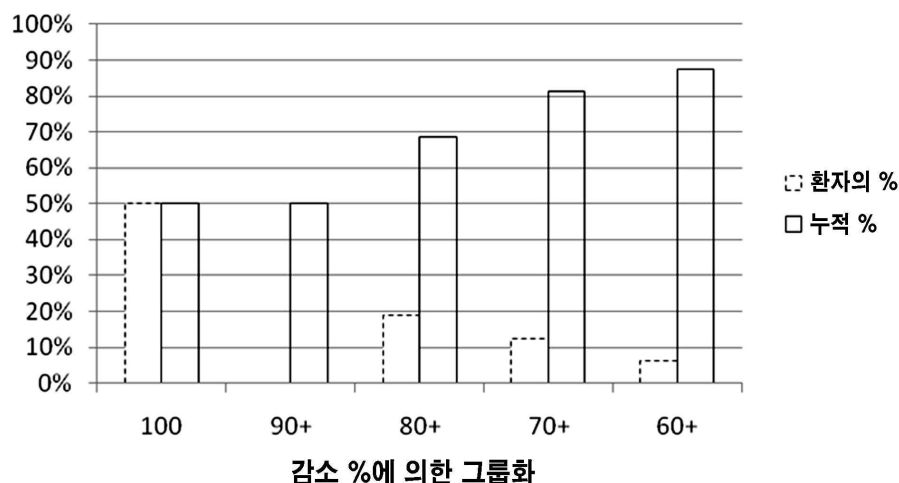
(54) 발명의 명칭 구순포진, 음부포진, 및 대상포진의 재발을 조절하기 위한 폴리에틸렌 글리콜 조성물

(57) 요약

본 발명은 일반적으로 치료법(therapy)의 분야에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 헤르페스 심플렉스(herpes simplex) 및 대상포진(herpes zoster)에 대한 치료법의 분야에 관한 것이고, 더욱 특히, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 PEG를 포함하는 조성물의 국소 투여에 의해 구순포진(입술 상의 콜드 소어(cold sore)), 음부포진(성기 포진), 및 대상포진(띠헤르페스(shingles), 조나(zona))의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1

발발의 감소 대(vs) 전-처리(pre-treatment)



명세서

청구범위

청구항 1

국소 투여에 의해 환자에서 구순포진의 재발률의 감소, 재발의 지연 및/또는 재발의 예방을 위한 방법에서 사용하기 위한, 치료학적 유효량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는, 약학적 조성물로서,

상기 투여의 기간은 적어도 4주이고;

상기 국소 투여는 1일 1회 내지 1일 5회이며;

상기 국소 투여는 환자의 입술 상에 및/또는 주위에 투여되는 것이고;

(i) 상기 조성물은 전체 조성물의 90 내지 100 중량%의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하고;

상기 폴리에틸렌 글리콜은 300 내지 500의 중량 평균 분자량 (Mw)을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 중합체이거나; 또는

(ii) 상기 조성물은 전체 조성물의 85 내지 100 중량%의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하고;

상기 폴리에틸렌 글리콜은 2개의 폴리에틸렌 글리콜 중합체:

(a) 300 내지 500의 중량 평균 분자량 (Mw)을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 중합체; 및

(b) 6,000 내지 10,000의 중량 평균 분자량 (Mw)을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 중합체

의 혼합물이고;

성분 (a) 대 성분 (b)의 중량비가 5:1 내지 10:1이며,

상기 폴리에틸렌 글리콜이 조성물 중의 단독 항바이러스제인 것인, 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 8주인, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 3개월인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 6개월인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 1년인, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 국소 투여가 1일 1회 내지 1일 3회인, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 국소 투여가 환자의 입술 및 입술의 경계로부터 < 1cm의 주위 얼굴 피부의 적어도 일부분 상에 투여되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 치료적 유효량은 투여당 0.02 내지 2 g인, 약학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 조성물은 전체 조성물의 90 내지 100 중량%의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하고;

상기 폴리에틸렌 글리콜은 300 내지 500의 중량 평균 분자량 (Mw)을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 중합체인, 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 8주인, 약학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 3개월인, 약학적 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 6개월인, 약학적 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 1년인, 약학적 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서, 국소 투여가 1일 1회 내지 1일 3회인, 약학적 조성물.

청구항 15

제9항에 있어서, 국소 투여가 환자의 입술 및 입술의 경계로부터 < 1cm의 주위 얼굴 피부의 적어도 일부분 상에 투여되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 16

제9항에 있어서, 치료적 유효량은 투여당 0.02 내지 2 g인, 약학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 조성물은 전체 조성물의 85 내지 100 중량%의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하고;

상기 폴리에틸렌 글리콜은 2개의 폴리에틸렌 글리콜 중합체:

(a) 300 내지 500의 중량 평균 분자량 (Mw)을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 중합체; 및

(b) 6,000 내지 10,000의 중량 평균 분자량 (Mw)을 갖는 폴리에틸렌 글리콜 중합체

의 혼합물이고;

성분 (a) 대 성분 (b)의 중량비가 5:1 내지 10:1인, 약학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 8주인, 약학적 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 3개월인, 약학적 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 6개월인, 약학적 조성물.

청구항 21

제17항에 있어서, 투여의 기간이 적어도 1년인, 약학적 조성물.

청구항 22

제17항에 있어서, 국소 투여가 1일 1회 내지 1일 3회인, 약학적 조성물.

청구항 23

제17항에 있어서, 국소 투여가 환자의 입술 및 입술의 경계로부터 < 1cm의 주위 얼굴 피부의 적어도 일부분 상에 투여되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 24

제17항에 있어서, 치료적 유효량은 투여당 0.02 내지 2 g인, 약학적 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 투여에 의해 구순포진의 재발률의 감소를 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 투여에 의해 구순포진의 재발을 지연시키기 위한 것인, 약학적 조성물.

청구항 28

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 국소 투여에 의해 재발의 예방을 위한 것인, 약학적 조성물.

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

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2010년 7월 8일자로 출원된 미국 특허 출원 번호 제61/362,329호에 관한 것이며, 그의 내용이 본원에 그 전체가 참조로서 포함된다.

[0002] 본 발명은 일반적으로 치료법(therapy)의 분야에 관한 것으로, 더욱 구체적으로 헤르페스 심플렉스(herpes simplex) 및 대상포진(herpes zoster)에 대한 치료법의 분야에 관한 것이고, 더욱 특히, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 PEG를 포함하는 조성물의 국소 투여에 의해 구순포진(입술 상의 콜드 소어(cold sore)), 음부포진(성기 포진), 및 대상포진(띠헤르페스(shingles), 조나(zona))의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 다수의 간행물이 본 발명과 본 발명이 속한 기술의 상태를 더욱 충분하게 설명하고 개시하기 위하여 본원에 인용된다. 각각의 개별 간행물은 구체적으로 또한 개별적으로 참조로서 포함되는 것으로 표시된 것처럼 동일한 범위, 이들 간행물 각각이 본 발명의 개시내용에 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

[0004] 문맥이 다르게 요구하지 않는 한, 첨부되는 특허 범위를 포함하는, 본 명세서 전반에 걸쳐, 단어 "~들을 포함하다", 및 "~를 포함하다" 및 "~를 포함하는"과 같은 변형에는 언급된 정수, 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하나 임의의 다른 정수, 또는 단계, 또는 정수 또는 단계의 그룹을 제외하는 것은 아님을 암시하는 것으로 이해될 것이다.

[0005] 본 명세서 및 첨부된 특허 첨부 범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 명확히 다르게 지시하지 않는 한 복수의 대상을 포함하는 것으로 언급되어야만 한다. 따라서, 예를 들어, "약학적 담체"의 언급은 2개 이상의 그러한 담체의 혼합물 등을 포함한다.

[0006] 범위는 종종 "약" 하나의 특정 값으로부터, 및/또는 "약" 다른 특정 값까지로서 본원에 표현된다. 이러한 범위가 표현되는 경우, 또 다른 실시양태는 하나의 특정 값으로부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값이 근사값으로서 표현되는 경우, 선행사 "약"을 사용함으로써, 특정 값이 다른 실시양태를 형성하는 것으로 이해될 것이다.

[0007] 본 개시내용은 본 발명을 이해하는데 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본원에 제공된 임의의 정보가 종래 기술 또는 현재 청구된 발명과 관련되거나, 구체적으로 또는 암시적으로 참조된 임의의 출판물이 종래 기술이라는 점

은 허용되지 않는다.

[0008] 헤르페스비리다에(Herpesviridae)

[0009] 헤르페스비리다에는 DNA 바이러스의 거대 패밀리에 헤르페스바이러스로도 알려져 있다. 이 패밀리에 다수의 뚜렷이 구별되는 바이러스가 있는데, 이는 헤르페스 심플렉스 바이러스 1(HSV-1); 헤르페스 심플렉스 바이러스 2(HSV-2); 수두 대상포진 바이러스(VZV); 엡스타인-바 바이러스(Epstein-Barr virus)(EBV); 거대세포바이러스(CMV); 로세올로바이러스(roseolovirus); 및 카포시 육종-관련된 헤르페스바이러스(KSHV)를 포함하는 인간에서 질환을 야기하는 것으로 알려진 것들이다.

[0010] 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV-1 및 HSV-2)와 수두 대상포진 바이러스(VZV) 둘 모두는 동일한 바이러스 서브패밀리(알파헤르페스비리나에)(alphaherpesvirinae)에 속한다.

[0011] 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV)

[0012] 헤르페스 심플렉스 바이러스는 140 내지 180 nm의 직경을 가지므로, 거대 바이러스로 분류된다. 이들은 직선형, 이중 가닥형 DNA를 함유하는 이코사에드릭 캡시드(ikosaedric capsid)를 지닌다. 캡시드는 바이러스 외피에 의해 둘러싸여 있으며; 이것은 비누, 세제 및 순한 살균제에 대한 바이러스의 감도를 야기한다.

[0013] 세계 인구의 약 80%가 HSV 항체에 대해 양성이며(예컨대, Whitley, 1990를 참조), 결과적으로 헤르페스 심플렉스 바이러스는 전세계에 걸쳐 분포되어 있다. 미국에서는, 반복성 구순포진의 평생 유병률이 매년 나라에서 발생하는 대략 1억개의 에피소드와 함께, 20% 내지 40%로 추산된다(예컨대, Young et al., 1988 참조). 스위스에서는, 성인 인구의 약 70%가 HSV-1 항체에 대하여 양성이며 약 20%가 HSV-2 항체에 대하여 양성이다(예컨대, Buenzli et al., 2004 참조).

[0014] HSV-1은 타액 접촉 또는 도말(smear) 감염을 통해 전달되는 반면에, HSV-2는 가까운 점막 접촉을 통해 전달된다. HSV-1은 일반적으로 잇몸구내(gingivostomatitis)(구강 내 매우 고통스러운 염증)을 야기하는 구강 점막을 통해 영아기 동안 획득된다. 그 뒤에 바이러스는 CNS(중추신경계)에 엑손을 따라 이동하는데, 여기서 바이러스는 방사 삼차신경절(가세리(Gasserii))에서 잠복하여 머무른다. 정신적 스트레스, 격리, 열, 외상, 월경, 다른 감염 또는 면역억제성 치료법에 의해 야기될 수 있는 재활성화(내인성 재발) 후에, 그들은 같은 방식으로 콜드소어(구순포진)를 야기하는 곳인 말초로 이동한다. 입술에는 매우 고밀도의 신경종말이 있으며; 이들 상피층은 바이러스의 재생산을 위하여 중요하다.

[0015] 존재하는 면역성에도 불구하고, 이들 재발은 항상 가능성이 있는데, 이는 바이러스가 신경 경로를 따라 이동하고 세포내 공간으로 이동하지 않기 때문이다. 이는 면역 시스템이 바이러스를 공격할 가능성이 없음을 의미한다. 따라서 일부 합병증이 있을 수 있으며; 그들 중 하나는 헤르페스성 각결막염 또는 매우 치명적인 헤르페스 뇌염(80%까지의 미치료 치사율을 가짐)이다.

[0016] HSV-2에 의한 초기 감염은 일반적으로 성교 중에 발생하고 비뇨생식로(urogenital tract)에 영향을 미친다. 이 감염은 숙주가 HSV-1에 대하여 양성일지라도 발생할 수 있다. HSV-2 바이러스는 소위 음부포진 증상을 야기하는 곳인 요추 신경절 또는 말초 조직에서 잠재적으로 머무른다. 신경학적 합병증은 드물며 HSV-1에 의한 감염보다 더 양성이다. 그러나, 높은 사망률을 가진 하나의 합병증이 있으며; 신생아의 감염(신생아 헤르페스)이다.

[0017] 구순포진

[0018] 구순포진은 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV)에 의해서 촉발되는 질환이다. HSV-1 및 HSV-2로 불리는 두 가지 유형의 헤르페스 심플렉스 바이러스가 있는데, 이들 둘 모두는 헤르페스 비리다에 패밀리의 심플렉스 바이러스 속에 속한다.

[0019] 구순포진의 잠복기는 전형적으로 2 내지 12일이다. 구순포진의 재활성화의 초기 징후 및 증상은 긴장의 느낌; 피부의 과민반응; 아린감, 작열감, 및/또는 소양감에 이은 지연된 재상피화(reepithelialisation); 딱지생김(crusting)(중중 고름으로 채워짐) 및 미란(erosion)을 포함한다. 일부 드문 경우에, 림프절에 부종이 생길 수 있다.

[0020] 신경학적 및 내과적 진단 절차와 더불어, 항체 시험을 통해, 혈액 중 바이러스를 검출하는 것이 또한 가능하다. 그러나, 특정한 바이러스의 확인은 중증 사례에서만 수행된다. 일반화되고 산재된 HSV-감염에서 조차, HSV-IgG 및 HSV-IgM 항체의 검출은 수행할 수 없거나 아주 후기에서만 수행할 수 있다

[0021] 상피 세포에서 HSV의 용해 사이클은 진입, 탈코팅, 바이러스 전사, 핵에서 DNA 복제, 입자 조립 및 세포로부터의 배출을 포함한다. 이 과정의 결과로서, 일차 감염이 촉발된다. 일부 바이러스는 감각성 뉴런 말단으로 진입하고 이들이 잠복을 확립하는 핵으로 역행하여 이동한다. 뉴런으로부터 shedding(shedding)하는 바이러스 입자의 순행성(anterograde) 수송 후에 상피 세포는 재감염된다. 이 재-감염은 무증상 shedding 또는 반복성 병변을 유도한다.

[0022] 구순포진에 대한 현재의 치료

[0023] 구순포진의 경감을 위하여, 다수의 항바이러스가 이용가능하다. 그러나 "황금 기준(gold standard)"은 구아닌 염기의 뉴클레오시드 유사체인 아시클로비어이다. 이의 낮은 생체이용가능성으로 인하여, 일부 다른 항바이러스가 개발되었다(예컨대, 펜시클로비어 및 그의 유도체 팜시클로비어 및 발라시클로비어 등). 아시클로비어 분자는 바이러스성 티미딘 키나제에 의해 (오로지 감염된 세포에서) 아시클로비어-모노포스페이트로 형질전환된다. 이 키나제는 세포성 티미딘 키나제에 비하여 인산화에 대하여 훨씬 더 효과적이다. 그 뒤에, 아시클로비어의 모노포스페이트 형태는 세포성 티미딘 키나제에 의하여 트리포스페이트 형태(아시클로비어-트리포스페이트)로 전환된다.

[0024] 구순포진의 경미하거나 드문 발생(outbreak)에 대하여, 5% 아시클로비어 크림의 적용이 충분하다. 이 크림은 1일 5회, 전형적으로 5일 동안 콜드소어에 직접적으로 적용되고, 10일의 치료기간을 초과해서는 안된다.

[0025] 에피소드적 반복성 구순포진에 대한 현재 치료는 하기와 같다:

표 1	
아시클로비어(조비락스®)	5일 동안 하루 당 5 x 200 mg p.o.
발라시클로비어(발테르스(Valterx)®)	5일 동안 하루 당 2 x 500 mg p.o.
팜시클로비어(팜비어®)	5일 동안 하루 당 2 x 125 mg p.o.

[0026]

[0027] 반복성 구순포진의 잦은 재발에 대한 정바이러스성(virostatic) 억제 치료법을 위한 현재 치료는 하기와 같다:

표 2	
아시클로비어(조비락스®)	적어도 6-12달 동안 하루 당 2 x 400 mg p.o.
발라시클로비어(발테르스®)	적어도 6-12달 동안 하루 당 1 x 500 mg p.o.; 또는 적어도 6-12달 동안 하루 당 2 x 500 mg p.o.
팜시클로비어(팜비어®)	적어도 6-12달 동안 하루 당 2 x 250 mg p.o.

[0028]

[0029] 상기 치료는 특히 장기간 치료가 요구되는 경우, 매우 고가이다. 이는 종종 치료 계획(regimen)에 의한 환자 순응도의 감소를 야기한다. 추가적으로, 최근 몇년간, 아시클로비어에 대해 내성인 바이러스의 양에 증가가 있었으며, 이는 또한 치료 효능을 감소시킬 수 있다.

[0030] 결론적으로, HSV 감염, 및 예를 들어, 구순포진을 포함하는, HSV 감염 및 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV)에 의해 촉발되거나 야기되거나, 또는 이의 감염과 관련된 질환 및 장애를 위한 대안적인 치료에 대한 중대한 요구

가 있다.

- [0031] 본 발명자들은 놀랍고도 예기치 않게 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 환자의 입술 및 얼굴 피부 주위에 국소적으로 적용하는 것이 구순포진의 재발률을 감소시키고, 재발을 지연시키며 및/또는 재발을 예방한다는 점을 밝혀냈다.
- [0032] 구순포진에 대한 많은 치료가 기술되어왔다. 일반적으로, 치료는 하나 이상의 치료제(agent)(예컨대, 구순포진 및/또는 내재성(underlying) 바이러스 감염의 치료를 위한 하나 이상의 제제)를 포함하는 제형의 사용을 수반한다. 일부 경우에서, 제형은 추가적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다.
- [0033] 그러나, 각각의 경우에서, PEG는 이의 제형 특성을 위하여 포함되며, 이의 치료적 가치에 대한 어떠한 인식 때문이 아니다. 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방을 위한 것은 물론, 폴리에틸렌 글리콜 자체가 바이러스 감염에 대한 치료법에 유용하거나 효과적임은 어디에서도 제안되지 않았다.
- [0034] 또한, 각각의 경우에서, 제형은 급성 구순포진의 치료(예컨대, 구순포진의 증상의 치료; 증상의 중증도의 감소; 재발의 지속기간(duration)의 감소; 치유 촉진 등)을 위해 의도된다. 각각의 경우에, 제형은 재발의 개시점(즉, 전구증상기) 또는 재발 동안(즉, 급성기)에 투여된다. 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발을 예방하기 위하여, 증상이 전혀 나타나지 않는 경우에조차도, 이러한 제형이 예방적으로 투여되어야만함은 어디에서도 제안되지 않았다.
- [0035] 예를 들어, 국제 특허 공개 공보 WO 2008/087034 A2는 시클로텍스트린 제형 및 콜드소어의 치료를 포함하는, 바이러스 감염의 치료에서 이들의 사용을 기술하고 있다. 이 공보에서 예컨대, 3 페이지, 23-24 줄 참조. 제형은 선택적인 추가의 성분으로서, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있다. 그중에 예컨대, 15-16 페이지 참조. 이 문헌에는 폴리에틸렌 글리콜 자체가 구순포진과 같은 바이러스 감염에 대한 치료법에서 유용하거나 효과적이라는 임의의 교시 또는 제안이 어느 곳에도 없다. 이 문헌에는 폴리에틸렌 글리콜 자체가 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발을 예방하기 위하여 유용하거나 효과적이라는 임의의 교시 또는 제안이 어느 곳에도 없다.
- [0036] 유사하게, 미국 특허 제4,762,715호는 구순 포진의 치료를 위한 특정한 항헤르페스성 제제(헤파린 및 징크 셀페이트)를 포함하는 립스틱 제형을 기술하고 있다. 여기에서 실시예 1은 PEG 1000; PEG 4000; PEG 400; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트; 헤파린 소디움; 및 징크 셀페이트 헵타하이드레이트의 혼합물을 사용한 립스틱의 제조를 기술하고 있다. 이 문헌에는 폴리에틸렌 글리콜 자체가 구순포진과 같은 바이러스 감염에 대한 치료법에서 유용하거나 효과적이라는 임의의 교시 또는 제안이 어느 곳에도 없다. 이 문헌에는 폴리에틸렌 글리콜 자체가 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방하기 위하여 유용하거나 효과적이라는 임의의 교시 또는 제안이 어느 곳에도 없다. 대신에, 폴리에틸렌 글리콜이 종종 약학적 제형의 경우에 그러한 것처럼, 바람직한 담체로서 선택되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0037] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의, 본원에 기술된 바와 같은, 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 환자의 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에 관한 것이다.
- [0038] 본 발명의 다른 측면은 치료법에서 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 관한 것이다.
- [0039] 본 발명의 다른 측면은 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에서 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)에 관한 것이다.
- [0040] 본 발명의 다른 측면은 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방을 위한 약제(medicament)의 제조에서의, 본원에 기술된 바와 같은, 폴리에틸렌 글리콜

(PEG)의 사용에 관한 것이다.

- [0041] 본 발명의 다른 측면은, 본원에 기술된 바와 같은, PEG를 포함하는 국소 투여하기에 적합한 제형에 관한 것이다.
- [0042] 당업자에 의하여 이해되는 바와 같이, 본 발명의 일 측면의 특징 및 바람직한 실시양태는 또한 본 발명의 다른 측면에 관한 것일 것이다.

과제의 해결 수단

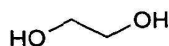
- [0043] 본 발명자들은 놀랍고도 예기치 않게 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 환자의 입술에 국소적으로 적용하는 것이 구순 포진의 재발률을 감소시키고, 재발을 지연시키며 및/또는 재발을 예방할 수 있음을 밝혀냈다.
- [0044] 본원에 기술된 임상 조사에 의해 증명된 바와 같이, 매년 적어도 8회의 구순포진 재발을 겪는 환자의 입술에 PEG를 1일 2회 국소 투여하는 것이 재발률에서 상당한 감소를 야기하였다. 많은 경우에서, 예방적 치료법은 불명확하게(indefinitely) 지연된 재발을 갖는 것으로 나타난다.
- [0045] 임의의 특정한 이론으로 구속받고 싶지는 않지만, PEG의 흡습성 특성이 이의 유효성에 기여할 수 있는 것으로 가정된다. PEG에 의한 정기적인(예방적) 치료법은 피부 환경을 변화시키고, 결과적인 피부 상태는 바이러스 복제, 증식, 및/또는 활성화에 덜 적합할 것으로 가정된다. 일반적으로 말하면, 흡습성 PEG는 물과 결합하고; 흡습성 PEG가 입술, 피부, 또는 젖은 표면 상에 적용될 경우, PEG는 상응하는 매트릭스 유래의 물과 결합한다. 또한, 물 뿐만 아니라 다른 성분, 가능하게는 물 중에 용해된("워싱-아웃" 효과가 생기게 함) 글리세롤, 단백질 등과 결합할 가능성이 있다. PEG가 정기적으로 적용되는 경우, 피부의 구성에 긍정적인 영향을 미치는데, 이는 예를 들어, 구순포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방에 효과적인 것으로 가정된다.
- [0046] 특히 효과적인 것 이외에, PEG는 다른 중요한 장점을 가진다. PEG는 산업적 제조에서 의약에 이르는 광범위한 적용에 사용되며 이의 제조, 정제, 및 취급에 대한 수준 높은 정교한 방법이 이미 알려져 있다. PEG는 인간에 대해 극도로 안전한 것으로 고려되고 Substances Generally Recognized as Safe(GRAS)의 목록 상에 있다. PEG의 국소 투여는, 존재하는 경우, 소수의 바람직하지 않은 부작용을 가지는 것으로 예상될 수 있다. 극명하게 대조적으로, 모든 확립된 항바이러스 제제(아시클로비어, 발라시클로비어, 팜시클로비어, 포스카메트 또는 펜시클로비어)는 전신에 영향을 미치며, 다양한 바람직하지 않은 부작용(예컨대, 구역질, 구토, 설사, 식욕감퇴, 위통, 두통, 약간 어지러운 느낌, 손 또는 발의 부종, 등)을 겪는다. 그외에, 적절한 PEG 제형의 비용은 확립된 전신성 항바이러스 제제의 유사한 제형의 비용보다 더 적다. 전반적으로, PEG는 높은 환자 순응도(확립된 전신성 항바이러스 제제에 대한 환자 순응도 보다 거의 확실히 더 높음)를 갖는 것으로 예상될 수 있다.
- [0047] 의심의 여지를 없애기 위하여, 본원에 기술된 방법이 바이러스 감염을 예방(예컨대, HSV-1, HSV-2, 또는 VZV에 의한 감염을 예방)하는 것은 주장되지 않는다. 대신에, 본원에 기술된 방법은 바이러스 감염과 관련되거나, 이에 의해 촉발되거나 또는 이에 의해 야기되는 질환 및 장애(즉, HSV-1, HSV-2, 또는 VZV 감염과 관련되거나, 이에 의해 촉발되거나 또는 이에 의해 야기되는 질환 및 장애)에 대한 치료법에 유용하다. 이러한 방식으로, 본원에 기술된 방법은 바이러스 감염(예컨대, HSV-1, HSV-2, 또는 VZV 감염)의 증상을 예방 및/또는 완화한다는 관점에서, 완화 케어(care)로서 기술될 수 있다.

- [0048] 폴리에틸렌 글리콜(PEG)

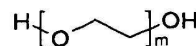
- [0049] 폴리에틸렌 옥사이드(PEO) 및 폴리옥시에틸렌(POE)로서도 공지된 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 에틸렌 옥사이드의 올리고머 또는 폴리머이다.



에틸렌 옥사이드



에틸렌 글리콜



폴리에틸렌 글리콜

- [0050]

- [0051] 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 화학식 $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{H}$ 를 가지며, 여기서 지수 "m"은 1보다 큰 정수이다. 단순히 말

해서, 각각의 폴리머 분자는 18+44(m)의 분자량을 가진다. 그러나, "단분산(monodisperse)의"인 "m"에 대하여, 즉, "m"이 폴리머 샘플 내 모든 폴리머 분자에 대하여 동일한 경우에 대하여, 적당한 값을 가진 PEG 샘플을 제조하는 것은 매우 어렵다. 대신에, PEG의 특정한 샘플은 일반적으로 다양한 상이한 폴리머 분자(각각 "m"의 상이한 값을 가짐)를 가지며, 각각은 특정 비율(예컨대 전체 수의 일부, 전체 중량의 일부로서 표현됨)로 존재한다. 폴리머 분자의 특정 집단(population)(즉, 수 또는 중량에 의한, 다른 분자량의 폴리머 분자의 양)은 폴리머 샘플에 많은 이의 화학적 및 물리적 특성을 부여한다.

[0052] 폴리머 분자의 이러한 집단을 기술하는 두 가지 방법은 "수 평균 분자량"(Mn) 및 "중량 평균 분자량"(Mw)이며, 이는 하기의 식을 사용해 계산되고, 여기서 N 및 M은 각각, 개개의 종, i의 수 및 분자량이다.

$$\overline{M}_n = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} N_i M_i}{\sum_{i=1}^{\infty} N_i} \quad \overline{M}_w = \frac{\sum_{i=1}^{\infty} N_i (M_i)^2}{\sum_{i=1}^{\infty} N_i M_i}$$

[0053]

[0054] Mw가 Mn과 동일한 경우인, 모든 폴리머 분자가 동일한 경우(및 샘플이 "단분산"인 경우)를 제외하고는, Mw는 항상 Mn보다 더 크다. 비율(Mw / Mn)은 다분산 지수(P)로서 지칭되며, 분자량 범위의 폭의 기준을 제공한다.

[0055] 일 실시양태에서, 본 발명에 사용된 PEG는 약 200 내지 약 20,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진다.

[0056] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 300 내지 약 20,000이다.

[0057] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 200 내지 약 15,000이다.

[0058] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 300 내지 약 15,000이다.

[0059] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 300 내지 약 10,000이다.

[0060] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 300 내지 약 10,000이다.

[0061] 일 실시양태에서, 본 발명에 사용된 PEG는 약 200 내지 약 1,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진다.

[0062] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 200 내지 약 800이다.

[0063] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 300 내지 약 800이다.

[0064] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 200 내지 약 700이다.

[0065] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 300 내지 약 700이다.

[0066] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 200 내지 약 600이다.

[0067] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 300 내지 약 600이다.

[0068] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 200 내지 약 500이다.

[0069] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 300 내지 약 500이다.

[0070] 일 실시양태에서, 본 발명에 사용된 PEG는 약 400의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진다.

[0071] 일 실시양태에서, 본 발명에 사용된 PEG는 약 1,000 내지 약 20,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진다.

[0072] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1,000 내지 약 15,000이다.

[0073] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1,000 내지 약 12,000이다.

[0074] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1,000 내지 약 10,000이다.

- [0075] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1,000 내지 약 9,000이다.
- [0076] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 4,000 내지 약 20,000이다.
- [0077] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 4,000 내지 약 15,000이다.
- [0078] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 4,000 내지 약 12,000이다.
- [0079] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 4,000 내지 약 10,000이다.
- [0080] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 4,000 내지 약 9,000이다.
- [0081] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 6,000 내지 약 20,000이다.
- [0082] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 6,000 내지 약 15,000이다.
- [0083] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 6,000 내지 약 12,000이다.
- [0084] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 6,000 내지 약 10,000이다.
- [0085] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 6,000 내지 약 9,000이다.
- [0086] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 7,000 내지 약 20,000이다.
- [0087] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 7,000 내지 약 15,000이다.
- [0088] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 7,000 내지 약 12,000이다.
- [0089] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 7,000 내지 약 10,000이다.
- [0090] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 7,000 내지 약 9,000이다.
- [0091] 일 실시양태에서, 본 발명에 사용된 PEG는 약 8000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진다.
- [0092] 일 실시양태에서, 본 발명에 사용된 PEG는 상이한 분자량 분포를 가진 둘 이상의 PEG 폴리머의 혼합물이다.
- [0093] 상이한 분자량 분포를 가진 PEG 폴리머를 조합하는 한가지 이유는 (예컨대, PEG의, PEG를 포함하는 조성물의) 원하는 점도를 달성하기 위함이다.
- [0094] 일 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 PEG는 상이한 분자량 분포를 가진 둘 이상의 PEG 폴리머의 혼합물이며, 여기서 상기 둘 이상의 PEG 폴리머 중 둘은 상기 기술된 PEG 폴리머(예컨대, 약 300 내지 약 800의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG; 및 약 6,000 내지 약 10,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG)로부터 선택된다.
- [0095] 일 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 PEG는 상이한 분자량 분포를 가진 둘 이상의 PEG 폴리머의 혼합물이며, 여기서 상기 둘 이상의 PEG 폴리머 중 하나는 하기와 같고:
- [0096] (a) 약 200 내지 약 1,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG;
- [0097] 그리고 상기 둘 이상의 PEG 폴리머의 다른 하나는 하기와 같고:
- [0098] (b) 약 1,000 내지 약 20,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG.
- [0099] 일 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 PEG는 상이한 분자량 분포를 가진 두개의 PEG 폴리머의 혼합물이다.
- [0100] 일 실시양태에서, 본 발명에 사용된 PEG는 하기의 혼합물이다:
- [0101] (a) 약 200 내지 약 1,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG; 및
- [0102] (b) 약 1,000 내지 약 20,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG.
- [0103] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 200 내지 약 800의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0104] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 200 내지 약 700의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0105] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 200 내지 약 600의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0106] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 200 내지 약 500의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0107] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 300 내지 약 1,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.

- [0108] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 300 내지 약 800의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0109] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 300 내지 약 700의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0110] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 300 내지 약 600의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0111] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 300 내지 약 500의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0112] 상기의 일 실시양태에서, (a)는 약 400의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0113] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 1,000 내지 약 15,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0114] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 1,000 내지 약 12,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0115] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 1,000 내지 약 10,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0116] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 1,000 내지 약 9,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0117] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 4,000 내지 약 20,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0118] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 4,000 내지 약 15,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0119] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 4,000 내지 약 12,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0120] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 4,000 내지 약 10,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0121] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 4,000 내지 약 9,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0122] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 6,000 내지 약 20,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0123] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 6,000 내지 약 15,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0124] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 6,000 내지 약 12,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0125] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 6,000 내지 약 10,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0126] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 6,000 내지 약 9,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0127] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 7,000 내지 약 20,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0128] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 7,000 내지 약 15,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0129] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 7,000 내지 약 12,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0130] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 7,000 내지 약 10,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0131] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 7,000 내지 약 9,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0132] 상기의 일 실시양태에서, (b)는 약 8,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG이다.
- [0133] 예를 들어, 일 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 PEG는 상이한 분자량 분포를 가진 둘 이상의 PEG 폴리머의 혼합물이며, 여기서 상기 둘 이상의 PEG 폴리머 중 하나는 하기이고:
 [0134] (a) 약 200 내지 약 600의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG;
 [0135] 그리고 상기 둘 이상의 PEG 폴리머 중 다른 하나는 하기이다:
 [0136] (b) 약 400 내지 약 12,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG.
- [0137] 예를 들어, 일 실시양태에서, 본 발명에 사용된 PEG는 하기의 혼합물이다:
 [0138] (a) 약 200 내지 약 1,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG; 및
 [0139] (b) 약 1,000 내지 약 12,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG.
- [0140] 예를 들어, 일 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 PEG는 하기의 혼합물이다:
 [0141] (a) 약 200 내지 약 1,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG; 및
 [0142] (b) 약 1,000 내지 약 10,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG.

- [0143] 예를 들어, 일 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 PEG는 하기의 혼합물이다:
- [0144] (a) 약 200 내지 약 600의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG; 및
- [0145] (b) 약 4,000 내지 약 12,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG.
- [0146] 예를 들어, 일 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 PEG는 하기의 혼합물이다:
- [0147] (a) 약 200 내지 약 600의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG; 및
- [0148] (b) 약 6,000 내지 약 10,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG.
- [0149] 예를 들어, 일 실시양태에서, 본 발명에서 사용된 PEG는 하기의 혼합물이다:
- [0150] (a) 약 400의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG; 및
- [0151] (b) 약 8,000의 중량 평균 분자량(Mw)을 가진 PEG.
- [0152] 일 실시양태에서, 성분 (a) 대 성분 (b)의 중량비는 약 1:1 내지 약 20:1(예컨대, 50 중량% (a) 및 50 중량% (b) 내지 95.25 중량% (a) 및 4.75 중량% (b))이다.
- [0153] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1:1 내지 약 20:1이다.
- [0154] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1:1 내지 약 10:1이다.
- [0155] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1:1 내지 약 8:1이다.
- [0156] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1:1 내지 약 6:1이다.
- [0157] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 3:1 내지 약 20:1이다.
- [0158] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 3:1 내지 약 10:1이다.
- [0159] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 3:1 내지 약 8:1이다.
- [0160] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 3:1 내지 약 6:1이다.
- [0161] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 5:1 내지 약 20:1이다.
- [0162] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 5:1 내지 약 10:1이다.
- [0163] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 5:1 내지 약 8:1이다.
- [0164] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 5:1 내지 약 6:1이다.
- [0165] 일 실시양태에서, 성분 (a) 대 성분 (b)의 중량비는 약 5.67:1(예컨대, 85 중량% (a) 및 15 중량% (b))이다.
- [0166] PEG를 포함하는 조성물
- [0167] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "PEG를 포함하는 조성물"은 국소 투여(예컨대, 치료되는 환자의 입술 상 및/또는 주위)에 적합한 형태(예컨대, 제형, 조제물paration), 의약)의 PEG를 포함하는 조성물을 지칭한다.
- [0168] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 전체 조성물의 약 0.1 내지 100 중량% PEG를 함유한다.
- [0169] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 내지 100 중량% PEG이다.
- [0170] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 5 내지 100 중량% PEG이다.
- [0171] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 10 내지 100 중량% PEG이다.
- [0172] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 20 내지 100 중량% PEG이다.
- [0173] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 30 내지 100 중량% PEG이다.
- [0174] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 40 내지 100 중량 중량% PEG이다.
- [0175] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 50 내지 100 중량 중량% PEG이다.

- [0176] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 55 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0177] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 60 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0178] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 65 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0179] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 70 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0180] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 75 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0181] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 80 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0182] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 85 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0183] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 90 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0184] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 91 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0185] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 92 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0186] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 93 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0187] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 94 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0188] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 95 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0189] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 96 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0190] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 97 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0191] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 98 내지 100 중량% PEG이다.
 - [0192] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 99 내지 100 중량% PEG이다.
-
- [0193] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0194] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 5 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0195] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 10 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0196] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 20 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0197] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 30 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0198] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 40 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0199] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 50 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0200] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 55 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0201] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 60 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0202] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 65 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0203] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 70 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0204] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 75 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0205] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 80 내지 90 중량% PEG이다.
 - [0206] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 85 내지 90 중량% PEG이다.
-
- [0207] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 1 내지 80 중량% PEG이다.
 - [0208] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 5 내지 80 중량% PEG이다.
 - [0209] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 10 내지 80 중량% PEG이다.

- [0210] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 20 내지 80 중량% PEG이다.
- [0211] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 30 내지 80 중량% PEG이다.
- [0212] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 40 내지 80 중량% PEG이다.
- [0213] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 50 내지 80 중량% PEG이다.
- [0214] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 55 내지 80 중량% PEG이다.
- [0215] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 60 내지 80 중량% PEG이다.
- [0216] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 65 내지 80 중량% PEG이다.
- [0217] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 70 내지 80 중량% PEG이다.
- [0218] 일 실시양태에서, 상기 범위는 약 75 내지 80 중량% PEG이다.

- [0219] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 전체 조성물의 적어도 약 50 중량% PEG를 함유한다.
- [0220] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 60 중량%이다.
- [0221] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 70 중량%이다.
- [0222] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 75 중량%이다.
- [0223] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 80 중량%이다.
- [0224] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 85 중량%이다.
- [0225] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 90 중량%이다.
- [0226] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 91 중량%이다.
- [0227] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 92 중량%이다.
- [0228] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 93 중량%이다.
- [0229] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 94 중량%이다.
- [0230] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 95 중량%이다.
- [0231] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 96 중량%이다.
- [0232] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 97 중량%이다.
- [0233] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 98 중량%이다.
- [0234] 일 실시양태에서, 상기 양은 적어도 약 99 중량%이다.

- [0235] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 전체 조성물의 100 중량% PEG이다.
- [0236] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 PEG, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

- [0237] 단독(lone) 활성제로서의 PEG
- [0238] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 단독 활성제로서 PEG를 포함하는 것을 특징으로 한다. 이러한 조성물은 구체적으로 임의의 추가적인 활성제를 배제하는 것으로서 기술될 수 있다(즉, 상기 조성물은 임의의 추가적인 활성제를 배제하고; 상기 조성물은 다른 활성제를 추가로 포함하지 않는다).
- [0239] 활성제의 예는 항바이러스제, 항생제, 진통제, 소독제, 항진균제 및 항-염증성 제제를 포함한다.
- [0240] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 단독 항바이러스제로서 PEG를 포함하는 것을 특징으로 한다. 이러한

조성물은 구체적으로 임의의 추가적인 항바이러스제를 배제하는 것으로서 기술될 수 있다(즉, 상기 조성물은 임의의 추가적인 항바이러스제를 배제한다; 상기 조성물은 다른 항바이러스제를 추가로 포함하지 않는다).

[0241] 이러한 문맥에서, 용어 "항바이러스제"는 예컨대, 구순포진, 음부포진, 및 대상포진의 치료를 위한 제제와, 예컨대 HSV-1, HSV-2, 및 VZV에 의한 내재성 바이러스 감염의 치료를 위한 제제 둘 모두를 지칭하고, 이들을 포함하기 위해 사용된다.

[0242] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 아시클로비어, 발라시클로비어, 팜시클로비어, 포스카메트 및 펜시클로비어를 배제한다(즉, 조성물은 아시클로비어, 발라시클로비어, 팜시클로비어, 포스카메트 또는 펜시클로비어를 추가로 포함하지 않는다).

[0243] 추가적인 활성제를 갖는 PEG

[0244] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 하나 이상의 추가적인 활성제(예컨대, 항바이러스제, 항생제, 진통제, 소독제, 항진균제, 항-염증성 제제)를 추가로 포함한다.

[0245] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 하나 이상의 추가적인 항바이러스제를 추가로 포함한다.

[0246] 또한, 이러한 문맥에서, 용어 "항바이러스제"는 예컨대, 구순포진, 음부포진, 및 대상포진의 치료를 위한 제제와, 예컨대 HSV-1, HSV-2, 및 VZV에 의한 내재성 바이러스 감염의 치료를 위한 제제 둘 모두를 지칭하고, 이들을 포함하기 위해 사용된다.

[0247] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 하나 이상의 아시클로비어, 발라시클로비어, 팜시클로비어, 포스카메트 및 펜시클로비어를 추가로 포함한다.

[0248] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 항바이러스제 이외에 하나 이상의 추가적인 활성제(예컨대, 항생제, 진통제, 살균제, 항진균제, 항-염증성 제제)를 추가로 포함한다.

[0249] 치료법의 방법에서의 사용

[0250] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 치료법에서 사용하기 위한 PEG에 관한 것이다.

[0251] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

[0252] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

[0253] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발의 지연 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

[0254] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발의 예방 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

[0255] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

[0256] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진의 재발률의 감소 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

[0257] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진의 재발의 지연 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

[0258] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진의 재발의 예방 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

[0259] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 음부포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

[0260] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 음부포진의 재발률의 감소 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.

위한 PEG에 관한 것이다.

- [0261] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 음부포진의 재발의 지연 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.
- [0262] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 음부포진의 재발의 예방 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.
- [0263] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.
- [0264] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 대상포진의 재발률의 감소 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.
- [0265] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 대상포진의 재발의 지연 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.
- [0266] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 대상포진의 재발의 예방 방법에서의 사용을 위한 PEG에 관한 것이다.
- [0267] 약제의 제조에서의 사용
- [0268] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0269] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소를 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0270] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발의 지연을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0271] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발의 예방을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0272] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 구순포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0273] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진의 재발률의 감소를 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0274] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진의 재발의 지연을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0275] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 구순포진의 재발의 예방을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0276] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 음부포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0277] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 음부포진의 재발률의 감소를 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0278] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 음부포진의 재발의 지연을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0279] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 음부포진의 재발의 예방을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0280] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.
- [0281] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 대상포진의 재발률의 감소를 위한 약제의 제

조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.

[0282] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 대상포진의 재발의 지연을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.

[0283] 본 발명의 일 측면은 본원에 기술된 바와 같은, 국소 투여에 의한 대상포진의 재발의 예방을 위한 약제의 제조에서의 PEG의 사용에 관한 것이다.

[0284] 치료법의 방법

[0285] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발 예방 방법에 관한 것이다.

[0286] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 구순포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에 관한 것이다.

[0287] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 구순포진의 재발률의 감소 방법에 관한 것이다.

[0288] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 구순포진의 재발의 지연 방법에 관한 것이다.

[0289] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 구순포진의 재발의 예방 방법에 관한 것이다.

[0290] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 음부포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에 관한 것이다.

[0291] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 음부포진의 재발률의 감소 방법에 관한 것이다.

[0292] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 음부포진의 재발의 지연 방법에 관한 것이다.

[0293] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 음부포진의 재발의 예방 방법에 관한 것이다.

[0294] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는 환자의 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연, 및/또는 재발의 예방 방법에 관한 것이다.

[0295] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 대상포진의 재발률의 감소 방법에 관한 것이다.

[0296] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 대상포진의 재발의 지연 방법에 관한 것이다.

[0297] 본 발명의 일 측면은 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 대상포진의 재발의 예방 방법에 관한 것이다.

[0298] 치료되는 장애

[0299] 또한, 의심의 여지를 없애기 위하여, 본원에 기술된 방법이 바이러스 감염을 예방(예컨대, HSV-1, HSV-2, 또는 VZV에 의한 감염을 예방)하는 것은 주장되지 않는다. 대신에, 본원에 기술된 방법은 바이러스 감염과 관련되거나, 이에 의해 촉발되거나 또는 이에 의해 야기되는 질환 및 장애(즉, HSV-1, HSV-2, 또는 VZV 감염에 의해 촉

발되거나 야기되는 것과 관련된 질환 및 장애)에 대한 치료법에 유용하다. 이 방식으로, 본원에 기술된 방법은 바이러스 감염(예컨대, HSV-1, HSV-2, 또는 VZV 감염)의 증상을 예방 및/또는 완화한다는 관점에서, 완화 케어로서 기술될 수 있다.

- [0300] 본원에 기술된 방법은 구순포진(또한 구강 헤르페스로서 지칭됨), 음부포진(또한 성기 헤르페스로서 지칭됨), 및 대상포진(또한 띠헤르페스 및 조나로서 지칭됨)을 위한 치료법에서 특히 유용하다.
- [0301] 본원에 기술된 방법은 구순포진(또한 구강 헤르페스로서 지칭됨), 예컨대, 반복성 구순포진을 위한 치료법에서 특히 유용하다.
- [0302] 일 실시양태에서(예컨대, 치료법의 방법에서의 사용의, 약제의 제조에서의 사용의, 치료법의 방법의), 치료는 구순포진의 재발률의 감소이다.
- [0303] 일 실시양태에서(예컨대, 치료법의 방법에서의 사용의, 약제의 제조에서의 사용의, 치료법의 방법의), 치료는 구순포진의 재발의 지연이다.
- [0304] 일 실시양태에서(예컨대, 치료법의 방법에서의 사용의, 약제의 제조에서의 사용의, 치료법의 방법의), 치료는 구순포진의 재발의 예방이다.
- [0305] 질환 또는 장애(예컨대, 구순포진, 음부포진, 대상포진)의 용어 "재발"은 그러한 질환 또는 장애의 반복, 예컨대 그러한 질환 및 장애의 징후 및 증상의 반복을 지칭하는 통상적인 개념으로 본원에서 사용된다.
- [0306] 용어 "구순포진의 재발"은 구순포진의 반복, 예컨대 홍반, 구진, 소수포, 궤양, 미란, 부종 등과 같은 구순포진 징후 및 증상의 반복을 지칭하는 통상적인 개념으로 본원에서 사용된다.
- [0307] 헤르페스 심플렉스 바이러스(HSV-1 및 HSV-2)와 수두 대상포진 바이러스(VZV) 둘 모두는 동일한 바이러스 서브패밀리(알파헤르페스비리나에)에 속한다. 결론적으로, 본원에 기술된 조성물 및 방법은 헤르페스 손끝염, 헤르페스 잇몸구내염, 헤르페스 글라디아토름(herpes gladiatorum), 헤르페스 각결막염, 헤르페스바이러스 뇌염, 헤르페스 뇌수막염, 신생아 헤르페스 심플렉스, 헤르페스 모창 및 포진성 습진을 포함하는 다른 HSV-1, HSV-2 및 VZV 장애의 치료 및/또는 예방에서 또한 유용할 수 있다.
- [0308] 치료학적으로-유효한 양
- [0309] 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "치료학적으로-유효한 양"은 원하는 치료 계획에 따라서 투여되는 경우, 합리적인 이익/위험(benefit/risk) 비율에 상응하는 일부 원하는 치료학적 효과를 발휘하는데 효과적인, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물의 양에 관한 것이다.
- [0310] 투여의 경로
- [0311] 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 국소적으로 투여된다.
- [0312] 용어 "국소 투여(topical administration)"는 일반적으로 주위에 노출된 신체상의 표면에 대한 투여를 포함하는, 이의 가장 넓은 개념으로 사용된다. 이는 피부뿐만 아니라 비강 및 구강 통로 및 생식기를 포함한다. 따라서, 국소 투여는 피부에 대한 적용, 비강 통로에 대한 적용, 구강(oral cavity)(상부 목 포함)에 대한 적용, 및 생식기에 대한 적용(예컨대, 음부포진에 대한 치료법과 관련)을 포함할 수 있다.
- [0313] 일 실시양태에서, 본원에서 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 활성 바이러스 감염(예를 들어, 콜드 소어, 또는 활성 바이러스 감염의 "발발(breakout)"을 나타내는 다른 신체의 징후)을 나타내는 하나 이상의 부위로 또는 활성 감염이 어떠한 징후도 없는 곳이나, 활성 감염(예컨대, 반복성 발발)이 발생한 것으로 알려진, 또는 발생할 것으로 예상되는 부위로 국소적으로 투여된다.
- [0314] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 (예컨대, 구순포진에 대한 치료법과 관련) 치료되는 환자의 입술 상 및/또는 주위에 국소적으로 투여된다.
- [0315] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 (예컨대, 구순포진에 대한 치료법과 관련하여) 치료되는 환자의 입술(예컨대, 이의 적어도 일부분; 이의 실질적으로 모든 부분; 이의 모든 부분)상 및 주위 얼굴 피부(예컨대, 입술의 경계로부터 < 1 cm)에 국소적으로 투여된다.

- [0316] 예를 들어, 일 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 (예컨대, 구순포진에 대한 치료법과 관련하여) 치료되는 환자의 입술 및 입술의 경계로부터 < 1 cm의 주위 얼굴 피부의 적어도 일부분 상에 국소적으로 투여된다.
- [0317] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 (예컨대, 구순포진에 대한 치료법과 관련하여) 치료되는 환자의 양쪽 입술 전체 상에 국소적으로 투여된다.
- [0318] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 (예컨대, 구순포진에 대한 치료법과 관련하여) 치료되는 환자의 양쪽 입술의 전체 및 주위 얼굴 피부 상에 국소적으로 투여된다.
- [0319] 일 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 (예컨대, 음부포진에 대한 치료법과 관련하여) 치료되는 환자의 생식기(예컨대, 이의 적어도 일부분; 이의 실질적으로 모든 부분; 이의 모든 부분) 및 주위 피부(예컨대, 음부 및/또는 서혜부) 상에 국소적으로 투여된다.
- [0320] 투여 속도
- [0321] 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 임의의 적절한 치료 계획에 따라 투여될 수 있다.
- [0322] 예를 들어, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 1일 1회 내지 1일 5회, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 등으로 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 1일 2회 투여된다.
- [0323] 치료법 동안 재발이 일어나는 경우에는, 재발의 지속 기간 동안에, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 선택적으로 1일 1회 내지 10회로 투여될 수 있다. 예를 들어, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 재발 동안 1일 3회 내지 7회로 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 재발 동안 1일 5회 투여된다.
- [0324] 치료법의 지속기간
- [0325] 다수의 측면에서, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 예방적인 것으로서 작용하며, 여기서 이는 예를 들어, 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진의 재발률의 감소, 재발의 지연 및/또는 재발을 예방하기 위하여 작용한다.
- [0326] 결론적으로, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 연장된 기간 동안(본원에서 투여 기간으로서 지칭됨)에, 그리고 필요에 따라, 무기한으로 투여될 수 있다.
- [0327] 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 적어도 4주의 기간(예컨대, 투여 기간) 동안 투여될 수 있다(예컨대, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 등).
- [0328] 일 실시양태에서, 투여 기간은 적어도 6주이다.
- [0329] 일 실시양태에서, 투여 기간은 적어도 8주이다.
- [0330] 일 실시양태에서, 투여 기간은 적어도 10주이다.
- [0331] 일 실시양태에서, 투여 기간은 적어도 3개월이다.
- [0332] 일 실시양태에서, 투여 기간은 적어도 4개월이다.
- [0333] 일 실시양태에서, 투여 기간은 적어도 6개월이다.
- [0334] 일 실시양태에서, 투여 기간은 적어도 8개월이다.
- [0335] 일 실시양태에서, 투여 기간은 적어도 1년이다.
- [0336] 일 실시양태에서, 투여 기간은 적어도 2년이다.
- [0337] 일 실시양태에서, 투여 기간은 4주 내지 1년이다.

- [0338] 일 실시양태에서, 투여 기간은 6주 내지 1년이다.
- [0339] 일 실시양태에서, 투여 기간은 8주 내지 1년이다.
- [0340] 일 실시양태에서, 투여 기간은 10주 내지 1년이다.
- [0341] 일 실시양태에서, 투여 기간은 3달 내지 1년이다.
- [0342] 일 실시양태에서, 투여 기간은 4달 내지 1년이다.
- [0343] 일 실시양태에서, 투여 기간은 6달 내지 1년이다.
- [0344] 일 실시양태에서, 투여 기간은 6달 내지 2년이다.
- [0345] 일 실시양태에서, 투여 기간은 8달 내지 2년이다.
- [0346] 일 실시양태에서, 투여 기간은 1년 내지 2년이다.
- [0347] 예를 들어, 반복성 구순포진을 위한 치료법으로서, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 재발률의 감소, 재발의 지연 및/또는 재발을 예방하기 위하여, 기간 동안(예컨대, 투여 기간), 무기한적으로, 양쪽 입술 전체 및 입술의 경계로부터 < 1 cm의 주위 얼굴 피부에 1일 2회 투여될 수 있다.
- [0348] 대안적으로, 치료법은 잔여 기간 중 여러번 중단될 수 있다. 예를 들어, 치료법은 제1 투여 기간 동안 진행된 후, 제1 휴지기(rest period) 동안 중단될 수 있으며, 그후 제2 투여 기간 동안 재개된 후, 제2 휴지기 등 동안에 중단될 수 있으며, 여기서 각각의 투여 기간은 동일하거나 상이한 길이일 수 있으며, 각각의 휴지기는 동일하거나 상이한 길이일 수 있다.
- [0349] 개별적으로, 치료법의 개시는 임의의 임상적 사건(event)과 관련하여 필수적이지 않다. 예를 들어, 치료법은 급성 상태의 증상이 나타나기 전에 초기 전구 증상기에 개시되어야 할 필요가 있는 것은 아니다. 대신에, 치료법은 언제라도, 그리고 바람직하게는 재발이 일어나기 전(예컨대, 전구 증상기 전, 급성 증상이 나타나기 전 등)에 개시될 수 있다.
- [0350] 투여량
- [0351] 당업자는 PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물의 적절한 투여량이 환자 대 환자에 따라 다양할 수 있음을 이해할 것이다. 최적 투여량의 결정은 일반적으로 임의의 위험 또는 해로운 부작용에 대한 치료학적 이익의 수준의 균형과 관련될 것이다. 선택된 투여량 수준은 투여 횟수, 치료의 지속기간, 조합에 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 장애의 중증도, 및 환자의 종, 성별, 나이, 체중, 상태, 일반적 건강상태, 및 이전 병력을 포함하지만, 이로 제한되는 것은 아닌 다양한 인자에 의존할 것이다. 일반적으로, 투여량이 상당히 유해하거나 해로운 부작용을 야기하지 않으면서 바람직한 효과를 달성하는 작용의 부위에서 국소적인 농도를 달성하도록 선택되더라도, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물의 양은 궁극적으로는 의사, 수의사 또는 임상사의 재량일 것이다.
- [0352] 일반적으로, PEG의 적합한 투여량은 투여당 약 0.02 내지 2 g의 범위, 더욱 전형적으로는 약 0.05 내지 0.5 g, 예를 들어, 약 0.2 g이다.
- [0353] 개체/환자
- [0354] 개체/환자는 포유동물, 바람직하게는 인간, 예를 들어 남성 또는 여성일 수 있다.
- [0355] 일 실시양태에서, 개체/환자는 이미 HSV-1, HSV-2 및/또는 VZV에 감염된 인간이다.
- [0356] 일 실시양태에서, 개체/환자는 이미 HSV-1 및/또는 HSV-2에 감염된 인간이다.
- [0357] 일 실시양태에서, 개체/환자는 이미 VZV에 감염된 인간이다.
- [0358] 일 실시양태에서, 개체/환자는 구순포진, 음부포진, 또는 대상포진을 겪었고 및/또는 이를 겪고 있는 인간이다.
- [0359] 일 실시양태에서, 개체/환자는 구순포진을 겪었고 및/또는 이를 겪고 있는, 즉 이를 겪는, 또는 반복성 구순포

진을 겪을 것으로 예상될 수 있는 인간이다.

- [0360] 일 실시양태에서, 개체/환자는 음부포진을 겪었고 및/또는 이를 겪고 있는, 즉 이를 겪는, 또는 반복성 음부포진을 겪을 것으로 예상될 수 있는 인간이다.
- [0361] 일 실시양태에서, 개체/환자는 대상포진을 겪었고 및/또는 이를 겪고 있는, 즉 이를 겪는, 또는 반복성 대상포진을 겪을 것으로 예상될 수 있는 인간이다.
- [0362] 일 실시양태에서, 개체/환자는 구순포진, 음부포진 또는 대상포진의 재발의 위험이 있는 인간이다.
- [0363] 일 실시양태에서, 개체/환자는 구순포진의 재발의 위험이 있는 인간이다.
- [0364] 일 실시양태에서, 개체/환자는 음부포진의 재발의 위험이 있는 인간이다.
- [0365] 일 실시양태에서, 개체/환자는 대상포진의 재발의 위험이 있는 인간이다.

[0366] 조합(combination) 치료법

- [0367] 본원에 기술된 치료법은 단독으로 사용될 수 있거나 조합 치료법의 일부로서 사용될 수 있으며, 여기서 둘 이상의 치료학적 양상이 예를 들어, 연속적이거나 동시에 결합된다. 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물은 또한 예컨대, 다른 제제와 함께 조합 치료법에서 사용될 수 있다. 추가적인 치료 및 치료법의 예는 이로 제한되는 것은 아니지만, 하나 이상의 아시클로비어, 발라시클로비어, 팜시클로비어, 포스카메트 및 펜시클로비어를 사용한 치료를 포함한다.
- [0368] 본 발명의 일 측면은 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3, 4 등)의 추가적인 치료학적 제제와 조합한 PEG의 사용에 관한 것이다. 특정한 조합은 통상의 일반적인 지식을 사용하여 투여량을 선택하고 전문의에게 공지된 투여 계획(dosing regimen)을 선택하는 의사의 재량일 것이다.
- [0369] 제제(즉, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물 + 하나 이상의 다른 제제)는 동시에이거나 연속적으로 투여될 수 있으며, 개별적으로 다양한 투여 스케줄 및 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다.
- [0370] 제제(즉, 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물 + 하나 이상의 다른 제제)는 단일 투여량 형태로 함께 제형화될 수 있거나, 대안적으로 개별 제제가 별도로 제형화될 수 있고, 선택적으로 이들의 사용을 위한 설명서와 함께 키트의 형태로 함께 제공될 수 있다.

[0371] 키트

- [0372] 본 발명의 일 측면은 (a) 본원에 기술된 바와 같은, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물, 예컨대, 바람직하게는 적합한 용기 중에 및/또는 적합한 패키징과 함께 제공되는, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물 ; 및 (b) 사용을 위한 설명서, 예컨대, PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 투여하는 방법에 대한 서면 설명서를 포함하는 키트에 관한 것이다.
- [0373] 서면 설명서는 활성 성분의 적합한 치료에 대한 표시의 목록을 또한 포함할 수 있다.

[0374] 제형

- [0375] PEG를 단독으로 투여하는 것이 가능하기는 하지만, 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충제, 보존제, 항-산화제, 윤활제, 안정화제, 용해제, 계면활성제(예컨대, 습윤제), 차폐제, 착색제, 향미제, 감미제, 에센셜 오일 및 보습제를 포함하나, 이로 제한되지는 않는 당업자에게 공지된 하나 이상의 다른 약학적으로 허용가능한 성분과 함께 PEG를 포함하는 약학적 제형(예컨대, 조성물, 조제, 약제)으로서 제공되는 것이 바람직할 수 있다. 제형은 다른 활성 제제, 예를 들어 다른 치료적 또는 예방적 제제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0376] 그러나, 일 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 포함하는 조성물은 단독 활성제로서 PEG를 포함하는 것을 특징으로 한다. 이러한 제형은 구체적으로 임의의 추가적인 활성제를 배제하는 것으로서 기술될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 포함하는 조성물은 단독 항바이러스제로서 PEG를 포함하는

것을 특징으로 한다. 이러한 제형은 구체적으로 임의의 추가적인 제제를 배제하는 것으로서 기술될 수 있다.

- [0377] 대안적으로, 일 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 포함하는 조성물은 하나 이상의 추가적인 항바이러스제, 예를 들어, 하나 이상의 아시클로비어, 발라시클로비어, 팜시클로비어, 포스카메트 및 펜시클로비어를 추가로 포함하는 것을 특징으로 한다. 또한, 일 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 포함하는 조성물은 항생제, 진통제, 소독제, 항진균제 및 항-염증성 제제와 같은 하나 이상의 추가적인 활성제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0378] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 필수적으로 무수(water-free)이다(즉, PEG를 포함하지만 실질적으로 물은 포함하지 않음).
- [0379] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 전체 제형의 5 중량% 미만의 물을 함유한다.
- [0380] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 전체 제형의 1 중량% 미만의 물을 함유한다.
- [0381] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 물을 추가로 포함한다(즉, PEG와 물 둘 모두를 포함)(예컨대, 전체 제형의 1 내지 20 중량%, 1 내지 10 중량%, 1 내지 5 중량% 물).
- [0382] 따라서, 일 실시양태에서, 조성물은 하기를 포함한다:
- [0383] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜; 및
- [0384] (b) 물.
- [0385] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 전체 제형의 1 내지 20 중량% 물을 함유한다.
- [0386] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 전체 제형의 1 내지 10 중량% 물을 함유한다.
- [0387] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 전체 제형의 1 내지 5 중량% 물을 함유한다.
- [0388] 전형적으로, PEG를 포함하는 조성물은 전체 제형의 약 1 내지 약 100 중량% PEG를 함유한다.
- [0389] 다른 실시양태에서, 상기 범위는 전체 제형의 약 20 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 50 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 70 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 100 중량%이다.
- [0390] 다른 실시양태에서, 상기 범위는 전체 제형의 약 20 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 50 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 70 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 90 중량%이다.
- [0391] 일 실시양태에서, PEG를 포함하는 조성물은 필수적으로 PEG로 구성된다.
- [0392] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "약학적으로 허용가능한"은 합리적인 이익/위험 비에 비례하여 과도한 독성, 과민증, 알레르기 반응 또는 다른 문제점 또는 합병증 없이 논의되고 있는 개체(예컨대, 인간)의 조직에 접촉하여 사용하기에 적절한, 믿을만한 의료 판단의 범위 내에 있는, 화합물, 성분, 물질, 조성물, 투여 형태 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 제형의 다른 성분과 호환 가능하다는 의미에서 "허용가능"해야만 한다.
- [0393] 적합한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 제약 교재, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; 및 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, 2005에서 찾을 수 있다.
- [0394] 제형은 적합하게는 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 하나 이상의 보조적인 성분으로 구성되는 담체와 화합물을 조합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 담체와 함께 화합물을 조합하여 균일하고 친밀하게 제조된다.
- [0395] 제형은 액체, 용액(예컨대, 수성, 비-수성), 현탁액(예컨대, 수성, 비-수성), 에멀전(예컨대, 수-중-유, 유-중-수), 엘릭서, 시럽, 드롭, 틴크제(tincture), 젤, 페이스트, 연고, 크림, 로션, 오일, 밤, 스틱, 페이스마스크, 폼(foam), 스프레이, 미스트, 에어로솔, 와이프(wipe)(예컨대, 고체 담체 상에 제공되는 바와 같음), 또는 패치(예컨대, 접착제와 함께 고체 담체 상에 제공되는 바와 같음)의 형태일 수 있다.
- [0396] 제형(특히 물-함유된 제형)은 추가적으로 하나 이상의 보존제를 포함하여 상품의 저장수명을 유지시킬 수 있다. 그러나, 비-수(non-water) 기반의 제형은 종종 보존제를 포함할 필요 없이 제조될 수 있는데, 이는 비용을 줄이고, 제형을 단순화시키며, 사용자에게 의한 이상 반응의 가능성을 제거한다.

- [0397] 많은 바이러스 감염, 특히 반복되는 감염은 UV-자극된 발발(즉, 일광에 노출됨으로써 자극된 발발)에 민감하다. 따라서, 제형에 대한 UV 필터의 추가는 발발의 추가적인 감소 또는 예방을 위하여 특히 유용할 수 있다.
- [0398] 따라서, 제형은 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 자외선차단제 성분, 예를 들어, 적어도 하나의 UVA 필터 물질 및/또는 적어도 하나의 UVB 필터 물질 및/또는 적어도 하나의 무기 색소를 추가로 포함할 수 있다.
- [0399] UVB 필터는 예를 들어, 유용성(oil-soluble) 또는 수용성일 수 있다. 유용성 UVB 필터의 예는 3-벤질리덴캄페 및 그의 유도체, 예컨대, 3-(4-메틸벤질리덴)캄페; 4-아미노벤조산 유도체, 바람직하게는 2-에틸헥실 4-(디메틸아미노)벤조에이트, 아밀 4-(디메틸아미노)벤조에이트; 신남산의 에스테르, 바람직하게는 2-에틸헥실 4-메톡시신나메이트, 이소펜틸 4-메톡시신나메이트; 살리실산의 에스테르, 바람직하게는 2-에틸헥실 살리실레이트, 4-이소프로필벤질 살리실레이트, 호모멘틸 살리실레이트(homomenthyl salicylate); 벤조페논의 유도체, 바람직하게는 2-히드록시-4-메톡시벤조페논, 2-히드록시-4-메톡시-4'-메틸벤조페논, 2,2'-디히드록시-4-메톡시벤조페논; 벤잘말론산의 에스테르, 바람직하게는 디(2-에틸헥실) 4-메톡시벤잘말로네이트; 및 2,4,6-트리아닐리노(p-카르보-2'-에틸-1'-헥실옥시)-1,3,5-트리아진을 포함한다. 수용성 UVB 필터의 예는 2-페닐벤즈이미다졸-5-선포산 및 그의 염, 예컨대, 소듐염, 포타슘 또는 트리에탄올암모늄 염; 벤조페논의 선포산 유도체, 바람직하게는 2-히드록시-4-메톡시벤조페논-5-선포산 및 그의 염; 및 3-벤질리덴캄페의 선포산 유도체, 예를 들어, 4-(2-옥소-3-보르닐리덴메틸) 벤젠선포산, 2-메틸-5-(2-옥소-3-보르닐리페네메틸)선포산 및 그의 염을 포함한다.
- [0400] UVA 필터는 예를 들어, 디벤조일메탄의 유도체, 특히 1-(4'-터트-부틸페닐)-3-(4'-메톡시페닐) 프로판-1,3-디온 및 1-페닐-3-(4'-이소프로필페닐)프로판-1,3-디온으로부터 선택될 수 있다.
- [0401] UV 필터의 추가적인 예는 p-아미노벤조산, 그의 염 및 그의 유도체(에틸, 이소부틸, 글리세릴 에스테르; p-디메틸아미노벤조산); 안트라닐레이트(o-아미노벤조에이트; 메틸, 멘틸, 페닐, 벤질, 페닐에틸, 리날릴(linalyl), 테르피닐 및 시클로헥세닐 에스테르); 살리실레이트(옥틸, 아밀, 페닐, 벤질, 멘틸(호모살레이트), 글리세릴 및 디프로필렌글리콜 에스테르); 신남산 유도체(멘틸 및 벤질 에스테르, 알파-페닐 신나모니트릴; 부틸 신나모일 피루베이트); 디히드록시신남산 유도체 (옴벨리페론, 메틸옴벨리페론, 메틸아세토-옴벨리페론); 캄페 유도체(3-벤질리덴, 4-메틸벤질리덴, 폴리아크릴아미도메틸 벤질리덴, 벤잘코늄 메토설페이트, 벤질리덴 캄페 선포산 및 테레프탈릴리덴 디캄페 선포산); 트리히드록시신남산 유도체(에스쿨레틴, 메틸에스쿨레틴, 다프네티 및 글루코시드, 에스쿨린 및 다프닌); 탄화수소(디페닐부타디엔, 스틸벤); 디벤잘아세톤 및 벤잘아세토페논; 나프톨선포네이트(2-나프톨-3,6-디선포산의 소듐염 및 2-나프톨-6,8-디선포산의 소듐염); 디히드록시-나프토산 및 그의 염; o- 및 p-히드록시디페닐디선포네이트; 쿠마린 유도체(7-히드록시, 7-메틸, 3-페닐); 디아졸(2-아세틸-3-브로모인다졸, 페닐 벤즈옥사졸, 메틸 나프토옥사졸, 다양한 아릴 벤즈티아졸); 퀴닌 염(비설페이트, 설페이트, 클로라이드, 올리에이트 및 탄네이트); 퀴놀린 유도체(8-히드록시퀴놀린 염, 2-페닐퀴놀린); 히드록시- 또는 메톡시 치환된 벤조페논; 요산 및 빌로우르산; 탄닌산 및 그의 유도체; 하이드로퀴논; 벤조페논(옥시벤존, 설리소벤존, 디옥시벤존, 벤조레스오르시놀, 2,2',4,4'-테트라히드록시벤조페논, 2,2'-디히드록시-4,4'-디메톡시벤조페논, 옥타벤존), 디벤조일메탄 유도체, 아보벤존, 4-이소프로필디벤조일메탄, 부틸메톡시디벤조일메탄, 4-이소프로필-디벤조일메탄, 옥토크릴렌 및 드로메트리졸 크리실록산을 포함한다.
- [0402] UV 필터의 추가적인 예는 N,N,N-트리메틸-4-(2-옥소보른-3-일리덴메틸)아닐리늄 메틸 설페이트; 호모살레이트(INN); 옥시벤존(INN); 2-페닐벤즈이미다졸-5-선포산 또는 그의 포타슘, 소듐 또는 트리에탄올아민 염; 3,3'-(1,4-페닐렌디메틸렌) 비스(7,7-디메틸-2-옥소비시클로-[2,2,1]헵트-1-일-메탄선포산) 또는 그의 염; 1-(4-터트-부틸페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로판-1,3-디온; 알파-(2-옥소보른-3-일리덴)-톨루엔-4-선포산 또는 그의 염; 2-시아노-3,3-디페닐 아크릴산, 2-에틸헥실 에스테르 (옥토크릴렌); N-[(2 및 4)-[(2-옥소보른-3-일리덴)메틸]벤질]아크릴아미드의 폴리머; 옥틸 메톡시신나메이트; 에톡실화된 에틸-4-아미노벤조에이트(PEG-25 PABA); 이소펜틸-4-메톡시신나메이트(이소아밀 p-메톡시신나메이트); 2,4,6-트리아닐리노-(p-카르보-2'-에틸헥실-1'-옥시)-1,3,5-트리아진(옥틸 트리아진); 페놀, 2-(2H-벤조트리아졸-2-일)-4-메틸-6-(2-메틸-3-(1,3,3,3-테트라메틸-1-(트리메틸실릴)옥시)-디실옥사닐)프로필 (드로메트리졸 트리실록산); 벤조산, 4,4-((6-((1,1-디메틸에틸)아미노)카르보닐)페닐)아미노)-1,3,5-트리아진-2,4-디일)디이미노비스-, 비스-(2-에틸헥실)에스테르; 3-(4'-메틸벤자일리덴)-d-1 캄페 (4-메틸벤질리덴 캄페); 3-벤질리덴 캄페(3-벤질리덴 캄페); 2-에틸헥실 살리실레이트(옥틸-살리실레이트); 에틸-2-헥실(옥틸 디메틸 PABA)의 4-디메틸-아미노-벤조에이트; 2-히드록시-4-메톡시벤조페논-5-선포산 (벤조페논-5) 또는 이의 소듐염; 2,2'-메틸렌-비스-6-(2H-벤조트리아졸-2-일)-4-(테트라메틸-부틸)-1,1,3,3-페놀; 2,2'-비스-(1,4-페닐렌)-1H-벤즈이미다졸-4,6-디선포산의 모노소듐염; (1,3,5)-트리아진-2,4-비스((4-(2-에틸헥실옥시)-2-히드록시)-페닐)-6-(4-메톡시페닐); 디메티코디에틸벤잘말로네이트(CAS No 207574-74-1); 티타늄 디옥사이드; 및 벤조산, 2-[4-(디에틸아미노)-2-히드록시벤조일], 헥실에스테르(디에틸

아미노 히드록시벤조일 헥실 벤조에이트; CAS No 302776-68-7)를 포함한다.

- [0403] UV 광선에 대항하여 피부를 보호하기 위하여 화장품에서 관례상 사용되는 무기 염료의 예는 티타늄, 징크, 철, 지르코늄, 실리콘, 망간, 알루미늄, 세륨의 옥사이드, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0404] 본 제형은 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 항산화제를 추가적으로 포함할 수 있다. 항산화제는 예를 들어, 매우 낮은 내성 투여량(예를 들어 pmol 내지 $\mu\text{mol/kg}$)으로 아미노산(예를 들어, 글리신, 히스티딘, 티로신, 트립토판) 및 그의 유도체, 펩티드, 예를 들어 이미다졸(예를 들어, 유로카닌산) 및 그의 유도체, D,L-카르노신, D-카르노신, L-카르노신 및 그의 유도체(예를 들어 안세틸), 카로테노이드, 카토틴(예를 들어 α -카로틴, β -카로틴, 리코펜) 및 그의 유도체, 클로로젠산 및 그의 유도체, 리포산 및 그의 유도체(예를 들어 디하이드로리포산), 아이로티오글루코스, 프로필티오우라실 및 다른 티올(예를 들어 티오레독신, 글루타티온, 시스테인, 시스틴, 시스타민, 및 이의 글리코실, N-아세틸, 메틸, 에틸, 프로필, 아밀, 부틸 및 라우릴, 팔미토일, 올레일, γ -리놀레일, 콜레스테릴 및 글리세릴 에스테르) 및 그의 염, 디라우릴 티오디프로피오네이트, 디스테아릴 티오디프로피오네이트, 티오디프로피온산 및 그의 유도체(에스테르, 에테르, 펩티드, 지질, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드 및 염) 및 설폭시민 화합물(예를 들어 부티오닌-설폭사민, 호모시스테인-설폭시민 부티오닌 설포, 펜타-, 헥사- 및 헵타티오닌-설폭시민), 및 더 나아가 (메탈) 킬레이트제(예를 들어, α -히드록시 지방산, 팔미트산, 피트산, 락토페린), α -히드록시산(예를 들어 시트르산, 락틱산, 말산), 휴믹산, 바일산, 바일 추출물, 빌리루빈, 빌리베르딘, EDTA, EGTA 및 그의 유도체, 비포화 지방산 및 그의 유도체(예를 들어, γ -리놀렌산, 리놀레산, 올레산), 폴산 및 그의 유도체, 비타민 C 및 유도체(예를 들어 아스코르빌 팔미테이트, Mg 아스코르빌 포스페이트, 아스코르빌 아세테이트), 토코페롤 및 유도체(예를 들어 비타민 E 아세테이트), 비타민 A 및 유도체(비타민 A 팔미테이트) 및 벤조인 레진의 코니페릴 벤조에이트, 루티산 및 그의 유도체, α -글리코실루틴, 페룰산, 푸르푸릴리텐글루시톨, 카르노신, 부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔, 노르디하이드로구아아아식산, 노르디하이드로구아아아레트산, 트리히드록시부티로페논, 유릭산 및 그의 유도체, 만노오스 및 그의 유도체, 징크 및 그의 유도체(예를 들어, ZnO, ZnSO₄), 셀레늄 및 그의 유도체(예를 들어, 셀레늄 메티오닌), 스틸벤 및 그의 유도체(예를 들어, 스틸벤 옥사이드, 트랜스-스티벤 옥사이드) 및 본 발명에 따라 적합한 것으로 언급되는 이들 활성 성분의 유도체(염, 에스테르, 에테르, 당, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 펩티드 및 지질)로부터 선택될 수 있다.
- [0405] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함한다:
- [0406] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜; 및
- [0407] (b) 0 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제.
- [0408] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함한다:
- [0409] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜; 및
- [0410] (b) 0 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충제, 보존제, 향-산화제, 윤활제, 안정화제, 용해제, 계면활성제, 차폐제, 착색제, 향미제, 감미제, 에센셜 오일 및 보습제.
- [0411] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함한다:
- [0412] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜; 및
- [0413] (b) 하나 이상의 자외선차단제 성분.
- [0414] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함한다:
- [0415] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜;
- [0416] (b) 하나 이상의 자외선차단제 성분; 및
- [0417] (c) 0 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제.
- [0418] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함한다:
- [0419] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜;

- [0420] (b) 하나 이상의 자외선차단제 성분; 및
- [0421] (c) 0 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충제, 보존제, 향-산화제, 윤활제, 안정화제, 용해제, 계면활성제, 차폐제, 착색제, 향미제, 감미제, 에센셜 오일 및 보습제.
- [0422] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함한다:
- [0423] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜;
- [0424] (b) 하나 이상의 자외선차단제 성분; 및
- [0425] (c) 물.
- [0426] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함한다:
- [0427] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜;
- [0428] (b) 하나 이상의 자외선차단제 성분;
- [0429] (c) 물; 및
- [0430] (d) 0 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제.
- [0431] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함한다:
- [0432] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜;
- [0433] (b) 하나 이상의 자외선차단제 성분;
- [0434] (c) 물; 및
- [0435] (d) 0 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제, 보조제, 충전제, 완충제, 보존제, 향-산화제, 윤활제, 안정화제, 용해제, 계면활성제, 차폐제, 착색제, 향미제, 감미제, 에센셜 오일 및 보습제.
- [0436] 겔 제형
- [0437] 일 실시양태에서, 제형은 겔 형태의 조성물이다.
- [0438] 겔은 전형적으로 겔화제(분산상)를 용매 중(연속상) 중 넣어 점성의, 겔과 유사한 생성물을 생성시켜 형성된다. 예를 들어, 물 중 2% 젤라틴은 뻣뻣한 겔(stiff gel)을 형성하는 것으로 알려져 있다. 이러한 겔은 전형적으로 용매 중에 겔화제의 용액을 냉각시켜 만들어져 겔화제가 간극에 많은 용매를 보유하는 극미의 결정형 입자 군(group)을 형성하게 함으로써 제조된다.
- [0439] 겔 제형은 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 포함한다. 일 실시양태에서, 겔 제형은 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 겔 제형의 전체 중량을 기반으로 약 0.1 중량% 내지 약 100 중량%의 농도로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 범위는 겔 제형의 전체 중량을 기반으로 약 50 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 60 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 70 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 90 중량% 내지 약 100 중량%이다.
- [0440] 겔은 추가적으로 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 증점제 또는 겔형성제를 포함할 수 있다. 적합한 겔형성제의 예는 셀룰로오스 에테르, 예를 들어 메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 또는 카르복시메틸 셀룰로오스, 및 식물성 하이드로콜로이드, 예를 들어 소듐 알지네이트, 트라가칸트, 또는 아라비아 검을 포함한다.
- [0441] 겔은 추가적으로 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 용매, 예를 들어 하나 이상의 폴리올을 포함할 수 있다. 공-용매로서 사용하기에 적합한 폴리올의 예는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 펜타에리트리톨, 1,2-프로판디올, 디메틸폴리실라놀, 모노메틸 에테르, 모노에틸 에테르, 모노부틸 에테르 및 디에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0442] 겔은 추가적으로 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 비-수성 용매를 포함할 수 있다. 적합한 비-수성 용매의 예는 저급 알킬 알콜(특히 C₁-C₆ 알콜), 피롤리돈, 및 휘발성 실리콘; 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 에톡시디글리콜, 1-메틸-2-피롤리돈, 폴리디메틸실록산, 폴리오르가노실록산 및 다른 실리콘 폴리머

를 포함한다.

- [0443] 겔은 바이러스 감염으로 인해 발생한 활성 발발 부위에 PEG 또는 PEG를 포함하는 조성물을 전달하기 위하여 특히 유용하다. 예를 들어, 겔은 사용자의 입 주위의 콜드쇼어뿐만 아니라 바이러스 감염의 증상을 나타내는 피부 발발 부위 상 및 주위에 적용될 수 있다. 게다가, 이러한 겔은 활성적 발발 전에 적용되어 궤양의 형성을 예방할 수 있다.
- [0444] 수-기반(water-based) 겔은 특정한 적용에서는 단점이 있는데, 이는 이들이 체액(예컨대, 타액) 또는 외부 수용성 유체(예컨대, 음료에 의해 가용화된 구강 약제(medication)에 의해서 자유롭게 사라지기 때문이다. 비-수(Non-water) 기반 겔은 종종 잇점이 있는데, 이는 이들이 적용 부위에 더 오래 남아 있고 이에 따라 적용 부위에서 연장된 활성을 가능하게 한다.
- [0445] 비-수 기반 겔은 특히 이들이 폐쇄 효과를 제공한다는 점에서 특히 잇점이 있다. 상기에서 지정한 바와 같이, 수-기반 겔은 증발 효과에 의해 방해받는다(즉, 물 용매는 증발하여 남아있는 성분이 용이하게 사라지는 것이 빨리 가능하도록 한다). 그러나, 비-수 기반 겔에서, 물 용매의 부재는 증발 효과를 현저하게 감소시키거나 완전히 제거한다. 상당한, 폐쇄 효과가 관찰되며, 겔의 활성 성분은 시간의 연장된 기간을 위하여 피부와 접촉하여 유지되어 겔의 유효성을 증가시킨다.
- [0446] 바람직하게는, 겔은 25℃에서 측정된 약 1 cP 내지 약 30,000 cP, 예를 들어 약 100 cP 내지 약 20,000 cP의 범위에서 점도를 가진다. 필요하거나 바람직한 바와 같이, 겔의 점도는 본원에 기술된 바와 같은 다른 성분, 예컨대 물, 증점제 등의 추가에 의해 조정될 수 있다.
- [0447] 겔은 비강 통로의 점막에 더욱 적합하며 이를 자극하지 않도록 만드는데 유용한 하나 이상의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 따라서, 일 실시양태에서, 제형은 비강 겔(nose gel)(즉, 포유동물의 코 또는 비강 통로에 사용하기에 적합한 알맞은 겔)의 형태의 조성물이다. 예를 들어, 비강 겔은 바람직하게는 비강 겔의 염도를 증가시키는데 유용한 하나 이상의 전해질을 포함한다. 비강 통로의 점막을 입욕(bathing)하는 것을 포함하는 체액은 특정한 전해질 균형을 가지며 이러한 전해질 균형을 변형시키는 것은 자극 효과를 야기할 수 있다. 따라서, 비강 겔은 바람직하게는 비강 통로 내에 점막의 본래의(natural) 전해질 균형을 유지하기에 유용한 농도로 하나 이상의 염 성분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 비강 겔 조성물은 소듐 클로라이드를 포함한다.
- [0448] 겔은 추가적으로 침투 촉진제, 습윤제, 유화제, 오일, 지방, 파라핀, 증점제, 가용화제, 산 및 염기와 같은 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다. 추가적인 성분의 예는 폴리카르보필, 폴리아크릴산, 폴리아크릴레이트, 폴리비닐피롤리돈 및 알킬 셀룰로오스(예를 들어, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 프로필 셀룰로오스 또는 부틸 셀룰로오스)를 포함한다. .
- [0449] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함하는 겔의 형태(코 스프레이, 목 스프레이)이다:
- [0450] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜;
- [0451] (b) 0 또는 하나 이상의 증점제 또는 겔형성제;
- [0452] (c) 0 또는 약간의 물;
- [0453] (d) 0 또는 하나 이상의 다른 용매(물 이외의 것);
- [0454] (e) 겔의 염도를 증가시키기 위하여 유용한 0 또는 하나 이상의 전해질;
- [0455] (f) 0 또는 하나 이상의 침투 촉진제;
- [0456] (g) 0 또는 하나 이상의 보존제;
- [0457] (h) 0 또는 하나 이상의 착색제; 및
- [0458] (i) 0 또는 하나 이상의 풍미제.
- [0459] 스프레이 제형
- [0460] 일 실시양태에서, 제형은 스프레이, 예를 들어 비강 스프레이 또는 인후(throat) 스프레이 형태의 조성물이다.
- [0461] 이런 제형은 국소 겔의 적용이 편리하지 않을 수 있거나, 그만큼 효과적이지 않을 수 있는 신체의 영역에 대한

PEG를 포함하는 조성물의 전달을 위하여 특히 유용하다. 비강 스프레이는 포유동물의 한쪽 또는 양쪽 비공으로 스프레이 처리될 수 있으며 비강 통로 내에 점막과 접촉하기에 안전한 스프레이 조성물을 지칭하는 것으로 이해된다. 인후 스프레이는 포유동물의 입으로 스프레이 처리될 수 있으며 입 및 인후의 모든 표면과 접촉하기에 안전한 스프레이 조성물을 지칭하는 것으로 이해된다. 일반적으로, 인후 스프레이는 주로 사용자의 입을 우회하는 것으로 의도되며(즉, 대다수의 스프레이는 혀, 구개, 또는 볼 표면 내부와 필수적으로 접촉하지 않음), 일반적으로 인후 영역에 적용된다.

[0462] 스프레이 제형은 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 포함한다. 일 실시양태에서, 스프레이 제형은 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 스프레이 제형의 전체 중량기준 약 0.1 중량% 내지 약 100 중량%의 농도로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 범위는 약 50 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 60 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 70 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 90 중량% 내지 약 100 중량%이다.

[0463] 특정한 실시양태에서, 스프레이 제형은 추가로 하나 이상의 폴리올을 포함한다. 글리세롤과 같은 폴리올은 그들의 물-마이딩 효과의 관점에서 특히 유용하다. 본원에 기술된 바와 같이, 용어 "폴리올"은 둘 이상의 히드록실기를 함유하는 임의의 유기 화합물을 지칭하는 것으로 의도되며, 예를 들어 유기 반응을 위하여 이용가능한 히드록실 작용기를 갖는 폴리머 및 모노머를 포함한다. 적합한 폴리올의 예는 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 펜타에리트리톨, 1,2-프로판디올, 디메틸폴리실라놀, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르 및 디에틸렌 글리콜을 포함한다. 하나 이상의 폴리올은 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량%, 약 1 중량% 내지 약 30 중량%, 약 5 중량% 내지 약 30 중량%, 또는 약 5 중량% 내지 약 20 중량%의 범위의 농도로 스프레이 제형 중에 포함될 수 있다.

[0464] 스프레이 제형은 바람직하게는 적어도 하나의 수용성 용매를 포함하는 수-기반 제형이다. 일 실시양태에서, 스프레이 제형은 주요 용매로서 물을 포함한다. 그러나, 다른 용매(예컨대, 알코올)도 사용될 수 있다.

[0465] 스프레이 제형은 추가적으로 다른 성분, 예를 들어 비강 또는 인후 적용으로 처리될 수 있는 제형을 제조하는데 유용한 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 스프레이 제형은 보존제, 착색제, 침투 촉진제, 풍미제 등을 포함할 수 있다. 스프레이 제형은 담체, 산, 염기 등과 같은 추가적인 성분을 포함할 수 있다.

[0466] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함하는 스프레이(예컨대, 비강 스프레이, 인후 스프레이)의 형태이다:

- [0467] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜;
- [0468] (b) 0 또는 하나 이상의 다른 폴리올(폴리에틸렌 글리콜 이외의 것);
- [0469] (c) 0 또는 약간의 물;
- [0470] (d) 0 또는 하나 이상의 다른 용매(물 이외의 것)(예컨대, 알코올);
- [0471] (e) 0 또는 하나 이상의 보존제;
- [0472] (f) 0 또는 하나 이상의 착색제;
- [0473] (g) 0 또는 하나 이상의 침투 촉진제; 및
- [0474] (g) 0 또는 하나 이상의 풍미제.

[0475] 밤 제형

[0476] 일 실시양태에서, 제형은 밤(balm), 예를 들어 포유동물의 입술 상 또는 주위에 사용하는데 적합한 밤 형태의 조성물(예컨대, 립밤)이다.

[0477] 일 실시양태에서, 밤은 스틱 형태(예컨대, 립스틱)로 제공된다.

[0478] 밤은 예를 들어 립스틱 또는 립 글로스와 같은 화장품일 수 있다. 밤은 색이 입혀질 수 있거나(예컨대, 컬러 립스틱) 본질적으로 무색일 수 있다. 밤은 향기 또는 풍미제를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

[0479] 밤 제형은 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 포함한다. 일 실시양태에서, 밤 제형은 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 밤의 제형의 전체 중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량%의 농도로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 범위는 밤 제형의 전체 중량을 기준으로 약 50 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 60 중량% 내지 약 90 중량%, 또는 약 70 중량% 내지 약 90 중량%이다.

- [0480] 밤 제형은 일반적으로 대부분의 밤을 포함하는 하나 이상의 염기(base) 형성(forming) 성분을 포함한다. 예를 들어, 고체 스틱은 염기 형성 성분으로서 천연 또는 합성 왁스, 지방성 알코올, 또는 지방산 에스테르를 포함할 수 있다. 밤에 사용하기에 적합한 염기의 구체적인 예는 액체유(예컨대, 파라핀 오일, 피마자유, 세토세아틸 알코올, 및 이소프로필 미리스테이트), 반고체 구성성분(예컨대, 바셀린 및 라놀린), 고체 구성성분(예컨대, 비즈 왁스, 세레신 및 미정질 왁스 및 오조케라이트), 및 고-융해 왁스(예컨대, 카르나우바 왁스 및 칸데릴라 왁스)이다. 모든 전술한 염기 형성 성분은 "왁스성 성분(waxy components)"이라는 표현에 의해 하나의 그룹으로서 기술될 수 있다. 따라서, 밤과 관련하여 사용된 바와 같이, 왁스성 성분은 왁스와 같이 대부분의 밤을 형성하기 위하여 사용될 수 있는 임의의 언급된 재료이며, 왁스와 같이, 일반적으로 대기 온도에서 고체 또는 반-고체이나 적어도 평균 인간 체온에 근접하는 온도(즉, 약 37℃)에서 연화된다.
- [0481] 바람직한 실시양태에서, 밤은 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 자외선차단제 성분, 예를 들어 본원에 기술된 바와 같은 적어도 하나의 UVA 필터 물질 및/또는 적어도 하나의 UVB 필터 물질 및/또는 적어도 하나의 무기 염료를 추가로 포함한다.
- [0482] 밤 중에 포함될 수 있는 다른 성분의 예는 염료 및 다른 착색제, 풍미제, 에센셜 오일, 보습제, 보존제 및 다른 유용할 수 있는 임의의 화장품적으로 안전한 성분을 포함한다.
- [0483] 일 실시양태에서, 제형은 하기를 포함하는 밤의 형태(예컨대, 립밤, 립스틱, 립 글로스)이다:
- [0484] (a) 본원에 기술된 바와 같은 폴리에틸렌 글리콜;
- [0485] (b) 0 또는 하나 이상의 염기 형성 성분;
- [0486] (c) 0 또는 하나 이상의 자외선차단제 성분;
- [0487] (d) 0 또는 하나 이상의 착색제;
- [0488] (e) 0 또는 하나 이상의 풍미제;
- [0489] (e) 0 또는 하나 이상의 에센셜 오일;
- [0490] (f) 0 또는 하나 이상의 보습제; 및
- [0491] (f) 0 또는 하나 이상의 보존제.
- [0492] 에멀전 제형
- [0493] 일 실시양태에서, 제형은 에멀전 형태의 조성물이다.
- [0494] 이러한 제형은 본래 친유성(즉, 지방-기반) 또는 친수성(즉, 수-기반)일 수 있으며 다양한 특정한 형태(예컨대, 에멀전-기반 크림, 로션 등)를 취할 수 있다. 친유성 및 친수성 제형을 제조하는데 사용되는 에멀전은 수-중-유(O/W) 에멀전, 유-중-수(W/O) 에멀전, 수-중-유-중-수(water-in-oil-in-water)(W/O/W) 에멀전, 유-중-수-중-유(oil-in-water-in-oil)(O/W/O) 에멀전, 지방분산물(lipodispersion), 및 수분산물(hydrodispersion)을 포함한다. 에멀전은 이런 유형의 제형을 위하여 전형적으로 사용되는 바와 같은, 예를 들어, 지방, 오일, 왁스 또는 다른 지방체(fat body)뿐만 아니라 물 및 하나 이상의 유화제를 함유할 수 있다.
- [0495] 에멀전의 오일상은 예를 들어, 미네랄 오일 및 미네랄 왁스; 오일, 예를 들어 카프르산, 카프릴산의 트리글리세라이드 또는 피마자유; 지방, 왁스, 및 다른 천연 및 합성 지방체, 바람직하게는 저 탄소 수의 알코올, 예컨대 이소프로판올, 프로필렌 글리콜 또는 글리세롤과 지방산의 에스테르, 또는 저 탄소 수의 알카노 산 또는 지방산과 지방성 알코올의 에스테르; 알킬 벤조에이트; 실리콘 오일, 예를 들어 디메틸폴리실록산, 디에틸폴리실록산, 디페닐폴리실록산 및 그의 혼합 형태로부터 선택된 것일 수 있다. 에멀전의 오일상은 예를 들어, 3 내지 30개 탄소 원자 사슬 길이를 갖는 포화 및/또는 비포화, 분지 및/또는 비분지 알칸카르복실산과, 3 내지 30개 탄소 원자 사슬 길이를 갖는 포화 및/또는 비포화, 분지 및/또는 비분지 알코올의 에스테르; 방향족 카르복실산과, 3 내지 30개 탄소 원자 사슬 길이를 갖는 포화 및/또는 비포화, 분지 및/또는 비분지 알코올의 에스테르로부터 선택된 것일 수 있다. 이런 에스테르 오일은 예를 들어, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 스테아레이트, 이소프로필 올리에이트, n-부틸 스테아레이트, n-헥실라우레이트, n-데실 올리에이트, 이소옥틸 스테아레이트, 이소노닐 스테아레이트, 이소노닐 이소노노나에이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 2-에틸헥실라우레이트, 2-헥실데실 스테아레이트, 2-옥틸도데실 팔미테이트, 올레일 올리에이트, 올레일 에루케이트, 에루

실 올리에이트, 에루실 에루케이트, 및 이러한 에스테르의 합성적, 반합성적 및 천연 혼합물, 예컨대 호호바 오일로부터 선택된 것일 수 있다. 추가로, 오일상은 예를 들어, 분지 및 비분지 탄화수소 및 탄화수소 왁스, 실리콘 오일, 디알킬 에테르, 포화 또는 비포화, 분지화 또는 비분지화 알코올 그룹, 및 지방산 트리글리세라이드 즉, 8 내지 24개, 특히 12-18개의 탄소 원자의 사슬 길이를 갖는 포화 및/또는 비포화, 분지 및/또는 비분지 알칸카르복실산의 트리글리세롤 에스테르로부터 선택된 것일 수 있다. 지방산 트리글리세라이드는 예를 들어 합성적, 반합성적 및 천연 오일의 그룹, 예컨대 올리브 오일, 해바라기 오일, 대두유, 땅콩유, 유채씨유, 아몬드유, 팜유, 코코넛유, 팜핵유 등으로부터 선택될 수 있다.

[0496] 이런 오일 및 왁스 성분의 임의의 혼합물도 사용될 수 있다. 예를 들어, 오일상의 유일한 지질 성분으로서, 왁스, 예를 들어 세틸 팔미테이트를 사용하는 것이 또한 유리할 수 있다. 실리콘 오일 또는 오일들 이외에 오일상 성분을 포함하는 것이 바람직하다고 할지라도, 오일상은 또한 시클릭 또는 직선형 실리콘 오일 함량을 가질 수 있거나 전적으로 이러한 오일로 구성될 수 있다.

[0497] 수성상은 예를 들어, 저 탄소 수의 알코올, 디올 또는 폴리올, 및 그의 에테르, 바람직하게는 에탄올, 이소프로판올, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 모노에틸 또는 모노부틸 에테르, 프로필렌 글리콜 모노메틸, 모노에틸 또는 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 및 유사 생성물, 및 또한 저 탄소 수의 알코올, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 1,2-프로판디올, 글리세롤을 포함할 수 있다. 추가로, 수성상은 예를 들어 실리콘 디옥사이드, 알루미늄 실리케이트, 폴리스카라이드 및 그의 유도체, 예컨대, 히아루론산, 잔탄검, 히드록시프로필메틸셀룰로오스로부터 선택된 하나 이상의 증점제, 바람직하게는 폴리아크릴레이트의 그룹, 바람직하게는 소위 카보폴의 그룹으로부터의 폴리아크릴레이트로부터 선택된 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0498] 에멀전 제형은 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 포함한다. 일 실시양태에서, 에멀전 제형은 본원에 기술된 바와 같은 PEG를 에멀전 제형의 전체 중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 약 100 중량%의 농도로 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 범위는 에멀전 제형의 전체 중량을 기준으로 약 50 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 60 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 70 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 100 중량%, 또는 약 90 중량% 내지 약 100 중량%이다.

[0499] 에멀전, 수분산물 또는 지방분산물을 사용하여 제조된 크림, 로션 등은 다양한 추가 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 자외선차단제 성분, 및/또는 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 항산화제, 뿐만아니라 보존제, 가용화제, 향수, 조절제 및/또는 보습제를 추가로 포함할 수 있다.

[0500] 조합

[0501] 명료성을 위하여, 개별적인 실시양태의 문맥에서 기술된 본 발명의 특정한 특징이 단일 실시양태에서 조합하여 또한 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 역으로, 간결성을 위하여 단일 실시양태의 문맥에서 기술된 본 발명의 다양한 특징은 개별적으로 또는 임의의 적합한 서브-조합으로 또한 제공될 수 있다. 실시양태의 모든 조합은 구체적으로 본 발명에 의하여 포괄되며 단지 각각 및 모든 조합이 개별적이고 명시적으로 개시된 것처럼 본원에 개시된다. 또한, 모든 하위-조합은 또한 구체적으로 본 발명에 의해 포괄되며 단지 각각 및 모든 이러한 하위-조합이 개별적이고 명시적으로 본원에 개시된 것처럼 본원에 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0502] 도 1은 본원에 기술된 조사의 환자에서 구순포진의 발생(재발)의 수의 감소를 도시하는 바 그래프이다. 환자의 %와 환자의 누적 %는 모두 발생(재발)의 수의 감소가 각각 100%, 90%+, 80%+, 70%+ 및 60%+인 것으로 기록된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0503] 실시예

[0504] 본원에 기술된 조사는 연고를 사용한 국소 치료로 반복성 구순포진을 치료하기 위한 단일 센터(centre) I/II 상, 위약 제어의, 무작위, 이중-맹검 조사(double-blind study)의 일부이었다.

- [0505] 조사 목표
- [0506] 일차적인 목적은 예방적 및 급성 치료의 6달 동안의 구순포진 재발의 수를 측정하는 것이었다.
- [0507]
- [0508] 평가
- [0509] 재발은 홍반, 구진, 소수포, 궤양, 미란, 부종 등과 같은 반복성 구순포진 징후 및 증상으로서 정의하였다.
- [0510] 최대 병변 영역을 병변의 길이 및 너비를 측정함으로써 평가하였다. 이들 데이터를 곱한 결과가 면적(mm^2)이다.
- [0511] 구순포진 재발 에피소드(episode)의 지속기간은 콜드쇼어의 제1 전구증상 징후(긴장의 느낌, 피부의 과민반응, 아린감, 작열감 및 소양감)로부터 완전한 치유까지의 날짜를 계수하여 평가하였다. 치유는 딱지의 소실(잔존하는 홍반이 존재할 있음) 및/또는 모든 증상의 중지로서 정의하였다. 마지막 남아있는 현상(effect)(정상 피부 또는 모든 증상의 중지 중 어느 하나)을 기록하였고 병변 지속기간의 종점(endpoint)으로서 사용하였다.
- [0512] 헤르페스 재발 에피소드 동안의 통증/불편감의 정도는 100 mm 시각 통증 등급(visual analogue scale)(VAS)에 의해 평가하였다. 환자는 하루 동안 경험한 그들의 통증 수준을 VAS 상에 매일 표시하였다. 환자는 전체 재발 치료 동안(14일)에 그들의 통증 수준을 기록하였다.
- [0513] 환자 선별
- [0514] 총 20명의 환자를 모집하였다. 반복성 구순포진의 병력(반복의 최대 수에 제한없이, 전년도에 적어도 8회의 반복)을 가진 남성 및 여성 성인 환자를 조사를 위하여 모집하였다.
- [0515] 환자들은 하기의 통합 기준을 충족하는 경우 조사에 등록시켰다:
- [0516] (1) 18 내지 50세의 연령;
- [0517] (2) 입술 상 또는 입 주위 영역(입술 경계로부터 $< 1\text{cm}$)에 병변을 가진 구순포진의 병력;
- [0518] (3) 조사에 등록하기 전에 전년도 동안 구순포진의 적어도 8회의 반복;
- [0519] (4) 조사에 참여하기 위한 능력 및 의지; 및
- [0520] (5) 자발적으로 서면 사전 동의서(written informed consent)를 제출함.
- [0521] 임의의 하나의 하기의 기준을 충족시키는 환자는 조사에서 제외시켰다:
- [0522] (1) 신뢰할만한 의학적으로 용인된 피임방법(예컨대, 외과적, 자궁내 피임기구, 피임약, 이중 베리어(double barrier), 임플란트 또는 주사제와 같은 호르몬 전달 시스템, 콘돔 또는 다이어프램(diaphragm)(각각 피임 크림, 폼(foam) 등과 조합함))을 사용하지 않고 있는 임신할 잠재성이 있는 여성;
- [0523] (2) 임신하거나 모유 수유중인 여성, 또는 시험기간에 임신을 계획하고 있는 여성;
- [0524] (3) 방사선요법, 화학요법, 면역조절 약물, 또는 HIV에 의한 면역 억제 병력;
- [0525] (4) 본 조사 개시 이전 30일 이내에 다른 임상 조사 참여;
- [0526] (5) 시험의 평가 또는 시행에 영향을 미칠 수 있는, 간염, 신장 또는 간 기능장애, 심혈관 질환, 위장 질환, 약성 종양(들), 또는 정신적 장애 등과 같은 임의의 중증 질환 병력;
- [0527] (6) 본 조사의 개시 전 30일 이내에 항바이러스제 또는 다른 금지된 병용 약제의 섭취 또는 적용, 또는 시험 동안에 이러한 약물을 취할 의도;
- [0528] (7) 조사의 과정 동안 항-염증 약제 및 스테로이드의 사용;
- [0529] (8) 포진상 습진 또는 포진상 습진을 만들 수 있는 다른 피부 질환의 임의의 이력;

- [0530] (9) 임의의 비정상 입주위 피부 상태;
- [0531] (10) PEG에 대하여 알려졌거나 의심되는 알레르기 또는 이상반응;
- [0532] (11) 조사 프로토콜을 따르기에 무능함;
- [0533] (12) 조사 등록 전에 이전 12개월 내에 알코올 및/또는 약물 남용의 병력.
- [0534] 조사 설계
- [0535] 본 조사에서 사용된 연고의 화학 성분은 환자에게 알리지 않았다; 구체적으로 그 연고가 PEG, 또는 임의의 다른 성분이거나, 이를 함유함을 환자에게 알리지 않았다.
- [0536] PEG 연고의 제1 적용은 제2 방문시 조사 장소(study site)에서 수행하였다. 제1 적용 후에, 환자를 30분 동안 관찰하여 그/그녀의 안전과 건강(well-being)을 확인하였다. 환자가 제2 방문에서 반복성 구순포진의 급성 재발을 보인다면, PEG 연고를 전체 입술 상에 걸쳐 14일 동안 하루에 5회(급성 투여량) 투여하였다. 매번 약 1.5 cm의 연고를 윗 입술 상에 도포하고 아랫 입술 상에 1.5 cm 도포하였다(양쪽 합쳐서 약 0.2 g). 이들 14일 후에, PEG 연고를 전체 입술에 걸쳐 6달 동안(14일 간의 급성 치료가 이들 6달 중에 포함됨) 1일 2회 도포하였다(예방적 투여량). 제 2 방문에서 재발이 없는 경우(구순포진의 긴장의 느낌, 피부의 과민반응, 아린감, 작열감 및 소양감과 같은 가시적인 징후 또는 증상이 없음), PEG 연고를 입술 전체에 걸쳐 6개월 동안 1일 2회 도포하였다.
- [0537] 각각의 환자는 그/그녀 스스로 집에서 모든 추가적인 적용을 가하였다. 제1 적용 후 48시간 이내에, 검사자들은 전화로 환자와 연락하여 투여 경험, 편안함, 불편감, 이상 반응 및 일반적인 건강에 대하여 확인하였다. 전체 조사 동안에 순응도 및 임의의 헤르페스 증상을 체크하기 위하여, 환자에게 일지에 모든 적용 및 임의의 증상(자극의 느낌, 피부의 과민반응, 아린감, 작열감 및 소양감)을 기록(수행된 적용에 대하여 X(cross)를 기재)하도록 요구하였다. 또한, 환자에게 시각 통증 등급(VAS)을 작성하도록 요구하여 급성 헤르페스 재발 에피소드의 각각의 날의 마지막에 통증 수준을 기록하도록 하였다.
- [0538] 모든 재발은 제1 증상(긴장의 느낌, 피부의 과민반응, 아린감, 작열감 및 소양증과 같은 전구 증상)이 나타나자마자 1일 5회 PEG 연고로 14일 동안 치료하였다.
- [0539] 급성기(재발) 동안에, 환자에게 1일째(제1 증상 후 24시간 이내), 5일째, 10일째 및 14일째에 방문을 위해 조사 장소로 방문하도록 요구하였다. 15일째에, 다음 재발까지 또는 조사의 마지막까지(6달) 예방 기간을 일일 두가지 적용을 사용해 다시 시작하였다. 예방 기간 동안에, 환자에게 시험을 통제하고(control examination) 조사 약제를 받기 위하여 매 60일 마다 조사 장소를 방문하도록 요구하였다.
- [0540] 스크리닝 방문(제1 방문). 관심 있는 환자를 조사 장소로 초대하여, 의학교육 면담에서 조사에 대하여 상세히 논의하고, 모든 조사 상세설명이 포함된 정보 자료를 환자에게 제공하였다. 조사 장소에서 사전 동의서에 사인하면, 검사자들은 환자에게 지난해에 그들이 겪은 포진 재발의 수를 질문하였다. 적절한 환자를 조사에 등록시키고 연속적으로 환자 번호를 부여하였다.
- [0541] 의학적 검사 및 제1 적용(제2 방문). 등록한 환자를 신체 검사하고 검사자들은 하기의 데이터를 수집하고 기록하고 하기 검사를 수행하였다: (1) 특히, 반복성 구순포진 뿐만 아니라 특히, PEG에 대한 알레르기를 포함하는 병력; (2) 피부(특히, 입주위 영역), 귀, 코, 인후, 목 및 갑상선, 심폐계, 림프절, 신경계, 및 근육 골격계를 포함하고, 바이탈 사인(혈압, 심박수)을 포함하는 완전한 신체 검사; (3) 임신할 잠재성이 있는 여성에게는, 소변 임신 검사를 수행함; 조사를 진행하기 위하여 음성 결과가 필요함.
- [0542] PEG 연고의 제1 투여량은 (검사자의 감독하에) 조사 장소에서 환자에 의해 투여되고, 이곳에서 환자를 그들의 안전과 건강을 확인하기 위하여 적어도 30분 동안 관찰하였다. 이상 반응이 발생하지 않은 경우, 환자를 해산시키고 최종적으로 재발이 발생할 때까지, 적절히 집에서 모든 추가적인 투여량을 도포하도록 요구하였다. 이 경우에, 환자가 긴장의 느낌, 피부의 과민반응, 아린감, 작열감 및 소양증과 같은 임의의 전구 징후를 느끼자마자, 24시간 이내에 조사 장소로 돌아오도록 환자에게 요구하였다.
- [0543] 환자에게 환자용 일지를 제공하고 전체 조사 기간 동안에 상기 일지를 작성하는 방법을 교육하였다. 환자용 일지는 PEG 연고의 모든 적용뿐만 아니라, 구순포진과 관련된 임의의 증상(예컨대, 홍반, 소수포, 구진 등과 같은 가시적 징후, 및 또한 아린감, 작열감, 소양감 등과 같은 느낌), 및 건강상의 임의의 다른 변화(이상반응)의 기록을 포함하게하였다. 환자에게 일지에 각각의 박스에 표시하도록 요구하였고, 적용 가능한 대로, 입술의 통증/

불편함, 및 이상반응에 대하여 메모를 남기도록 요구하였다. 구순포진 재발 기간 동안에, 환자에게 그들의 일지에 매일 100 mm 시각 통증 등급(VAS)에 대한 통증/불편함의 수준을 표시하도록 요구하였다.

[0544] 전화 통화(제1 적용 후 48시간 이내). PEG 연고의 제1 적용 후 48시간 이내에, 검사자들은 환자와 전화 연락하여 약물 투여 경험, 편안함, 불편함, 이상반응 및 일반적인 건강에 대하여 확인하였다.

[0545] 2개월 연락 또는 통제 방문(제 3, 4, 및 5 방문). 제2 방문 이후에 60 ± 5 일(제3 방문), 120 ± 5 일(제4 방문), 180 ± 5 일(제5 방문)째에 수행한, 각각의 연락/통제 방문에서, 검사자들은 환자의 입술에 어떠한 종류의 이상증에 대하여 검사하였고, 연고 적용 및 순응도와 관련된 그/그녀의 경험, 및 지난 방문 이후 임의의 이상반응의 발생에 대하여 환자에게 질문하였다.

[0546] 환자는 또한 그들의 일지를 가져오고 검사자들이 순응도 및 임의의 다른 항목에 대하여 체크하였다. 환자가 가벼운 병으로 인하여, 조사 장소에 방문할 수 없는 경우, 방문은 전화 통화로 예외적으로 대체하였다.

[0547] 계획된 방문시 급성 재발이 있는 경우에는, 절차는 1a 방문에서 기술된 바와 동일하였다.

[0548] 제5 방문은 최종 검사 방문(조사의 마지막)이었다. 통제 방문을 위하여 기술된 검사 이외에, 최종 검사는 또한 피부(특히, 입 주위 영역), 귀, 코, 인후, 목 및 갑상선, 심폐계, 림프절, 신경계, 및 근육 골격계를 포함하고, 바이탈 사인(혈압, 심박수)을 포함하는 완전한 신체 검사를 포함하였다.

[0549] 추가 방문. 구순포진 재발의 경우, 환자들이 그들의 입술에 임의의 전구 징후 및 증상을 자각하자마자 환자에게 조사 장소로 방문하도록 요구하였다. 재발의 급성기 동안에, 환자는 제1 징후 및 증상의 개시 후에, 1, 5, 10 및 14일째(± 24 시간)에 조사 장소로 방문하였고, 환자에게 일지에 그들의 기록을 지속하도록 요구하였다.

[0550] 제1a 방문(24시간 이내에, 급성기의 1일째). 환자가 구순포진의 제1 증상(긴장의 느낌, 피부의 과민반응, 아린감, 작열감 및 소양증)을 자각하자마자, 환자에게 검사자에게 전화하여 24시간 이내에 조사 장소로 방문하는 것을 계획하도록 하였다. 방문 동안에, 검사자들은 검사를 수행하였는데, 이는 하기를 포함하였다: 병변의 위치의 기록, 병변의 측정, 병변의 상태의 판단(홍반, 구진, 소수포, 궤양화된, 침식된, 경화성 딱지화된, 건조 박리화, 잔존하는 부종, 치유된, 및 통증관련). 또한 순응도에 대한 데이터를 평가하고 체크 하는 검사자들에게 주기 위하여 환자들에게 그들의 일지를 가져오도록 요구하였다. 검사자들은 또한 PEG 연고를 도포하는 것에 대한 환자의 경험 및 발생할 수 있었던 임의의 문제점에 대하여 질문하였다.

[0551] 다른 재발의 경우에, 환자에게 상기한 바와 같이, 반복성 구순포진의 제1 증상(긴장의 느낌, 피부의 과민반응, 아린감, 작열감 및 소양증)의 24시간 이내에 조사 장소로 방문하도록 요구하였다. 임의의 부작용이 발생하는 경우, 환자에게 검사를 위하여 조사 장소로 가능한 빨리 방문하도록 요구하였다.

[0552] 제2a 방문(급성기의 5일째, ± 1 일). 동일한 절차를 제1a 방문에 기술된 바와 같이 따랐다.

[0553] 제3a 방문(급성기의 10일째, ± 1 일). 동일한 절차를 제1a 방문에 기술된 바와 같이 따랐다.

[0554] 제4a 방문(급성기의 14일째, ± 1 일). 이는 급성기 동안에 마지막 방문이었다. 검사자는 병변이 쇠퇴하고 따라서 재발이 종료된 것을 확인하였다. 재발이 14일 보다 일찍 종료된 경우에도, PEG 연고를 14일이 종료될 때까지 1일 5회 여전히 투여하였다. 이렇게 한 이유는 잠재적으로 계속 진행중인 무증상적 바이러스 복제때문이다. 그러므로, 환자에게 14일이 종료할 때까지 PEG 연고의 적용을 계속하도록 알렸다. 재발이 14일 이내에 종료되지 않았다고 하더라도, PEG 연고 치료를 다음 재발 또는 조사의 끝까지 1일 2회로 변경하였다.

[0555] PEG 연고

[0556] 본 조사에 사용된 PEG 연고는 85 wt% PEG 400(INCI 명칭 PEG-8) 및 15 wt% PEG 8000(INCI 명칭 PEG-180)이었으며, 우수의약품제조관리(GMP) 기준에 따라 제조하였다.

[0557] PEG의 품질은 각각 마크로골 400(Macrogol 400) 및 마크로골 8000에 대한 유럽 약전 논문(European Pharmacopeia monograph)에 제공된 표준으로 확인하였다(예컨대, "Marcogols" Monograph, European Pharmacopoeia 5.0, 01/2005:1444, pp. 1950-1951 참조). 마크로골 400 및 마크로골 8000에 대한 전형적 설명은 하기 표에 요약한다.

표 3		
특성	PEG 400 (마크로폴 400)	PEG 8000 (마크로폴 8000)
외형	투명한, 점성의 무색 또는 거의 무색의 흡습성 액체	왁스 또는 파라핀-유사 외형을 가진 흰색 또는 거의 흰색 고체
용해도	물과 혼화성이며, 아세톤, 알코올 및 메틸렌 클로라이드 중 높은 용해성, 실질적으로 지방유 및 미네랄 오일 중 불용성	물 및 메틸렌 클로라이드 중 높은 용해성, 실질적으로 알코올 및 지방유 및 미네랄 오일 중 불용성
98.9℃에서 운동학적 점성(mm ² /s)	94-116	240-472
20℃에서 동적 점성도 (mPa*s)	105-130	260-510 *
밀도(g/mL)	1.120	1.080 *
히트록실 값	264-300	12-16
Pb와 같은 중금속(ppm)	≤ 20	≤ 20
물(질량 %)	≤ 2	≤ 1
포름알데히드(ppm)	≤ 30	≤ 30
황화된 에쉬 (질량 %)	≤ 0.2	≤ 0.2
에틸렌 옥사이드(ppm)	≤ 1	≤ 1
디옥산(ppm)	≤ 10	≤ 10
에틸렌글리콜 및 디에틸렌 글리콜 (질량당 %)	≤ 0.4	≤ 0.4
산성 또는 염기성 (mL 0.1 N NaOH)	≤ 0.1	≤ 0.1

[0558]

[0559]

(*) 50 % 질량/용액 질량(mass solution)

[0560]

PEG 400의 중량 평균 분자량은 400의 액면 값의 적어도 95.0% 및 최대 105.0% 이었다.

[0561]

PEG 8000의 중량 평균 분자량은 8000의 액면 값의 적어도 87.5% 및 최대 112.5% 이었다.

[0562]

환자에게 본 조사의 연고에 무엇이 함유되었는지 알리지 않았다.

[0563]

국소 투여

[0564]

환자를 PEG 연고로 치료하였으며, 이때 입술 상(윗 입술 상에 1.5 cm의 연고 및 아랫 입술 상에 1.5 cm)으로 직접적으로 도포하여 입술이 연고로 완전히 덮히게 하였다. (구순포진과 관련되지 않은) 손상, 병변 또는 다른 이상이 입술 상 또는 피부 상(입술의 경계로부터 < 1 cm)에 존재하지 않는 것이 중요하였다.

[0565]

제1 적용은 검사자의 감독하에, 조사 장소에서 환자가 투여하였다. 예방 기간에, 약물은 환자가 환자의 집에서 1일 2회 도포하였다. 급성기에, 약물은 환자가 환자의 집에서 1일 5회 도포하였다.

[0566]

병용 약제

[0567] 하기의 약제는 조사 동안 및 조사 시작 전 30일 이내에 금지하였다: 면역조절 약물; 세포증식억제제; 임의의 종류의 항바이러스제; Compeed™ 콜드소어 패치; 항-염증성 약제; 스테로이드; 입술 화장품(예컨대, 립스틱, 입술-자외선차단제, 립-발삼 등). 개체의 건강에 필요한 모든 다른 약제는 허용하였으나, 검사자가 사건 보고 형식에 정확히 기록하였다.

[0568] 평가

[0569] 재발의 수의 결정. 각각의 개개의 환자에 대하여, 6개월의 예방적 PEG 치료 동안 발생하는 임의의 헤르페스 재발을 기록하였다.

[0570] 최대 병변 면적의 결정. 병변 부위는 생성물의 길이 및 너비의 결과물로서 정의하였다. 이를 측정하기 위하여, 캘리퍼 자(calliper rule) 또는 소형 저울을 사용하였다. 결과는 관찰 단계에 따라 mm²로 기록하였다. 최대 병변 면적은 헤르페스 재발 에피소드 동안에, 매번의 추가 방문시 측정하였다.

[0571] 지속기간의 결정. 에피소드의 지속기간을 결정하기 위하여, 콜드소어의 제1 전구증상 징후(긴장의 느낌, 피부의 과민반응, 아린감, 작열감 및 소양감)로부터 치유 완료시까지의 날짜를 세었다. 치유는 딱지의 소실(잔여 홍반은 존재할 수 있음) 및/또는 모든 증상의 정지로서 정의하였다. 마지막 남아있는 현상(정상 피부 또는 모든 증상의 중지 중 하나)을 기록하였고 병변 지속기간의 종점(endpoint)으로서 사용하였다.

[0572] 통증/불편감의 정도의 결정. 재발 동안에 통증의 정도를 결정하기 위하여, 100 mm 시각 통증 등급(VAS)을 사용하였다(여기서 0은 통증이 전혀 없음을 나타내고 10은 참을 수 없는 통증을 나타냄). 전체 재발 시간 동안에(14일) 환자는 (오로지 그들의 콜드소어와 관련된) 지난 24시간 내에 그들이 경험한 통증의 수준을 매일 마지막에 VAS에 표시하였다. VAS는 일지와 함께 각 환자에게 배분하였고; 각각의 "추가적인 방문"에서 조사 장소로 완성된 일지를 가져오도록 하여, 그곳에서 검사자들이 평가하였다.

[0573] 증상의 더욱 정확한 기술(description)을 위하여(그리고 중증도의 결정을 위하여), 환자에게 하기 표에서 도식한 바와 같이 그들의 느낌(전구증상적 징후)을 기록하도록 또한 요구하였다.

표 4					
환자의 증상 등급					
긴장	과민반응	아린감	작열감	소양감	점수
없음	없음	없음	없음	없음	0
경미한 느낌	경미한 느낌	경미한 느낌	경미한 느낌	경미한 느낌	1
뚜렷한 느낌	뚜렷한 느낌	뚜렷한 느낌	뚜렷한 느낌	뚜렷한 느낌	2
중증의 느낌	중증의 느낌	중증의 느낌	중증의 느낌	중증의 느낌	3

[0574]

[0575] 이상반응

[0576] 환자의 건강을 중립적 질문("어떠십니까?(How are you?)")으로서 알아내었다. 검사자들은 조사의 과정 동안에 발생하는 모든 이상반응을 보고하는데 책임이 있었다. 이상반응의 강도는 경미(거의 눈에 띄지 않는, 건강의 대수롭지 않은 해침), 중간(뚜렷한 불편감이 표시됨, 그러나 즉각적인 구호조치 없이 견딜만함) 또는 중증(압도적인 불편감, 즉각적인 구호조치를 필요로 함)으로서 평가하였다.

[0577] 이상반응(AE)은 환자에서 또는 PEG 연고를 투여받는 임상적 시험 개체에서 임의의 뜻밖의 의학적 발생으로서 정의하였으며, 이는 필수적으로 이 치료와 인과 관계를 갖지는 않는다. 그러므로 이상반응은 PEG 연고와 관련이 있거나 없거나, 임의의 좋지 않은 및 의도되지 않은 징후(비정상적인 실험실 발견 포함), 증상, 또는 일시적으

로 PEG 연고 사용과 연관된 질환일 수 있었다.

- [0578] 심각한 이상반응(SAE)은 임의의 투여량에서 사망을 초래하였거나; 목숨을 위협하였거나; 입원 또는 현재의 입원의 연장을 필요로 하였거나; 지속적이거나 현저한 장애/무능력을 초래하였거나; 선천적 비정상/선천적 장애(이는 PEG 연고를 투여받는 개체 또는 개체의 자손에서 선천적 비정상을 지칭함)가 있거나; 임의의 중요한 의학적 사건 및 상기의 것들을 포함하지는 않지만, 개체를 위협할 수 있거나 상기 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위하여 중재가 요구될 수 있는 임의의 사건이 있는, 임의의 뜻밖의 의학적 발생으로서 정의하였다.
- [0579] 즉각적으로 목숨을 위협하거나 사망 또는 입원을 초래하는 것은 아니지만 개체를 위협하거나 상기 열거된 결과 중 하나를 예방하기 위하여 중재가 요구될 수 있는 임의의 다른 의학적으로 중요한 상태(즉, 의학적 및 과학적 판단을 기반으로)는 또한 일반적으로 심각한 것으로 고려되었다. 이들은 예를 들어 하기를 포함한다: 알레르기성 기관지경련을 위한 가정에서의 집중 치료; 특정한 실험실 이상성(예컨대, 혈액 이혼화증); 입원을 초래하지 않는 경련; 약물 의존 또는 약물 남용의 발달.
- [0580] 임신 그 자체로는 이상반응으로서 분류하지 않았다. 그러나, 임신과 관련된 이상반응은 임의의 다른 이상반응과 같이 보고하였다. 임신은 믿을만한 실험실 시험에 의해 확인하였다. 임신한 개체는 임상조사으로부터 즉시 제외시켰다.
- [0581] 조기 조사 종료
- [0582] 모든 이유에 대한 조기 조사 치료 종료를 온전히 문서화하였다. 개체 프로토콜 준수도 및 조사에 대한 참여를 유지시키기 위하여 모든 타당한 노력을 하였다. 검사자는 환자가 조사 약물의 수행된 적용에 대하여 박스에 체크해야만 하는 일지를 확인함으로써, 각각의 통제 방문에서 환자 프로토콜 준수도를 모니터링하였다. 환자는 사유를 제공하지 않고 추가적인 치료에 편견없이 언제라도 자유롭게 조사를 제외될 수 있었다. 검사자는 안전 사유로 조사로부터 환자를 제외시키는 것이 허용되었다. 환자는 임신하였거나; 관련된 안전 문제가 발생하였거나; 환자가 조사 프로토콜에 비-순응적인 경우, 추가적인 조사 참여로부터 필수적으로 제외되었다. .
- [0583] 결과
- [0584] 상기 기술된 바와 같이, 20명의 환자를 조사를 위하여 모집하였다. 환자 중 4명은 조사 중에 제외되었고, 남은 16명의 환자가 조사를 완료하였다.
- [0585] 4명의 환자는 하기의 이유로 인해 조사로부터 제외되었다: (1) 환자가 돌아오지 않았고, 팔로우-업(follow-up)을 놓침; (2) 환자가 조사에 대해 시간을 너무 많이 소비한다고 인식함; 환자가 다리가 골절됨으로 인해 더 이상 이동할 수 없었음; (3) 환자가 조사가 일상 생활에 너무 많은 제한을 야기한다고 생각함; 치료가 건조한 입술을 야기하였고 환자가 거의 효능을 감지하지 못함; 및 (4) 환자가 바람직하지 않은 사건(태선 및 가려움)으로 인하여 조사를 중단함.

[0586] 조사 전 및 조사 동안 둘 모두에서 구순 포진의 매년 재발 수와 관련된 데이터는 하기 표에서 요약되어 있다.

표 5		
조사 전 및 조사 동안의 재발		
환자 번호	조사 전에 매년 재발의 수	6개월 조사 동안에 재발의 수
1	20	0
14	15	0
13	14	0
2	11	0
7	10	0
3	9	0
4	8	0
12	8	0
10	15	1
15	15	1
11	10	1
16	9	1
9	12	2
8	20	3
6	14	3
5	10	4

[0587]

[0588] 조사를 완료한 16명의 환자 중, 8명(50%)이 6개월 조사 기간 동안 어떠한 재발도 보고하지 않았다.

[0589] 조사를 완료한 16명의 환자 중, 12명(75%)이 6개월 조사 기간 동안 0 또는 1회의 재발을 보고 하였다.

[0590] 조사를 완료한 16명의 환자 중, 13명(81%)가 6개월 조사 기간 동안 0 내지 2회의 재발을 보고하였다.

[0591] 조사를 완료한 16명의 환자 중, 모두(100%)가 6개월 조사 기간 동안 0 내지 4회의 재발을 보고하였다.

[0592] 다시 한번, 모든 환자는 재발의 최대 수에 어떠한 제한 없이, 지난해에 적어도 8회의 재발을 기초로 하여 모집하였다.

[0593] 13명(81%)의 환자에서, 6개월의 조사 기간 동안의 치료는 매년 재발의 수에서 적어도 2배 감소의 결과를 초래하였다.

[0594] 12명(75%)의 환자에서, 6개월의 조사 기간 동안의 치료는 매년 재발의 숫자에서 적어도 4배 감소의 결과를 초래하였다.

[0595] 8명(50%)의 환자에서, 6개월의 조사 기간 동안의 치료는 매년 재발의 숫자에서 4배 이상의 감소 결과를 초래하였다(한명의 환자에서는, 매년 재발의 숫자에서 10배 이상의 감소를 초래함).

[0596] 결과는 또한 본원에 기술된 조사의 환자에서 구순포진의 발발(재발)의 수의 감소를 도시하는 바 그래프인, 도 1에서 그래프적으로 설명하였다. 환자의 %와 환자의 누적 % 둘 모두가 발발(재발)의 수에서 각각 100%, 90+%, 80+%, 70+ 및 60+ 감소를 보고하였다.

[0597] PEG 연고로 치료하는 것이 매년 구순포진의 재발의 수를 매우 크게 감소시킨다는 점은 데이터로부터 명확하다.

[0598] 예방기 동안에 사용자-편의성의 환자 등급은 호의적이었다(하기 표에서 요약된 바와 같이, 1 내지 10의 스케일 상에서, 값이 더 클수록 만족도가 더 큼). 환자의 62%(10/16)가 8 이상의 사용자-편의성 등급을 매겼다. 환자의 81% (13/16)가 5 이상의 사용자-편의성 등급을 매겼다.

표 6										
예방기 동안의 사용자-편의성										
환자 번호	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1				X						
2										X
3									X	
4								X		
5		X								
6										X
7									X	
8								X		
9								X		
10								X		
11					X					
12										X
13								X		
14							X			
15						X				
16		X								
계	0	2	0	1	1	1	1	5	2	3

[0599]

[0600]

급성기 동안에 사용자-편의성의 환자 등급은 호의적이었다(하기 표에서 요약된 바와 같이, 1 내지 10의 스케일 상에서, 값이 더 클수록 만족도가 더 큼). 응답한 환자의 88%(7/8)가 5 이상의 사용자-편의성 등급을 매겼다.

표 7										
급성기 동안의 사용자-편의성										
환자 번호	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1										
2										
3										
4										
5	X									
6										X
7										
8							X			
9									X	
10							X			
11										X
12										
13										
14										
15										X
16					X					
계	1	0	0	0	1	0	2	0	1	3

[0601]

[0602]

약제(medicament)에 대한 환자 만족도는 매우 호의적이었다(하기 표에서 요약된 바와 같이, 1 내지 10의 스케일 상에서, 값이 더 클수록 만족도가 더 큼). 환자의 50%(8/16)가 최대 10의 만족도 등급을 매겼다. 환자의 94%(15/16)가 5 이상의 만족도 등급을 매겼다.

표 8										
약제(medicament)에 대한 만족도										
환자번호	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1										X
2										X
3										X
4										X
5	X									
6					X					
7									X	
8							X			
9								X		
10							X			
11								X		
12										X
13										X
14										X
15										X
16								X		
계	1	0	0	0	1	0	2	3	1	8

[0603]

[0604]

추가적으로, 치료에 의한 전체 환자 만족도는 매우 호의적이었다(하기 표에서 요약된 바와 같이, 1 내지 10의 스케일 상에서, 값이 더 클수록 만족도가 더 큼). 환자의 81%(13/16)가 5 이상의 만족도 등급을 매겼다.

표 9										
치료에 의한 전체 만족도										
환자번호	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1					X					
2										X
3									X	
4									X	
5	X									
6		X								
7								X		
8								X		
9									X	
10								X		
11					X					
12										X
13									X	
14				X						
15					X					
16								X		
계	1	1	0	1	3	0	0	4	4	2

[0605]

[0606]

여기에 나타내지 않은 추가적인 데이터는, 제형이 비-PEG 성분의 20 중량%까지로 희석되는 경우, PEG의 양성적인 효과가 실질적으로 감소되지 않았음을 입증한다. 구체적으로, 평행 조사에서, PEG 연고가 80 중량% PEG(85 중량% PEG 400 및 15 중량% PEG 8000의 혼합물) 및 20 중량%의 다른 비-PEG 성분으로 구성되는 연고로 대체되는 경우, 구순포진의 재발률은 실질적으로 감소하였으나, 희석되지 않은 PEG에 대하여 본원에 보고된 정도까지는 감소하지 않았다.

[0607]

전술한 내용은 원리, 바람직한 실시양태, 및 본 발명의 실시 방식을 기술한 것이다. 그러나, 본 발명은 논의된 특정 실시양태로 제한되는 것으로서 이해되어서는 안된다. 대신에, 상기-기술된 실시양태는 제한적인 것이기 보다는 설명적인 것으로 여겨져야 하며, 본 발명의 범주를 벗어나지 않으면서 당업자에 의해 이들 실시양태가 변형될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0608]

참조문헌

[0609]

다수의 간행물이 본 발명이 속한 기술의 상태를 더욱 충분하게 설명하고 개시하기 위하여 본원에 인용된다. 이

들 간행물에 대한 모든 인용은 하기에 제공된다. 각각의 개별 간행물은 구체적으로 또한 개별적으로 참조로서 포함되는 것으로 표시된 것처럼 동일한 범위로, 이들 간행물 각각이 본 발명의 개시내용에 그 전체가 참조로서 본원에 포함된다.

- [0610] Buenzli, D., et al., 2004, "Seroepidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in western and southern Switzerland in adults aged 25-74 in 1992-93: a population-based study", BMC Infect. Dis., Vol. 4, No. 10.
- [0611] Lukas, B., et al., 1988, "Antiherpetically active lipstick and the use thereof for the treatment of disorders of the lips and other areas of the face caused by human herpes viruses", 미국 특허 제 4,762,715호 1988년 8월 09일자 등록.
- [0612] Vitins, P., et al., 2008, "Cyclodextrin Formulations, 국제 특허 공개 공보 WO 2008/087034 A2 2008년 7월 24일 공개.
- [0613] Whitley, R.J., 1990, "Herpes simplex viruses, in Virology, (Fields, B.N., et al., eds., Raven Press, New York, USA), pp. 1852-1854.
- [0614] Young, T.B., et al., 1988, "Cross-sectional study of recurrent herpes labialis", Am. J. Epidemiol., Vol. 127, pp. 612-625.

도면

도면1

