



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0055453
(43) 공개일자 2010년05월26일

(51) Int. Cl.

A61K 31/535 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7005023

(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년08월29일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년03월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/010290

(87) 국제공개번호 WO 2009/032223

국제공개일자 2009년03월12일

(30) 우선권주장

60/967,191 2007년08월31일 미국(US)

(71) 출원인

갈더마 라보라토리즈 인코포레이티드

미국 텍사스 76177 포트 워쓰 노쓰 프리웨이
14501

(72) 발명자

테오발트 클라우스

미국 펜실베이니아 19301, 파울리, 글렌우드 드라
이브 1852

포알라 크리스토퍼 브이.

미국 펜실베이니아 19087, 래드너, 우드크레스트
로드 714

(74) 대리인

황의만

전체 청구항 수 : 총 27 항

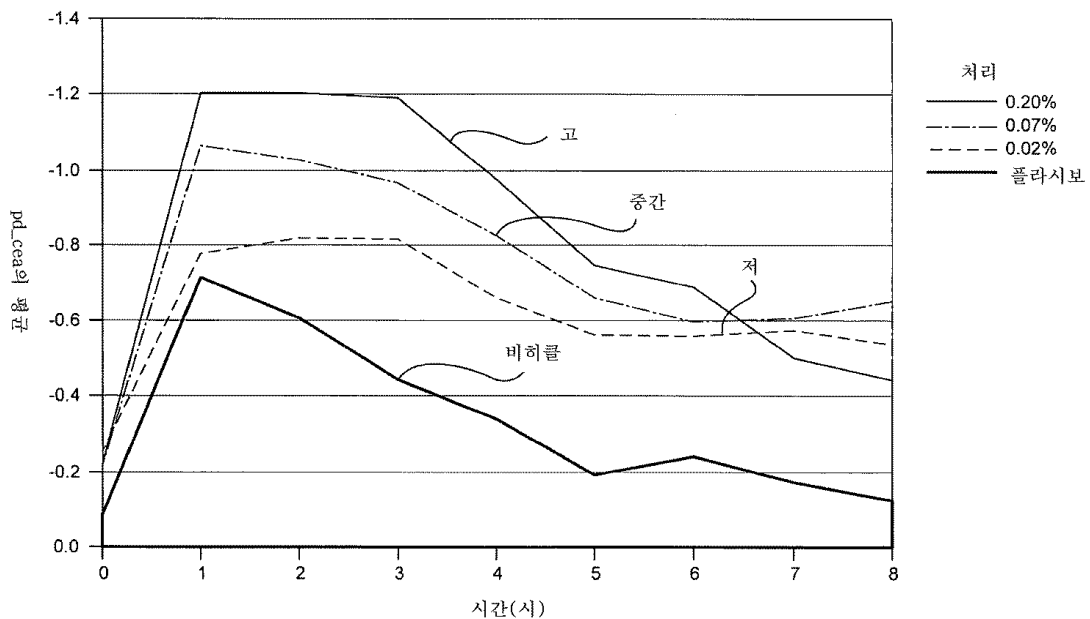
(54) 홍반을 치료하기 위한 개선된 브리모니딘 조성물

(57) 요약

본 발명은 젤 또는 크림과 같은 약제학적으로 허용되는 담체 중에 약 0.17 중량% 내지 약 0.19 중량% 양의 브리모니딘 타르트레이트를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 조성물을 환자 피부의 홍반 부위에 투여하여 장미증을 가진 환자의 홍반을 치료하기 위한 방법 및/또는 용도에 관한 것이다.

대표도

브리모니딘 타르트레이트 젤: 시간에 따른 임상상의 홍반 평가 스코어



특허청구의 범위

청구항 1

겔 및 크림으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 약제학적으로 허용되는 담체 중에 약 0.17 중량% 내지 약 0.19 중량% 양의 브리모니딘 타르트레이트를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 브리모니딘 타르트레이트가 약 0.175 중량% 내지 약 0.185 중량%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 브리모니딘 타르트레이트가 약 0.18 중량%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 담체가 겔인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 담체가 크림인 조성물.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 피부-침투제를 포함하는 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 피부-침투제가 프로필렌 글리콜인 조성물.

청구항 8

제4항 또는 제5항에 있어서, 보습제를 포함하는 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 보습제가 글리세린인 조성물.

청구항 10

제4항 또는 제5항에 있어서, 보존제를 포함하는 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 보존제가 메틸파라벤인 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 보존제가 페녹시에탄올인 조성물.

청구항 13

제4항에 있어서, 상기 겔이 10 배로 희석되는 경우, 상기 겔이 담체의 최소 pH가 약 5이고 최대 pH가 약 7.5가 되도록 하는 충분한 양의 염기를 포함하는 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 겔이 10 배로 희석되는 경우, 상기 최소 pH가 약 6.2이고 최대 pH가 약 6.8인 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 염기가 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 조성물.

청구항 16

제4항에 있어서, 상기 겔이 겔화제를 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 겔화제가 카보머인 조성물.

청구항 18

제4항 또는 제5항에 있어서, 보호제, 화장품 제제 또는 이들의 조합을 포함하는 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 보호제 및/또는 화장품 제제가 이산화티탄인 조성물.

청구항 20

제4항에 있어서, 상기 겔이 물, 겔화제, 피부-침투제, 보습제, 보존제 및 화장품 제제를 포함하는 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 겔이 물, 카보머, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 메틸파라벤, 페녹시에탄올, 이산화티탄, 및 겔이 10 배로 희석되는 경우 담체의 최소 pH가 약 6.2이고 최대 pH가 약 6.8이 되도록 하는 충분한 양의 염기를 포함하는 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 염기가 수산화나트륨 또는 수산화칼륨인 조성물.

청구항 23

제5항에 있어서, 상기 크림이 물, 유화제, 피부-침투제, 보습제, 보존제 및 화장품 제제를 포함하는 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 크림이 물, 올레일 알코올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 메틸파라벤 및 이산화티탄을 포함하는 조성물.

청구항 25

약제학적으로 허용되는 크림 또는 겔 중 0.17 중량% 내지 약 0.19 중량% 양의 브리모니딘 타르트레이트를 환자 피부의 홍반 부위에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하여, 장미증을 가진 환자의 홍반을 치료하는 방법.

청구항 26

장미증 환자의 홍반 치료용 의약을 제조하기 위한 전항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 용도.

청구항 27

장미증 환자의 홍반 치료에 있어서 브리모니딘 타르트레이트를 국소적으로 투여하기 위한 전항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 브리모니딘 타르트레이트 수용액(0.15% 및 0.20%)은 안과용으로 알려져 있다. 이것은 알파간 피(ALPHAGAN®)

P)라는 이름하에 엘러간(Allergan)에 의해 판매되고 있다.

배경 기술

- [0002] 브리모니딘 타르트레이트는 또한 장미증에 의해 야기된 홍반을 치료하는데 유용하다고 판명되었다. 브리모니딘 타르트레이트를 함유하는 크림 및 겔은 다음의 미국 특허출원에 개시되어 있다: 드조빈(DeJovin) 등의 미국 특허출원 제10/853,585호; 셰리(Scherer)의 미국 특허출원 제10/626,037호; 및 길(Gil) 등의 미국 특허출원 제10/607,439호.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0003] 하나의 일면으로, 본 발명은 장미증과 관련된 홍반을 치료하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적 조성물은 겔 또는 크림과 같은 약제학적으로 허용되는 담체 중에 약 0.17 중량% 내지 약 0.19 중량% 양의 브리모니딘 타르트레이트를 포함한다. 조성물 중의 브리모니딘 타르트레이트의 양은 바람직하게는 약 0.175 중량% 내지 약 0.185 중량%이고, 더욱 바람직하게는 브리모니딘 타르트레이트는 0.18 중량%의 양으로 존재한다.
- [0004] 바람직한 구체예에서, 약제학적으로 허용되는 담체는 겔 또는 크림이다. 겔은 하나 이상의 피부-침투제, 보습제, 보존제, 겔화제 및 보호제를 포함할 수 있다. 크림은 하나 이상의 유화제, 피부-침투제, 보습제, 보존제, 및 보호제 및/또는 화장품 제제를 포함할 수 있다.
- [0005] 피부-침투제는 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 바람직한 피부-침투제는 프로필렌 글리콜이다.
- [0006] 보습제는 바람직하게는 약 2 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 보습제는 글리세린이다.
- [0007] 보존제는 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 바람직한 보존제는 메틸파라벤 및 페녹시에탄올이다.
- [0008] 겔화제는 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 존재한다. 바람직한 겔화제는 카보머(Carbomer) 934P이다.
- [0009] 보호제는 약 0.1 중량% 내지 약 1.5 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 바람직한 보호제는 이산화티탄이다.
- [0010] 추가적으로, 겔이 10 배로 희석되는 경우, 조성물은 담체의 pH가 약 5 내지 7.5가 되도록 하는 충분한 양의 염기를 함유할 수 있다. 바람직하게도, 겔이 10 배로 희석되는 경우, pH 범위는 약 6.2 내지 약 6.8이다. 바람직한 염기는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이다.
- [0011] 바람직한 구체예에서, 조성물은 물, 카보머, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 메틸파라벤, 페녹시에탄올, 글리세린, 이산화티탄, 및 겔이 10 배로 희석되는 경우 담체의 pH가 약 6.2 내지 약 6.8이 되도록 하는 충분한 양의 염기를 포함한다.
- [0012] 본 발명은 또한 약제학적으로 허용되는 크림 또는 겔 중 0.17 중량% 내지 약 0.19 중량% 양의 브리모니딘 타르트레이트를 환자 피부의 홍반 부위에 국소적으로 투여하여, 장미증을 가진 환자의 홍반을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0013] 제2일면으로, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 크림 또는 겔 중 0.17 중량% 내지 약 0.19 중량% 양의 브리모니딘 타르트레이트를 환자 피부의 홍반 부위에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하여, 장미증을 가진 환자의 홍반을 치료하는 방법에 관한 것이다. 바람직하게도, 브리모니딘 타르트레이트는 약 0.175 중량% 내지 약 0.185 중량%의 양으로 존재한다. 가장 바람직하게는, 브리모니딘 타르트레이트는 약 0.18 중량%의 양으로 존재한다.
- [0014] 담체는 바람직하게는 겔 또는 크림이다. 담체가 겔인 경우, 겔은 바람직하게는 피부-침투제를 함유한다. 바람직한 피부-침투제는 프로필렌 글리콜이다. 겔은 또한 보습제를 함유할 수 있다. 바람직한 보습제는 글리세린이다. 겔은 또한 보존제를 함유할 수 있다. 바람직한 보존제로는 메틸파라벤 및 페녹시에탄올이 포함된다.
- [0015] 바람직한 구체예에서, 겔이 10 배로 희석되는 경우, 겔은 담체의 최소 pH가 약 5이고, 최대 pH가 약 7.5가 되도록 하는 충분한 양의 염기를 함유한다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 겔은 담체의 최소 pH가 약 6.2이고, 최대 pH가 약 6.8이 되도록 하는 충분한 양의 염기를 함유한다. 바람직한 염기는 수산화나트륨 및 수산화칼륨이다.

[0016] 겔은 겔화제를 함유할 수 있다. 바람직한 겔화제는 카보머이다. 겔은 또한 보호제, 화장품 제제, 또는 이들의 조합을 함유할 수 있다. 바람직한 보호제 및/또는 화장품 제제는 이산화티탄이다.

[0017] 바람직한 구체예에서, 겔은 물, 겔화제, 피부-침투제, 보습제, 보존제, 및 화장품 제제를 함유한다. 또 다른 바람직한 구체예에서, 겔은 물, 카보머, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 메틸파라벤, 페녹시에탄올, 글리세린, 이산화티탄, 및 겔이 10 배로 희석되는 경우 담체의 최소 pH가 약 6.2이고 최대 pH가 약 6.8이 되도록 하는 충분한 양의 염기를 포함한다. 바람직한 염기는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이다.

[0018] 담체가 크림인 경우, 크림은 바람직하게는 물, 유화제, 피부-침투제, 보습제, 보존제 및 화장품 제제를 함유한다. 바람직한 구체예에서, 크림은 물, 올레일 알코올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 메틸파라벤 및 이산화티탄을 함유한다.

[0019] 본 발명의 다른 일면은 장미증 환자의 홍반 치료용 의약의 제조에 있어서의 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.

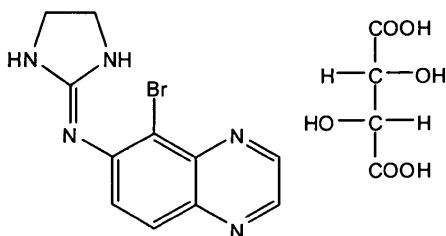
[0020] 본 발명은 또한 장미증 환자의 홍반 치료에 있어서 브리모니딘 타르트레이트를 국소적으로 투여하기 위한 앞선 구체예 중 어느 하나에 따른 조성물의 용도에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0021] 본 발명은 크림 또는 겔과 같은 약제학적으로 허용되는 담체 중에 브리모니딘 타르트레이트를 포함하는 개선된 약제학적 조성물에 관한 것이다. 브리모니딘 타르트레이트는 장미증의 증상을 치료하는데 효과적이다. 장미증은 일반적으로 환자의 볼, 코, 턱 및 이마에 영향을 미치는 염증성 피부 장애이다. 장미증의 주요 증상은 홍반, 즉 피부의 비정상적인 발적이다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 조성물은 환자 피부의 홍반 부위에 국소적으로 도포될 수 있다.

[0022] 예기치않게, 좁은 범위의 브리모니딘 타르트레이트 농도를 가진 조성물이 우수한 임상 특성, 예를 들어 효능 및 허용가능한 부작용의 균형을 가지는 것으로 판명되었다.

[0023] 브리모니딘 타르트레이트, 즉 5-브로모-6-(2-이미다졸리디닐렌아미노)퀴놀살린 L-타르트레이트는 선택적인 알파-2 아드레날린 작용제이다. 그의 구조가 아래 도시되어 있다.



브리모니딘 타르트레이트

[0024]

[0025] 본 발명의 약제학적 조성물은 조성물의 총 중량 기준으로 약 0.17 중량% 내지 약 0.19 중량%의 양으로 브리모니딘 타르트레이트를 함유한다. 바람직하게도, 브리모니딘 타르트레이트는 약 0.175 중량% 내지 약 0.185 중량%의 양으로 투여된다. 가장 바람직하게는, 브리모니딘 타르트레이트는 약 0.18 중량%의 양으로 투여된다.

발명의 효과

[0026] **약제학적으로 허용되는 담체**

[0027] 하나의 구체예로, 약제학적으로 허용되는 담체는 겔이다. 겔은 액체가 침투된 무기입자, 주로 작은 무기입자, 또는 유기 분자, 주로 큰 유기 분자의 현탁액을 함유하는 반고체계이다. 겔 덩어리가 개별적인 작은 무기입자의 망을 포함하는 경우, 이는 2-상 겔로서 분류된다. 단상 겔은 분산된 거대분자 및 액체 사이에 명확한 경계가 존재하지 않는 것과 같이 액체 전체에 균일하게 분포된 유기 거대분자로 이루어진다. 본 발명에서 사용하기 위한 적합한 겔은 당업계에 공지되어 있고, 2상계 또는 단상계일 수 있다. 적합한 겔의 일부 예는 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)]에 개시되어 있다. 본 발명과 함께 사용하기 위한 다른 적합한 겔은 미국 특허 제6,387,383호(2002년 5월 14일 등록); 미국 특허

제6,517,847호(2003년 2월 11일 등록); 및 미국 특허 제6,468,989호(2002년 10월 22일 등록)에 개시되어 있다.

- [0028] 사용될 수 있는 겔화제로는 당업자들에게 공지된 것들, 이를 테면 화장품 및 제약 업계에서 자주 사용된 친수성 및 친알코올성 겔화제가 포함된다. 바람직하게도, 친수성 또는 친알코올성 겔화제는 "카보폴(CARBOPOL®)"(오하이오 클리블랜드 소재 비.에프. 골드리치(B.F. Goodrich)), "하이판(HYPAN®)"(뉴저지 데이튼 소재 킹스턴 테크놀로지스(Kingston Technologies)), "나트로솔(NATROSOL®)"(델라웨어 윌밍톤 소재 아쿠알론(Aqualon)), "클루셀(KLUCEL®)"(델라웨어 윌밍톤 소재 아쿠알론(Aqualon)) 또는 "스타빌레즈(STABILEZE®)"(뉴저지 웨인 소재 아이에스피 테크놀로지스(ISP Technologies))가 포함된다.

- [0029] "카보폴(CARBOPOL®)"은 일반명 카보머로 제시되는 다수의 가교결합된 아크릴산 폴리머 중 하나이다. "카보머"는 물에 분산되거나 용해되지 않는 다수의 폴리머 산에 대한 USP 명칭이다. 산 분산액이 염기로 중화되는 경우, 투명하고 안정한 겔이 형성된다. 바람직한 카보머는 카보머 934P인데, 그 이유는 생리학적으로 불활성이지만 일차적인 자극원 또는 감각제가 아니기 때문이다. 다른 카보머로는 910, 940, 941 및 1342가 포함된다.

- [0030] 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에탄올아민 또는 다른 아민 염기와 같은 부식성 물질로 중화시, 카보머는 물에 용해하여 투명하거나 약간 불투명한 겔을 형성한다. "클루셀(KLUCEL®)"은 완전 수화시 물에 분산되어 균일한 겔을 형성하는 셀룰로오스 폴리머이다. 다른 바람직한 겔화제로는 하이드록시에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 검, MVE/MA 데카디엔 가교폴리머, PVM/MA 코폴리머, 또는 이들의 조합이 포함된다.

- [0031] 바람직한 구제예에서, 조성물 중 겔화제의 최소량은 약 0.5%, 더욱 바람직하게는 약 0.75%, 가장 바람직하게는 약 1%이다.

- [0032] 또 다른 바람직한 구제예에서, 조성물 중 겔화제의 최대량은 약 2%, 더욱 바람직하게는 약 1.75%, 가장 바람직하게는 약 1.5%이다.

- [0033] 약제학적 담체는 또한 크림일 수 있다. 크림은 에멀전, 즉 하나의 상이 직경 0.1 μm 내지 100 μm 의 액적으로서 나머지 상에 분산된, 적어도 2 가지의 비혼화상(immiscible phase)을 포함하는 분산계이다. 유화제는 전형적으로 안정성을 개선하기 위해 포함된다. 적합한 유화제로는 글리세릴 스테아레이트, 올레일 알코올, Peg-20 스테아레이트, 세타릴 알코올, 세틸 알코올, 레시틴, 비즈왁스 및 폴리소르베이트 80이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

- [0034] 물이 분산상이고 오일이 분산 매질인 경우, 에멀전은 유중수 에멀전이라 한다. 액적으로서 수성상 전체에 액적으로서 오일이 분산된 경우, 에멀전은 수중유 에멀전이라 한다. 국소 담체로서 사용될 수 있는 에멀전 및 그의 제법이 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)]에 개시되어 있다.

- [0035] 약제학적 담체의 pH는 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기에 의해 조정된다. 담체가 10 배로 희석되는 경우, 담체의 최소 pH는 약 5, 바람직하게는 5.5, 가장 바람직하게는 6.2이다. 담체가 10 배로 희석되는 경우, 담체의 최대 pH는 약 7.5, 바람직하게는 7, 가장 바람직하게는 6.8이다. 각각의 최소 pH 값은 각각의 최대 pH 값과 조합되어 다양한 pH 범위를 생성할 수 있다. 예를 들어, pH는 최소 6.2 및 최대 7.5일 수 있다.

- [0036] 상기 제시된 pH 값은 조성물이 물에 의해 10 배로 희석되는 경우 일어나는 것들이다. pH 값을 수득하기 위해 조성물을 10 배로 희석할 필요가 없다. 사실상, 조성물은 pH가 측정가능한 임의의 값까지 희석될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 약 5 배 내지 약 20 배까지 희석될 수 있다.

- [0037] **부형제**

- [0038] 본 발명의 조성물은 보호제, 흡착제, 보존제, 보습제 및 피부-침투제가 포함되나 이들에 한정되지 않는 약제학

적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 부형제는 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995; Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997)]에 열거되어 있다.

- [0039] 적합한 보호제 및/또는 화장품 제제, 및 흡착제로는 산포제, 아연 스테아레이트, 콜로디온, 디메티콘, 실리콘, 아연 카보네이트, 알로에 베라 겔 및 기타 알로에 산물, 비타민 E 오일, 알라토인, 광유, 이산화티탄 및 산화아연이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 바람직한 보호제는 이산화티탄이다. 이산화티탄은 또한 화장품 제제로서 작용할 수 있다.
- [0040] 바람직한 구체에에서, 조성물 중 화장품 제제의 최소량은 약 0.01%, 더욱 바람직하게는 약 0.025%, 가장 바람직하게는 약 0.05%이다.
- [0041] 또 다른 바람직한 구체에에서, 조성물 중 화장품 제제의 최대량은 약 0.15%, 더욱 바람직하게는 약 0.1%, 가장 바람직하게는 약 0.075%이다.
- [0042] 적합한 보존제로는 4급 암모늄 화합물, 이를 테면 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세트리미드, 테쿠알리늄 클로라이드 및 세틸피리디늄 클로라이드; 수은 제제, 이를 테면 페닐수은 니트레이트, 페닐수은 아세테이트 및 티메로살; 알코올 제제, 예를 들어 클로로부탄올, 페닐에틸 알코올 및 벤질 알코올; 파라벤, 이를 테면 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤 및 부틸파라벤; 향균제 에스테르, 예를 들어 파라하이드록시벤조산의 에스테르; 및 기타 항미생물 제제, 이를 테면 클로르헥시딘, 클로로크레졸, 벤조산, 폴리믹신 및 페녹시에탄올이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 바람직한 보존제는 메틸파라벤 및 페녹시에탄올이다.
- [0043] 바람직한 구체에에서, 조성물 중 보존제의 최소량은 약 0.1%, 더욱 바람직하게는 약 0.2% 및 가장 바람직하게는 약 0.3%이다.
- [0044] 또 다른 바람직한 구체에에서, 조성물 중 보존제의 최대량은 약 1%, 더욱 바람직하게는 약 0.75%, 가장 바람직하게는 약 0.5%이다.
- [0045] 적합한 보습제로는 글리세린, 소르비톨, 폴리에틸렌 글리콜, 우레아 및 프로필렌 글리콜이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 바람직한 보습제는 글리세린이다.
- [0046] 바람직한 구체에에서, 조성물 중 보습제의 최소량은 약 2%, 더욱 바람직하게는 약 3.5%, 가장 바람직하게는 약 4.5%이다.
- [0047] 또 다른 바람직한 구체에에서, 조성물 중 보습제의 최대량은 약 10%, 더욱 바람직하게는 약 8%, 가장 바람직하게는 약 6%이다.
- [0048] 적합한 피부-침투제로는 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 옥틸페닐폴리에틸렌 글리콜, 올레산, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜, N-데실메틸설폭시드, 지방산 에스테르(예, 이소프로필 미리스테이트, 메틸 라우레이트, 글리세롤 모노올레에이트 및 프로필렌 글리콜 모노올레에이트); 및 N-메틸피롤리돈이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 바람직한 피부-침투제는 프로필렌 글리콜이다.
- [0049] 바람직한 구체에에서, 조성물 중 피부-침투제의 최소량은 약 2%, 더욱 바람직하게는 약 3.5%, 가장 바람직하게는 약 4.5%이다.
- [0050] 또 다른 바람직한 구체에에서, 조성물 중 피부-침투제의 최대량은 약 10%, 더욱 바람직하게는 약 8%, 가장 바람직하게는 약 6%이다.

[0051] 국소 투여

- [0052] 바람직한 구체에에서, 약제학적 조성물은 피부의 환부에 국소적으로 전달된다. 장미증의 증상, 더욱 구체적으로는 홍반을 치료하기 위해, 본 발명의 약제학적 조성물은 당업계에 널리 알려진 임의의 통상의 방식으로 환부에 직접 국소적으로 도포된다. 예를 들어, 조성물은 면봉 또는 도포기 스틱(applicator stick)에 의하거나 환부 위에 본 발명의 제제를 손가락으로 간단히 바름으로써 도포된다. 일반적으로, 피부 환부에 도포되는 본 발명의 국소 제제의 양은 그 범위가 단위 cm²의 피부 표면적 당 약 0.0001 g 내지 약 0.01 g, 바람직하게는 단위 cm²의 피부 표면적 당 약 0.001 g 내지 약 0.003 g이다. 전형적으로, 치료기간동안 1 일 1 내지 4 회 도포가 바람직하다.

도면의 간단한 설명

[0053] 도 1은 8 시간에 걸쳐 총 3회 방문동안 기준선 CEA(Clinician's Erythema Assessment)의 3일 평균 변화를 나타낸다.

도 2는 CEA 용량 반응, 즉 3회 투여 수준 및 담체 각각에 대한 투여전 스코어로부터의 변화를 나타낸다.

도 3은 성공률을 나타낸다. 환자는 28 일째에 평가하였다. 환자가 0 또는 1의 CEA 스코어를 획득하였거나 환자의 홍반이 최소 두 지점으로 감소되었을 때 성공으로 규정하였다. Y-축, 즉 "% 반응자"는 8 시간에 걸쳐 성공을 획득한 환자의 비율이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 실시예

[0055] 실시예 1

[0056] 브리모니딘 (5-브로모퀴녹살린-6-일)-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-아민의 합성

[0057] 증류수(150 ml) 중 6-아미노-5-브로모퀴녹살린 하이드로브로마이드(10 g)의 교반 용액에 티오포스겐(3 ml)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2 시간동안 교반하고 생성된 침전을 여과에 의해 수집한 다음 물로 세척하고 건조시켜 5-브로모-6-이소티오시아네이트-퀴녹살린을 제공하였다.

[0058] 5-브로모-6-이소티오시아네이트-퀴녹살린(3.5 g)을 벤젠(400 ml)에 직접 용해시킨 다음 벤젠(50 ml) 중 에틸렌디아민(15 g)의 잘 교반된 용액에 소량씩 첨가하였다. 약 2 시간동안, 오일이 하층으로 분리된다. 상층 벤젠을 따라 내고 오일을 디에틸 에테르로 세척한 다음 메탄올(500 ml)에 용해시켰다. 이 메탄올성 용액을 황화수소의 방출이 중지될 때까지 환류시켰다. 메탄올성 용액을 대략 100 ml의 부피가 될 때까지 진공중에서 농축하였고, 이때 황색 고체가 침전되었다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 메탄올로부터 재결정화시켜 (5-브로모-퀴녹살린-6-일)-(4,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-일)-아민을 제공하였다: m.p. 250-251°C.

[0059] 실시예 2

[0060] 브리모니딘 타르트레이트 5-브로모-6-(2-이미다졸리디닐리덴아미노)퀴녹살린 L-타르트레이트의 합성

[0061] 수성 메탄올 중 브리모니딘의 용액에 (L)-(+)-타르타르산을 첨가함으로써 브리모니딘의 타르트레이트 염이 합성될 수 있다. 브리모니딘 타르트레이트는 용액으로부터 분리될 것이다.

[0062] 실시예 3

[0063] 겔 제형

성분	중량%
브리모니딘 타르트레이트	0.18%
카보머 934P	1.25%
메틸파라벤	0.3%
페녹시에탄올	0.4%
글리세린	5.5%
10% 이산화티탄	0.625%
프로필렌 글리콜	5.5%
10% NaOH 용액	6.5%
증류수	적정량
합계	100%

[0064]

[0065] 실시예 4

[0066] 크림 제형 I

성분	중량%
브리모니딘 타르트레이트	0.18%
페녹시에탄올	0.8%
메틸파라벤	0.2%
프로필파라벤	0.05%
디소듐 EDTA	0.01%
부틸화 하이드록시톨루엔	0.05%
PEG-300	4.0%
PEG-6 스테아레이트 (및) 글리콜 스테아레이트 (및) PEG-32 스테아레이트	7.5%
세토스테아릴 알코올	4.0%
카프릴릭 카프릭 트리글리세리드	7.0%
디이소프로필 아디페이트	7.0%
올레일 알코올	7.0%
라놀린 USP	2.0%
세테아레이트-6 (및) 스테아릴 알코올	2.0%
세테아레이트-25	2.0%
타르타르산	0.001%
증류수	56.209%
합계	100%

[0067]

[0068] 실시예 5

[0069] 크림 제형 II

성분	중량%
브리모니딘 타르트레이트	0.18%
메틸파라벤	0.60
EDTA	0.10
글리세린	2.00
프로필렌 글리콜	2.00
글리세릴 스테아레이트 SE	5.90
세틸 알코올	0.15
콜레스테롤	0.65
카프릴릭 카프릭 트리글리세리드	6.00
디소프로필 아디페이트	6.00
올레일 알코올	10.00
BHT	0.10
프로필 파라벤	0.30
라놀린	2.00
크산탄 겜	3.00
물	100이 되는 적정량
합계	100%

[0070]

[0071] 실시예 6

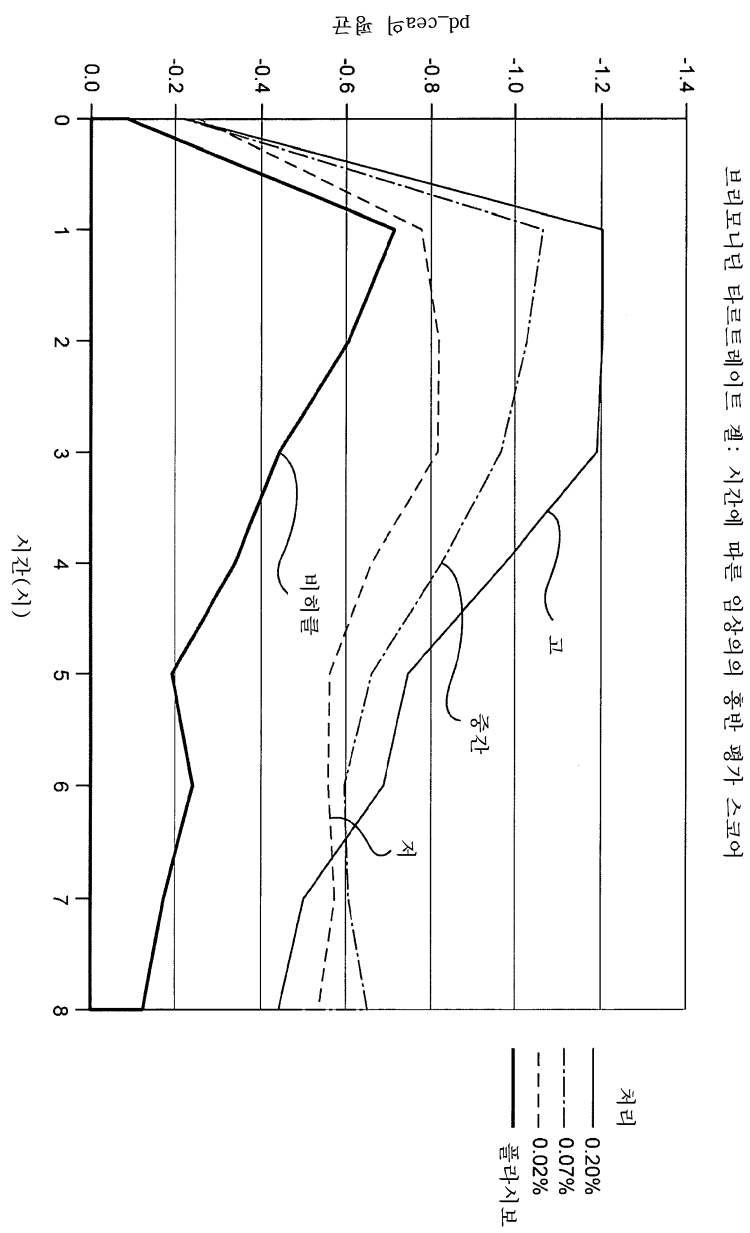
[0072] 브리모니딘 타르트레이트 겔의 임상 연구

[0073] 중등도 내지 중증도의 홍반을 가진 환자 110 명에 대해 6 곳의 센터에서 이중-맹검 플라시보-조절 연구를 수행하였다. 실시예 3의 제형과 유사한 겔을 환자에게 투여하였는데, 상기 제형은 "저" 투여량의 브리모니딘 타르트레이트(0.02 중량%), "중간" 투여량의 브리모니딘 타르트레이트(0.07 중량%), "고" 투여량의 브리모니딘 타르트레이트(0.20 중량%)를 함유하였거나 브리모니딘 타르트레이트("비히클" 또는 플라시보 그룹)를 함유하지 않았다. (이들 농도는 청구된 농도 이상 또는 미만이다.) 처리는 28 일동안 지속하였고, 그동안 매일 환자에게 겔을 도포하였다. 1 일, 14 일 및 28 일째에, 조사 센터 임상원의 감독하에 환자에게 겔을 도포하였고, 최대 8 시간의 간격을 두고 환자를 평가하였다.

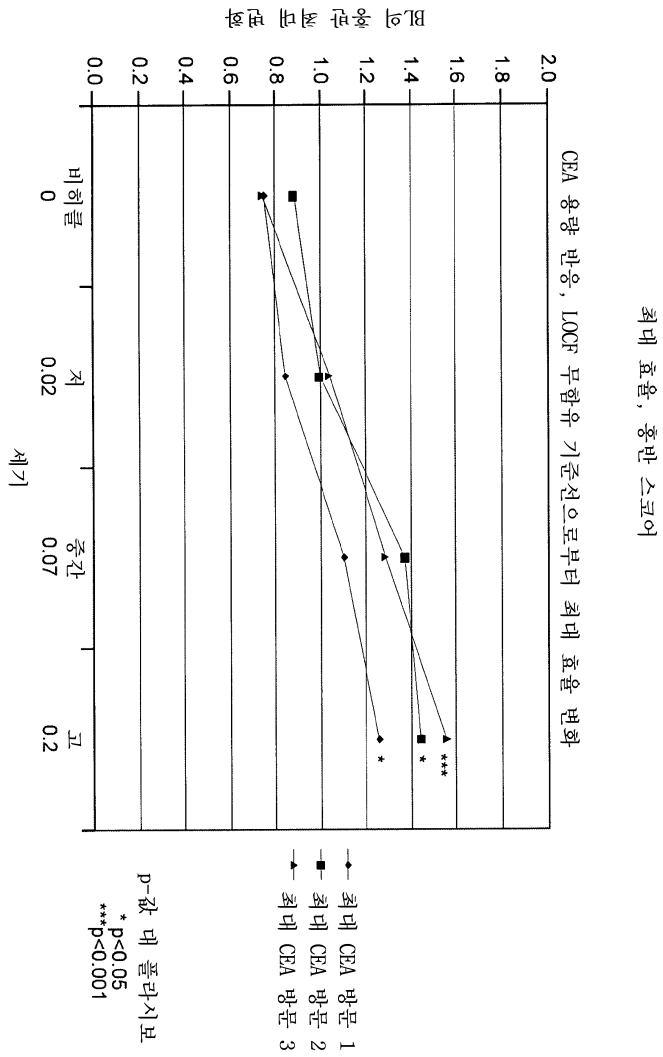
[0074] 평가에 의해 임상원의 홍반 평가 스코어(CEA)를 얻었다. 환자의 홍반 각각은 0 내지 4의 단계로 등급을 정하였고, 여기서 0은 홍반이 없는 경우의 등급이고, 4는 극심한 홍반에 대한 등급이다. 본 연구를 위해 선택된 환자 각각의 스코어는 초기에 3 또는 4였다.

[0075] 평균 CEA의 통계학적으로 유의한 감소는 고투여량 그룹의 모든 방문에서 나타났다($p < 0.001$). 또한, 부작용 프로파일이 확립되었다. 결과를 도 1-3에 도시하였다.

도면
도면1

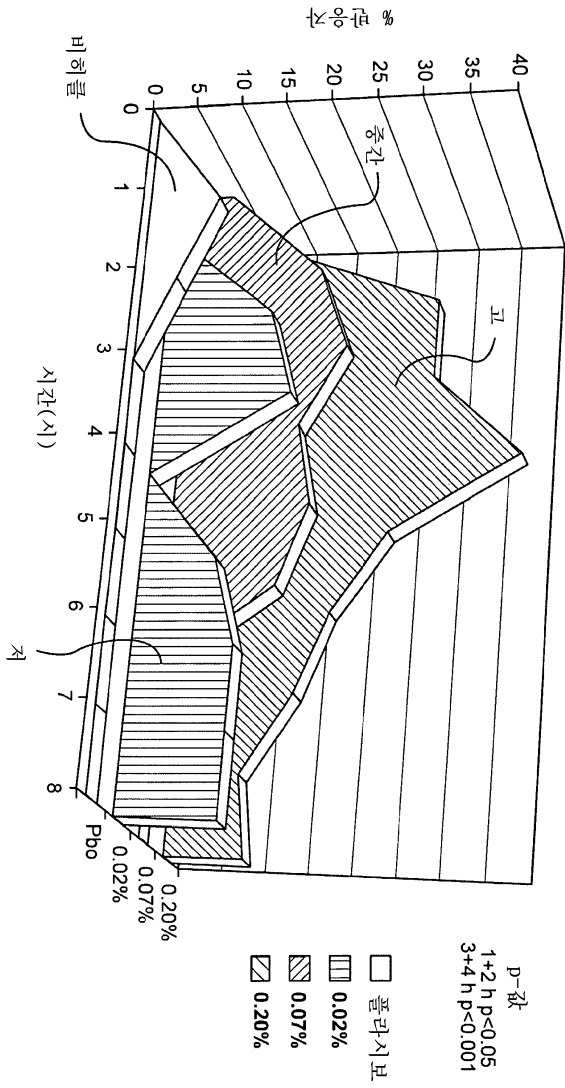


도면2



브리모니던 타르트레이트 겔: 28 일째 0 또는 1의 CEA 스코어

이분된 1gA, 성공률, 방문 3, LOCF 무형유



도면3