



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0106439
(43) 공개일자 2013년09월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/498 (2006.01) **A61K 31/4164**
 (2006.01)
- (21) 출원번호 **A61K 31/135** (2006.01) **A61P 17/00** (2006.01)
 (21) 출원번호 **10-2013-7021672**(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년11월18일
 심사청구일자 罫음
- (62) 원출원 특허 10-2012-7015875
 원출원일자(국제) 2010년11월18일
 심사청구일자 2013년04월12일
- (85) 번역문제출일자 2013년08월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/057184
- (87) 국제공개번호 WO 2011/075267
 국제공개일자 2011년06월23일
- (30) 우선권주장
 12/621,942 2009년11월19일 미국(US)
- (71) 출원인
 갈더마 래보라토리즈 엘피
 미국 76177 텍사스주 포트 워스 노스 프리웨이
 14501
- (72) 발명자
 레조빈 잭 에이
 미국 08901 뉴저지주 뉴 브런즈윅 테일러 드라이
 브 2
- (74) 대리인
 김진희, 김성기

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 건선의 치료 또는 예방을 위한 알파 2 아드레날린성 수용체 효능제의 용도

(57) 요 약

본 발명은 피험체에서 건선 또는 건선과 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 방법 및 키트를 기재한다. 상기 방법은 치료학적 유효량의 α2 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 브리모니딘을 피험체에게 국소 도포하는 것을 포함한다.

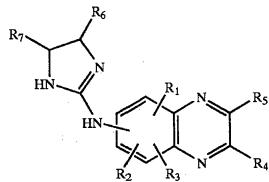
특허청구의 범위

청구항 1

피험체에서 건선 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한, 치료학적 유효량의 α2 아드레날린성 수용체 효능제 및 약학적으로 허용되는 담체의 용도로서, 상기 의약은 건선 또는 이와 관련된 증상이 빌병한 또는 빌병하기 쉬운 피험체의 피부 부위에 국소 투여하기 위한 것인 용도.

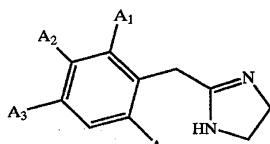
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 α2 아드레날린성 수용체 효능제가 (1) 하기 화학식 (I)의 화합물; (2) 하기 화학식 (II)의 화합물; (3) 하기 화학식 (III)의 화합물; (4) 하기 화학식 (IV)의 화합물; 및 (5) 하기 화학식 (V)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도:



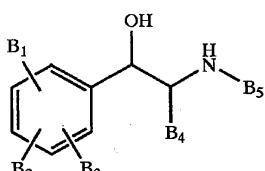
(I)

[식 중, R₁, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬 또는 알콕시이고; R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소, 알킬 또는 알콕시이고; R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 수소, 니트로, 알킬 또는 알콕시임];



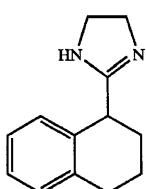
(II)

[식 중, A₁, A₂ 및 A₃은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고; A₄는 독립적으로 수소 또는 히드록시임];

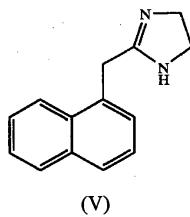


(III)

[식 중, B₁, B₂ 및 B₃은 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 알콕시이고; B₄ 및 B₅는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬임];



(IV)



청구항 3

제1항에 있어서, 상기 의약이 0.01~5 중량%의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 포함하는 것인 용도.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 의약이 0.05~0.5 중량%, 0.07~0.7 중량% 또는 0.1~0.6 중량%의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 포함하는 것인 용도.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 의약은 1일당 1회 내지 4회 도포로 피부 부위 1㎠당 약 0.1 g~약 5 g으로 피부 부위에 투여되는 것인 용도.

청구항 6

제1항에 있어서, 피험체에게 건선 또는 이와 관련된 증상을 위한 하나 이상의 추가의 치료제 및 약물이 함께 추가로 투여되는 것인 용도.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 의약이 이산화티탄을 더 포함하는 것인 용도.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 의약이 스프레이, 미스트, 에어로졸, 용액, 로션, 젤, 크림, 연고, 페이스트, 고약, 에멀션 및 혼탁액으로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태인 용도.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 의약이, 물을 젤화시키는 양의, 카보머, 글리세린 폴리아크릴레이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용되는 젤화제 및 물을 포함하는 수성 젤을 포함하고, 상기 의약이 생리학적으로 허용되는 pH를 갖는 것인 용도.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 의약이, 각각 스테아르산, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 글리세린, 물 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 포함하는, 크림 및 연고 중 하나 이상을 포함하고, 상기 의약이 생리학적으로 허용되는 pH를 갖는 것인 용도.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 의약이 건선 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 하나 이상의 추가의 약학 활성 성분을 더 포함하는 것인 용도.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 의약이 보존제, 국소 마취제 및 피부 보습제를 더 포함하는 것인 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 건선의 치료 또는 예방을 위한 알파 2 아드레날린성 수용체 효능제의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 건선은 주로 팔꿈치, 무릎, 두피 및 몸통에서 발생하는 국한되며, 비연속적이며 융합성인, 불그스름한, 은색으로 벗겨지는 반구진의 발생을 특징으로 하는 통상의 만성 재발 병증이다. 피부는 건선성 플라크, 즉 적색 인설성 반에서 신속히 성장하고 축적된다. 건선은 가벼운 국소성 반으로부터 완전한 신체 피복의 중증도로 변한다. 질환의 통상의 형태로는, 예를 들면 심상성 건선, 물방울양 건선, 굴측 건선, 홍파성 건선, 전신성 농포성 건선 및 국소성 농포성 건선을 들 수 있다. 건선의 원인은 알려져 있지 않지만, 선천성인 것으로 생각된다. 이것은 스트레스, 전신 코티코스테로이드 중단, 과도한 알콜 섭취 및 흡연과 같은 여러 인자에 의해 악화될 수 있다.

[0003] 건선은 치료하기 어렵다. 건선에 현재 이용 가능한 치료는 많은 환자에서 제한된 유효성을 갖고, 일반적으로, 제한된 기간 동안만 사용될 수 있다. 예를 들면, 콜타르, 디트라놀(안트랄린), 데소시메타손(Topicort)과 같은 코티코스테로이드, 플루오시노니드, 비타민 D 유사체(예를 들면, 칼시포트리올), 레티노이드, 아르간 오일 등에 의한 국소 치료는 대개 정상 피부를 자극하고, 장기간 동안 사용될 수 없고, 치료 중단시 공격적인 병증 재발을 야기할 수 있다. 광치료, 예컨대 일광 또는 자외선 B(UVB)(315~280 nm)에 대한 매일의 짧은 태우지 않는 노출은 전부는 아니지만 일부 환자에서 건선을 깨끗이 하거나 개선하는 것을 돋는다. 건선을 치료하기 위해 광화학 치료, 즉 소랄렌과 자외선 A 광치료(PUVA)의 병용 치료가 또한 이용되었다. 그러나, PUVA는 구역, 두통, 피로감, 작열감, 소양감과 관련된다. 장기간 PUVA 치료는 편평상피 세포 암종과 관련된다. 또한 전신 치료, 예를 들면 메토트렉세이트, 시클로스포린 및 레티노이드와 같은 약물의 주사 또는 경구 투여에 의해 건선을 치료할 수 있다. 그러나, 이 약물은 독성 부작용을 갖는 것으로 알려져 있어, 너무 빈번히 사용할 수 없다. 전신 치료를 받는 환자는 정기적인 혈액 및 간 기능 검사를 받는 것을 요하고, 대부분의 이러한 치료에 임신을 피해야 한다. 대부분의 사람은 전신 치료를 중단한 후에 건선 재발을 경험한다. Amevive®, Enbrel®, Humira® 및 Remicade® 및 Raptiva®와 같은 생물의약품은 건선을 야기하는 면역 기능의 특정 양태에 초점을 두는 비교적 새로운 치료법이다. 그러나, 면역 기능에 대한 생물의약품의 장기간 영향은 공지되어 있지 않다. 2009년 4월에 제조업자가 US 시장으로부터 Raptiva®을 철회하였다. 이것은 매우 고가이고 중증 건선을 앓는 매우 소수의 환자에게만 적합하다.

[0004] α_2 아드레날린수용체의 효능제는 고혈압, 울혈성 심부전, 협심증, 경직, 녹내장, 설사 및 아편 금단 증상의 억제를 비롯한 여러 병증에 치료학적으로 사용된다(J. P. Heible and R. R. Ruffolo Therapeutic Applications of Agents Interacting with α_2 -Adrenoceptors, p. 180-206 in Progress in Basic and Clinical Pharmacology Vol. 8, P. Lomax and E. S. Vesell Ed., Karger, 1991). 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 클로니딘이 주로 경구로 사용되지만, 패치 제제가 공지되어 있다.

[0005] 공개 US 특허 출원 US 20050276830은 α_2 아드레날린성 수용체 효능제 및 염증성 피부 장애를 치료 또는 예방하기 위한 이의 용도를 개시한다.

[0006] 건선 및 관련 증상의 치료 또는 예방을 위한 신규한 효과적이고 안전한 방법 및 조성물에 대한 필요성이 여전하다. 이러한 방법 및 조성물은 본원에 기재되어 있다.

발명의 내용

[0007] 본 발명에 이르러, 부작용이 없거나 거의 없이 건선을 치료 또는 예방하는 데 α_2 아드레날린성 수용체 효능제가 효과적이라는 것을 발견하였다.

[0008] 일반적인 일 양태에서, 본 발명의 실시양태는 피험체에서 건선 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 건선 또는 이와 관련된 증상이 발병한 또는 발병하기 쉬운 피험체의 피부 부위에 치료학적 유효량의 α_2 아드레날린성 수용체 효능제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 국소로 투여하는 것을 포함한다.

[0009] 다른 일반적인 양태에서, 본 발명의 실시양태는 건선 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 키트에 관한 것이다. 상기 키트는

[0010] (1) 치료학적 유효량의 α_2 아드레날린성 수용체 효능제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 국소로 투여 가능한 조성물; 및

- [0011] (2) 건선 또는 이와 관련된 증상이 별명한 또는 별명하기 쉬운 피험체의 피부 부위에 국소로 투여 가능한 조성물을 국소로 투여하기 위한 설명서
- [0012] 를 포함한다.
- [0013] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에서 사용되는 a2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘이다.
- [0014] 본 발명의 상세한 설명 및 이의 바람직한 실시양태 및 특허청구범위를 비롯한 하기 개시내용으로부터 본 발명의 다른 양태, 특징 및 이점이 명확할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

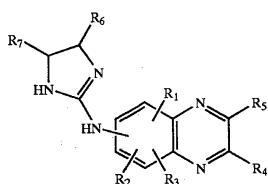
- [0015] 다양한 공보, 논문 및 특허가 배경기술에서 및 명세서 전체에 걸쳐 인용되거나 기재되어 있고; 이들 참조문헌 각각은 그 전문이 참조문헌으로 본원에 포함된다. 본 명세서에 포함된 문현, 조항, 자료, 장치, 논문 또는 등의 토론은 본 발명에 대한 정황을 제공하는 목적이다. 이러한 토론은 임의의 또는 모든 이러한 사안이 개시되거나 청구된 임의의 본 발명과 관련하여 선행 기술의 일부를 형성한다는 것을 승인하는 것은 아니다.
- [0016] 달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 그렇지 않으면, 본원에 사용된 특정 용어는 명세서에 기재된 바와 같은 의미를 갖는다. 본원에 인용된 모든 특허, 공개 특허 출원 및 공보는 본원에 완전히 기재된 것처럼 참조문헌으로 포함된다. 본원 및 특허청구범위에서 사용되는 단수형은 달리 문맥상 명확히 기재하지 않은 한 복수 언급을 포함한다는 것에 유의해야 한다.
- [0017] 본원에서 사용되는 "건선 또는 이와 관련된 증상"은 임의의 유형 또는 분류의 건선 및 이와 관련된 임의의 증상을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들면, "건선 또는 이와 관련된 증상"이란 용어는 판상형 건선, 농포성 건선, 물방울양 건선(작은 방울과 같은 점) 및 굴측 건선, 손발톱 건선, 건선성 관절염 및 홍피성 건선 및 이의 관련 증상을 포함한다. 상기 용어는 또한 비농포성 건선, 예컨대 심상성 건선(만성 정적 건선(chronic stationary psoriasis), 판상형 건선), 건선성 홍피증(홍피성 건선); 및 농포성 건선, 예컨대 전신성 농포성 건선(폰 줌부쉬 농포성 건선(pustular psoriasis of von Zumbusch)(액체로 채워진 황색의 작은 블리스터), 수장족저 농포성 건선((손바닥 및 발바닥에 주로 영향을 미치는) 수장족저 농포증, 바버형(Barber type)의 농포성 건선, 사지의 농포성 건선), 윤상 농포성 건선, 지속성 선단피부염 및 포진성 농가진 및 이의 관련 증상을 포함한다. 상기 용어는 또한 약물 유발 건선, (겨드랑이, 배꼽 및 엉덩이 등의 접힌 부분에서의) 간찰부 건선, 기저귀 건선 및 지루성 건선 및 이의 관련 증상을 포함한다.
- [0018] 건선의 정도 또는 중증도는 변할 수 있다. 중증도의 정도는 일반적으로 별명한 신체 표면적 비율, 질환 활성(플라크 별적 정도, 두께 및 벗겨짐), 선행 치료에 대한 반응 및 사람에 대한 질환의 영향에 기초한다. "건선 또는 이와 관련된 증상"이란 용어는 (3% 미만의 신체 부위에 영향을 미치는) 경증, (3~10%의 신체 부위에 영향을 미치는) 중등증 또는 (10% 초과의 신체 부위에 영향을 미치는) 중증의 건선 및 이의 증상을 포함한다.
- [0019] 건선은 통상적으로 두껍고, 부은, 건조 피부의 적색 또는 핑크색 부위로 보인다. 이는 통상적으로 팔꿈치, 무릎 및 두피에 걸친 부위에 영향을 미친다. 실질적으로 임의의 신체 부위가 포함될 수 있다. 이것은 외상, 반복 문지름, 사용 또는 찰파상 부위에서 더 일반적으로 되는 경향이 있다. 건선은 많은 상이한 외관을 갖는다. 이것은 작고 편평한 튀어나온 부분, 부은 피부의 크고 두꺼운 플라크, 적색 반 및 핑크색의 약간 건조 피부로부터 벗겨지는 건조 피부의 큰 조각일 수 있다. 때때로 피부의 이러한 작은 건조 흰색 조각 중 하나를 떼어내면 피부에서 아주 작은 핏덩어리가 생긴다. 이는 의학적으로 아우스피츠 증후(Auspitz sign)라 불리는 건선에서의 특별한 진단 증후라 칭한다.
- [0020] 특히 귀두에서의 성기 병변이 통상적이다. 배꼽 또는 엉덩이 사이의 부위(사해부)와 같은 습한 부위에서의 건선은 편평한 적색 반으로 보일 수 있다. 이러한 비정형 외관은 진균 감염, 효모 감염, 피부 자극 또는 박테리아 스타프(Staph) 감염과 같은 다른 피부 병증과 혼동될 수 있다.
- [0021] 손발톱에서, 이것은 매우 작은 패인 자국(끝 부분 함몰 또는 손발톱 위의 흰색 반점) 또는 "유점"이라 불리는 더 큰 황갈색의 손발톱 바닥의 분리로 보일 수 있다. 손발톱 건선은 진균 손발톱 감염과 혼동되거나 이것으로 부정확하게 진단될 수 있다.
- [0022] 두피에서, 이것은 건조 조각 및 적색 피부 부위를 갖는 중증 비듬으로 보일 수 있다.
- [0023] 본 개시내용과 관련하여, 건선이 별명한 또는 건선이 별명하기 쉬운 피부 부위는 당해 분야에서 공지된 임의의

진단 징후 또는 수단을 이용하여 확인할 수 있고, 본 발명의 실시양태에 따른 방법에 의해 치료할 수 있다.

- [0024] 본원에서 사용되는 "α2 아드레날린성 수용체 효능제" 또는 "α2 아드레날린수용체의 효능제"는 알파 아드레날린성 수용체 서브클래스 α2에 결합하여 이를 선택적으로 자극하는 화합물을 의미한다. 이러한 화합물은 포유동물, 특히 인간의 신체로 도입될 때 강력한 혈관수축 효과를 가질 수 있다.
- [0025] 본원에서 사용되는 "알킬"이란 용어는 포화, 1가, 비분지형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 의미한다. 알킬 기의 예로는 (C1-C3) 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 (C4-C8) 알킬 기, 예컨대 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-디메틸-1-프로필, 2-메틸-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸 2,2-디메틸-1-부틸, 3, 3-디메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 알킬 기는 1개 이상의 적합한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0026] 본원에서 사용되는 "알콕시"란 용어는 알킬의 산소 에테르 라디칼을 의미한다. 알콕시의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로록시, sec-부톡시, t-부톡시, n-헥실옥시 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 알콕시기는 1개 이상의 적합한 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.
- [0027] 특정 기(예를 들면, 알킬, 알콕시)가 "치환"될 때, 그 기는 치환기의 목록으로부터 독립적으로 선택되는 1개 이상의 치환기, 바람직하게는 1개 내지 5개의 치환기, 더 바람직하게는 1개 내지 3개의 치환기, 가장 바람직하게는 1개 내지 2개의 치환기를 가질 수 있다.
- [0028] 치환기와 관련하여, "독립적으로"란 용어는 그 치환기의 1개 이상이 가능할 때, 그 치환기가 서로 동일하거나 상이할 수 있다는 것을 의미한다.
- [0029] 본원에서 사용되는 "할로겐"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 상응하게, "할로"란 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.
- [0030] 본원에서 사용되는 화합물 명칭은 그 화합물의 모든 가능한 기준의 이성체 형태(예를 들면, 광학 이성체, 거울상 이성체, 부분입체이성체, 라세미체 또는 라세미 혼합물), 에스테르, 프로드릭, 대사체 형태 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하도록 의도된다. 예를 들면, "브리모니딘"은 화합물(5-브로모-퀴노살린-6-일)-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-아민 및 그 화합물의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 브리모니딘 타르트레이트일 수 있다.
- [0031] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는 염(들)"이란 구는 포유동물에서의 국소 용도에 안전하고 효과적이며 원하는 생물학적 활성을 보유하는 관심있는 화합물의 염을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염은 명시된 화합물에 존재하는 산성 기 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 산 부가염으로는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 니트레이트, 철레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명에서 사용되는 특정 화합물은 다양한 아미노산과 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기 염으로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 및 디에탄올아민 염을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 약학적으로 허용되는 염에 대한 검토를 위해 문헌 [BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977)(본원에 참조문헌으로 포함됨)]을 참조한다.
- [0032] 본원에서 사용되는 "수화물"이란 용어는 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는 관심있는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 의미한다.
- [0033] 본원에서 사용되는 "국소로 투여 가능한 조성물", "국소 조성물" 또는 "국소 제제"란 용어는 본 발명의 실시양태에 따라 명시된 화합물의 국소 전달에 약학적으로 및/또는 화장품용으로 허용되는 임의의 제제 또는 조성물을 의미한다. 본 발명의 실시양태에서 국소 투여에 사용될 수 있는 제제의 예시적인 형태로는 스프레이, 미스트, 에어로졸, 용액, 로션, 젤, 크림, 연고, 페이스트, 고약, 에멀션 및 혼탁액을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 국소로 투여 가능한 조성물의 선택은 치료 또는 예방하고자 하는 중상의 성질, 투여하는 특정 화합물 및 존재하는 다른 부형제의 이화학적 특성, 제제 중의 이의 안정성, 이용 가능한 제조 설비 및 비용 제약을 비

롯한 여러 인자에 따라 달라진다.

- [0034] 본원에서 사용되는 "조성물"이란 용어는 명시된 양의 명시된 성분을 포함하는 생성물 및 명시된 양의 명시된 성분의 조합으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생기는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0035] 본원에서 사용되는 "카보머"는 물 중에 분산성이지만 불용성인 다양한 중합체 산에 대한 USP 명칭이다. 산 분산액을 염기로 중화시킬 때, 깨끗하고 안정한 겔이 형성된다. 카보머 934P는 생리학적으로 불활성이고 1차 자극물 또는 증감제가 아니다. 다른 카보머로는 910, 940, 941 및 1342를 들 수 있다.
- [0036] 본원에서 사용되는 "피험체"란 용어는 본 발명의 실시양태에 따른 화합물 또는 국소 제제가 투여되는 또는 투여된 임의의 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다. 본원에서 사용되는 "포유동물"이란 용어는 임의의 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예로는 소, 말, 양, 돼지, 고양이, 개, 마우스, 랙트, 래빗, 기니아 피그, 원숭이, 인간 등, 더 바람직하게는, 인간을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 피험체는 건선 및 이와 관련된 증상의 관찰 또는 실험, 치료 또는 예방을 필요로 하거나 이의 대상이 된다.
- [0037] 키트와 관련하여 본원에서 사용되는 "설명서"란 용어는 키트의 지정된 사용에 대한 키트의 유용성을 알리기 위해 사용될 수 있는 공보, 기록, 도표 또는 임의의 다른 표현 매체를 포함한다. 설명서는, 예를 들면 키트 용기에 찍혀 있거나 용기 내에 포함될 수 있다.
- [0038] 일 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애 또는 하나 이상의 이의 인식 가능한 증상의 경감, 예방 또는 치유, 예를 들면 피부에서의 홍반 및/또는 인설성 반의 감소에 의한 건선 치료를 의미한다. 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 포유동물 내에 또는 포유동물에 의해, 반드시 인식될 필요는 없는, 치료하고자 하는 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 측정 가능한 신체 매개변수의 경감, 예방 또는 치유를 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 신체적으로, 예를 들면 인식 가능한 증상의 안정화, 생리학적으로, 예를 들면 신체 매개변수의 안정화 또는 둘 다에서의 질환 또는 장애의 억제 또는 느린 진행을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애의 발병 지연을 의미한다.
- [0039] 특정 실시양태에서, 관심있는 화합물을 예방 조치로서 투여한다. 본원에서 사용되는 "예방" 또는 "예방하는"은 소정의 질환 또는 장애를 얻을 위험의 감소를 의미한다. 실시양태의 바람직한 방식에서, 특정 화합물을, 건선의 증상이 없거나 최소이더라도, 건선에 대한 소인, 선천적 질환을 갖는 피험체에게 예방 조치로서 투여한다.
- [0040] 본원에서 사용되는 "치료학적 유효량의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제"는 치료하고자 하는 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하는, 조사원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의가 추구하는, 조직계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 이끄는 α 2 아드레날린성 수용체 효능제의 양을 의미한다. 바람직한 실시양태에서, 치료학적 유효량의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제는 건선 또는 이와 관련된 증상을 치료하거나, 이의 치료를 개선하거나, 이를 예방학적으로 예방하기에 효과적이다.
- [0041] 일반적인 일 양태에서, 본 발명은 피험체에서의 건선 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 치료 또는 예방 하에 건선 또는 이와 관련된 증상이 발병한 또는 발병하기 쉬운 피험체의 피부 부위에 치료학적 유효량의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 국소로 투여하는 것을 포함한다.
- [0042] 본 발명의 실시양태에서, α 2 아드레날린성 수용체 효능제는 공개 US 특허 출원 US 20050276830(이는 그 전문이 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 개시된 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다.
- [0043] 본 발명의 일 실시양태에서, α 2 아드레날린성 수용체 효능제는 하기 화학식 (I)의 화합물이다:



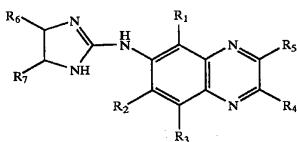
(I)

[0045] [식 중, R₁, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 바람직하게는 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는 비치환 알콕시이고; R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 바람직하게는 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는 비치환 알콕시이고; R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 수소, 니트로, 알킬, 바람직하게는 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는 비치환 알콕시이다].

[0046] 바람직한 실시양태에서, R₆ 및 R₇은 둘 다 화학식 (I)에서 수소이다.

[0047] 다른 바람직한 실시양태에서, R₄ 및 R₅는 둘 다 화학식 (I)에서 수소이다.

[0048] 본 발명의 일 실시양태에서, α2 아드레날린성 수용체 효능제는 하기 화학식 (Ia)의 화합물이다:



(Ia)

[0049]

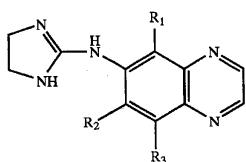
[0050] [식 중, R₁, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 바람직하게는 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는 비치환 알콕시이고; R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 바람직하게는 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는 비치환 알콕시이고; R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 수소, 니트로, 알킬, 바람직하게는 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는 비치환 알콕시이다].

[0051] 바람직한 실시양태에서, R₆ 및 R₇은 둘 다 화학식 (Ia)에서 수소이다.

[0052] 다른 바람직한 실시양태에서, R₄ 및 R₅는 둘 다 화학식 (Ia)에서 수소이다.

[0053] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 (Ia)에서 R₂ 및 R₃은 둘 다 수소이고, R₁은 할로, 바람직하게는, 브로모이다.

[0054] 본 발명의 일 실시양태에서, α2 아드레날린성 수용체 효능제는 하기 화학식 (Ib)의 화합물이다:



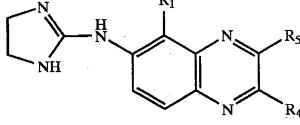
(Ib)

[0055]

[0056] [식 중, R₁, R₂ 및 R₃은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 알킬, 바람직하게는, 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는, 비치환 알콕시이다].

[0057] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (Ib)에서 R₂ 및 R₃은 둘 다 수소이고, R₁은 할로, 바람직하게는, 브로모이다.

[0058] 본 발명의 일 실시양태에서, α2 아드레날린성 수용체 효능제는 하기 화학식 (Ic)의 화합물이다:



(Ic)

[0059]

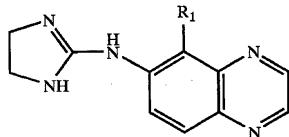
[0060] [식 중, R₁은 수소, 할로겐, 알킬, 바람직하게는, 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는 비치환 알콕시이다].

[0061] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (Ic)에서 R₁은 할로, 더 바람직하게는, 브로모이고; R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로

수소, 알킬, 바람직하게는, 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는, 비치환 알콕시이다.

[0062] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (Ic)에서 R₄ 및 R₅ 중 하나 이상은 수소이다.

[0063] 본 발명의 일 실시양태에서, α2 아드레날린성 수용체 효능제는 하기 화학식 (Id)의 화합물이다:

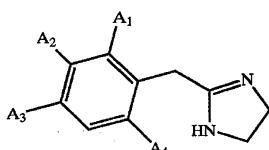


[0064] (Id)

[0065] [식 중, R₁은 수소, 할로겐, 알킬, 바람직하게는, 비치환 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는, 비치환 알콕시이다].

[0066] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (Id)에서 R₁은 할로, 더 바람직하게는, 브로모이다.

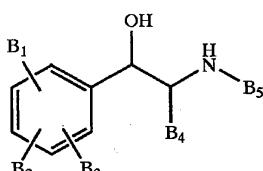
[0067] 다른 본 발명의 실시양태에서, α2 아드레날린성 수용체 효능제는 하기 화학식 (II)의 화합물이다:



(II)

[0068] [식 중, A₁, A₃ 및 A₄는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고; A₂는 독립적으로 수소 또는 히드록시이다].

[0069] 다른 본 발명의 실시양태에서, α2 아드레날린성 수용체 효능제는 하기 화학식 (III)의 화합물이다:



(III)

[0070] [식 중, B₁, B₂ 및 B₃은 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 알콕시, 바람직하게는 메톡시이고; B₄ 및 B₅는 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이다].

[0071] 본 발명에서 사용될 수 있는 대표적인 α2 아드레날린성 수용체 효능제로는 표 1에 기재된 것을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

표 1

대표적인 α_2 아드레날린 수용체 효능제

화학식	화합물명
	(5-브로모-2-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-4-퀴나린일)-아민 (브리모니딘)
	(8-브로모-2-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-4-퀴나린일)-아민
	(8-브로모-5-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-4-퀴나린일)-아민
	(5-브로모-3-메틸-2-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-4-퀴나린일)-아민
	(5-브로모-2-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-4-메토キ시-4-퀴나린일)-아민
	(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-2-퀴나린일-아민
	(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-5-퀴나린일-아민

[0074]

화학식	화합물명
	테트라히드로잘린
	나파졸린
	옥시메타졸린
	크실로메타졸린
	에피네프린
	노르에피네프린
	페닐에프린
	메톡시아민

[0075]

[0076] 가장 바람직한 α 2 아드레날린성 수용체 효능제는 브리모니딘, (5-브로모-퀴누살린-6-일)-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-아민 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 타르트레이트 염이다.

[0077] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 약학적으로 허용되는 담체 및 치료학적 유효량의 브리모니딘을 포함하는 조성물을 피험체의 피부에 국소로 투여하는 것을 포함한다.

[0078] 당업자는 본 발명에서 사용하고자 하는 치료학적 유효량의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제는 특정 피험체, 예를 들면 성별, 식이, 건강 등, 중증도 및 합병증 및 치료 또는 예방하고자 하는 건선의 유형, 사용되는 제제 등과 같은 인자에 의해 달라진다는 것을 인식할 것이다.

[0079] 본 개시내용의 견지에서, 피험체에 대한 국소 조성물의 투여의 효과를 평가하기 위해 표준 절차를 수행하여, 당업자가 α 2 아드레날린성 수용체 효능제의 치료학적 유효량을 결정하게 할 것이다. 예를 들면, 치료 전에 및 후에 건선 부위 중증도 지수(PASI; psoriasis area severity index)를 측정함으로써, 예를 들면 국소로 투여되는 α 2 아드레날린성 수용체 효능제의 임상적으로 관찰 가능한 유리한 효과를 피험체로부터 직접 관찰하거나 모니터링한다. PASI는 병변의 중증도 및 발병 부위의 평가를 0(질환 무) 내지 72(최대 질환) 범위의 단일 점수로 조합한다.

[0080] 임상적으로 관찰 가능한 유리한 효과는, 본 발명의 조성물이 건선과 관련된 증상이 관찰 가능한 후에 피험체에 투여될 때, 그 증상이 추가의 진행 또는 악화로부터 예방되거나, 본 발명의 실시양태에 따른 특정 조성물의 투

여가 없을 때보다 더 적은 정도로 진행하는 상황일 수 있다. 임상적으로 관찰 가능한 유리한 효과는, 본 발명의 조성물이 건선과 관련된 증상이 관찰 가능하기 전에 피험체에 투여될 때, 그 증상이 발병으로부터 예방되거나, 후속하여 본 발명의 조성물의 투여가 없을 때보다 더 적은 정도로 발병하는 것일 수 있다.

- [0081] 일 실시양태에서, 치료학적 유효량의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제는 건선 또는 이와 관련된 증상과 관련하여 피험체의 불편함의 증상 또는 상태를 적어도 약 20%, 예를 들면 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100% 감소시킬 수 있다.
- [0082] 다른 실시양태에서, 치료학적 유효량의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제는 건선 또는 이와 관련된 증상과 관련하여 피험체의 불편함의 증상 또는 상태를 예방하거나, 이의 발병 확률을 적어도 약 20%, 예를 들면 적어도 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90% 또는 약 100% 감소시킬 수 있다.
- [0083] 사용되는 화합물의 활성, 특정 국소 제제의 특성 및 치료 또는 예방되는 피부 장애의 정체 및 중증도에 따라 훈련된 의학 전문의가 용법 및 투약 빈도를 결정한다.
- [0084] 본 발명의 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 0.01~5 중량%의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 포함한다. 예를 들면, 상기 조성물은 0.01 중량%, 0.05 중량%, 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 0.9 중량%, 1 중량%, 2 중량%, 3 중량%, 4 중량% 또는 5 중량%의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 포함할 수 있다.
- [0085] 바람직한 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 0.05~0.5 중량%, 0.07~0.7 중량% 또는 0.1~0.6 중량%의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 포함한다.
- [0086] 건선 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위해, 본 개시내용의 견지에서, 국소로 투여 가능한 본 발명의 조성물을 당해 분야에 공지된 임의의 종래 방식으로, 예를 들면 드롭페 또는 어플리케이터 스틱에 의해, 에어로졸 어플리케이터를 통해 미스트로서, 피내 또는 경피 패치를 통해 또는 단순히 본 발명의 제제를 발병 부위에 손가락으로 바릅으로써 발병 부위에 국소로 직접 도포할 수 있다. 일반적으로, 발병 피부 부위에 도포되는 본 발명의 국소 제제의 양은 피부 표면적 1 cm²당 약 0.1 g~약 5 g, 바람직하게는, 피부 표면적 1 cm²당 0.2 g~약 0.5 g 범위이다. 통상적으로, 1일당 1회 내지 4회 도포가 치료 기간 동안 추천된다.
- [0087] 본 발명의 방법을 건선 또는 이와 관련된 증상을 위한 하나 이상의 다른 치료제 및 약물과 함께 이용할 수 있다.
- [0088] 다른 약물 또는 치료제를 α 2 아드레날린성 수용체 효능제의 투여와 동시에 또는 순서대로 및 시간 간격 내에 피험체에게 투여하여, 활성 성분 또는 활성제는 건선 및 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위해 함께 작용할 수 있다. 예를 들면, 다른 약물 또는 치료제 및 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 동일한 또는 상이한 시간에 동일한 또는 별개의 제제로 투여할 수 있다.
- [0089] 추가의 치료제 또는 약물을 전달하기 위해 경구, 경구내; 직장, 비경구, 국소, 상피내, 경피, 피하, 근육내, 비강내, 설하, 협측, 경막내, 안내, 호흡기내 또는 비강 흡입(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 임의의 적합한 투여 경로를 이용할 수 있다.
- [0090] 일 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 따른 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 콜타르, 디트라놀(안트랄린), 데소시메타손(Topicort)과 같은 코티코스테로이드, 플루오시노니드, 비타민 D 유사체(예를 들면, 칼시포트리올), 레티노이드, 아르간 오일 등에 의한 국소 치료와 함께 사용한다.
- [0091] 다른 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 따른 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 광치료, 예컨대 일광 또는 자외선 B(UVB)(315~280 nm)에 대한 매일의 짧은 태우지 않는 노출과 함께 사용한다.
- [0092] 다른 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 따른 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 광화학치료, 즉 소랄렌과 자외선 A 광치료(PUVA)의 병용 치료에서 사용한다.
- [0093] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 따른 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를, 예를 들면 메토트렉세이트, 시클로스포린 및 레티노이드(비타민 A의 합성 형태)와 같은 약물의 주사 또는 경구 투여에 의한 전신 치료와 함께 사용한다.
- [0094] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 따른 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 Amevive[®], Enbrel[®], Humira[®] 및 Remicade[®]와 같은 생물의약품과 함께 사용한다.

- [0095] 본 발명의 다른 양태는 건선 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 키트에 관한 것이다. 상기 키트는
- [0096] (1) 치료학적 유효량의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 국소로 투여 가능한 조성물; 및
- [0097] (2) 건선 또는 이와 관련된 증상이 별명한 또는 발병하기 쉬운 피험체의 피부 부위에 국소로 투여 가능한 조성물을 국소로 투여하기 위한 설명서
- [0098] 를 포함한다.
- [0099] 본 발명의 일 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 임의의 약학적으로 적합한 물질로 제조된, 하나의 적합한 컨테이너, 예컨대 적합한 작은 구멍 크기를 갖는 드롭퍼, 병 또는 관, 예컨대 끝이 연장된 관 내에 포함된다. 본 발명의 국소 제제는 플라스틱 스퀴즈 병 또는 관으로 충전되고 포장될 수 있다. 본 발명의 국소 제제를 포장하기에 적합한 컨테이너 밀폐 시스템은, 예를 들면 Wheaton Plastic Products(1101 Wheaton Avenue, Millville, N.J. 08332)로부터 상업적으로 구입 가능하다.
- [0100] 바람직하게는, 설명서는 본 발명의 제제, 예를 들면 팜플렛 또는 포장 라벨로 포장된다. 라벨 설명서는 건선 또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방하기에 충분한 양으로 및 이에 충분한 시간 기간 동안 본 발명의 국소 제제를 어떻게 투여하는지를 설명한다. 바람직하게는, 라벨은 용법 및 투여 설명서, 국소 제제의 조성물, 임상 약리학, 약제 내성, 약동학, 흡수, 생체이용율 및 병용금기를 포함한다.
- [0101] 국소로 투여 가능한 조성물은 약학적으로 허용되는 담체 및 치료학적 유효량의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제를 포함하는 본 발명의 실시양태에서 사용할 수 있다. 본 발명의 실시양태의 특정 화합물의 국소 전달에 유용한 담체는 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대 폴리알콜 또는 물; 에멀션(수중유 또는 유중수 에멀션 중 어느 하나), 예컨대 크림 또는 로션; 마이크로 에멀션; 젤; 연고; 리포솜; 분말; 및 수용액 또는 혼탁액(이들로 제한되지는 않음)을 비롯한 의약품을 국소로 투여하기 위해 당해 분야에서 공지된 임의의 담체일 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 결합제, 혼탁제, 활택제, 향료, 보존제, 염료 및 코팅(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 필수 및 불활성 약학적 부형제를 포함한다.
- [0102] 약학적으로 허용되는 담체를 치료학적 유효량의 α 2 아드레날린성 수용체 효능제와 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들면 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997)](이들 둘 다 본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)과 같은 표준 참조 문헌에 제공된 방법에 따라 혼합함으로써 국소로 투여 가능한 조성물을 제조한다.
- [0103] 일 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 에멀션 형태이다. 에멀션, 예컨대 크림 및 로션은 본 발명에서 사용하기에 적합한 국소 제제이다. 에멀션은 1개의 상이 $0.1 \mu\text{m}$ ~ $100 \mu\text{m}$ 직경 범위의 액적으로서 다른 상에 분산된, 2개 이상의 비혼화성 상을 포함하는 분산 시스템이다. 유화제는 통상적으로 안정성을 개선하기 위해 포함된다. 물이 상에 분산되고 오일이 분산 매체일 때, 그 에멀션을 유중수 에멀션이라 부른다. 오일이 액적으로서 수상에 걸쳐 액적으로서 분산될 때, 그 에멀션을 수중유 에멀션이라 부른다. 국소 담체로서 사용될 수 있는 에멀션, 예컨대 크림 및 로션 및 이의 제법은 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)(본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)]에 개시되어 있다.
- [0104] 다른 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 젤 형태, 예를 들면 2상 젤 또는 1상 젤이다. 젤은 액체에 의해 완전히 퍼진 작은 무기 입자 또는 큰 유기 분자의 혼탁액으로 이루어지는 반고체 시스템이다. 젤 집괴가 작은 별개의 무기 입자의 네트워크를 포함할 때, 이것은 2상 젤로 분류된다. 1상 젤은 액체를 통해 균일하게 분포된 유기 거대분자로 구성되어 분산된 거대분자와 액체 사이에 명확한 경계가 존재하지 않는다. 본 발명에 사용하기에 적합한 젤은 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)](본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 개시되어 있다. 본 발명에 사용하기 위한 다른 적합한 젤을 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)(이들 특허 각각은 본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 개시되어 있다.
- [0105] 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은, 물을 젤화시키는 양의, 카보머, 글리세린 폴리아크릴레이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용되는 젤화제 및 물을 포함하는 수성 젤을 포함하

고, 국소 조성물은 생리학적으로 허용되는 pH를 갖는다.

- [0106] 본 발명의 실시양태에 따라 조성물에서 사용할 수 있는 중합체 중점제(겔화제)는 미용 및 약학 산업에서 흔히 사용되는 친수성 및 히드로알콜성 겔화제와 같은 당업자에게 공지된 것을 포함한다. 바람직하게는, 친수성 또는 히드로알콜성 겔화제는 "CARBOPOL[®]"(B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio), "HYPAN[®]"(Kingston Technologies, Dayton, N.J.), "NATROSOL[®]"(Aqualon, Wilmington, Del.), "KLUCEL[®]"(Aqualon, Wilmington, Del.) 또는 "STABILEZE[®]"(ISP Technologies, Wayne, N.J.)를 포함한다. 바람직하게는, 겔화제는 상기 조성물의 약 0.2%~약 4 중량%를 차지한다. 더욱 특히, "CARBOPOL[®]"에 대한 바람직한 조성 중량 백분율 범위는 약 0.5%~약 2%이지만, "NATROSOL[®]" 및 "KLUCEL[®]"에 대한 바람직한 중량 백분율 범위는 약 0.5%~약 4%이다. "HYPAN[®]" 및 "STABILEZE[®]" 둘 다에 대한 바람직한 조성 중량 백분율 범위는 0.5%~약 4%이다.
- [0107] "CARBOPOL[®]"은 일반적인 채택 명칭 카보머가 주어진 다양한 가교 결합된 아크릴산 중합체 중 하나이다. 이 중합체는 물 중에 용해되고 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에탄올아민 또는 다른 아민 염기와 같은 원인 물질에 의한 중화시 투명한 또는 약간 혼탁한 겔을 형성한다. "KLUCEL[®]"은 물 중에 분산되고 완전 수화시 균일한 겔을 형성하는 셀룰로스 중합체이다. 다른 바람직한 겔화 중합체는 히드록시에틸셀룰로스, 셀룰로스 검, MVE/MA 데카디 엔 크로스중합체, PVM/MA 공중합체 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0108] 다른 바람직한 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 연고 형태이다. 연고는 물이 있다면 이를 약간 포함하는 기름이 많은 반고체이다. 바람직하게는, 연고는, 예컨대 왁스, 석유 또는 겔화 미네랄 오일에 기초하는 탄화수소이다. 본 발명에 사용하기에 적합한 연고는 당해 분야에 널리 공지되어 있고 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)](본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 개시되어 있다.
- [0109] 본 발명의 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 스테아르산, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 글리세린, 물 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 포함하는 크림 및 연고 중 하나 이상을 포함하고, 국소 조성물은 생리학적으로 허용되는 pH를 갖는다.
- [0110] 다른 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 수용액 또는 혼탁액, 바람직하게는, 수용액 형태이다. 본 발명에 사용하기에 적합한 수성 국소 제제는 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)](본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 개시된 것을 포함한다. 다른 적합한 수성 국소 담체 시스템은 미국 특허 제5,424,078호 (1995년 6월 13일 등록); 미국 특허 제5,736,165호(1998년 4월 7일 등록); 미국 특허 제6,194,415호(2001년 2월 27일 등록); 미국 특허 제6,248,741호(2001년 6월 19일 등록); 제6,465,464호(2002년 10월 15일 등록)(이들 특허 모두 본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 개시된 것을 포함한다.
- [0111] 본 발명의 국소 제제의 pH는 바람직하게는 생리학적으로 허용되는 pH, 예를 들면 약 6~약 8, 더 바람직하게는, 약 6.3~약 6.5 범위 내에 있다. pH를 안정화하기 위해, 바람직하게는, 유효량의 완충제가 포함된다. 일 실시양태에서, 완충제는 수성 국소 제제의 약 0.05~약 1 중량%의 양으로 상기 제제에 존재한다. 산 또는 염기를 필요로 대로 pH를 조정하기 위해 사용할 수 있다.
- [0112] 긴장성 조절제는 본 발명의 실시양태에서 사용하고자 하는 수성 국소 제제 중에 포함될 수 있다. 적합한 긴장성 조절제의 예로는 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨, 텍스트로스, 글리세린 및 프로필렌 글리콜을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 긴장성 조절제의 양은 제제의 원하는 특성에 따라 매우 변할 수 있다. 일 실시양태에서, 긴장성 조절제는 수성 국소 제제의 약 0.5~약 0.9 중량%의 양으로 상기 제제에 존재한다.
- [0113] 바람직하게는, 수성 국소 제제는 약 15 cp~약 25 cp 범위의 점도를 갖는다. 폴리비닐 알콜, 포비돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴록사머, 카복시메틸 셀룰로스 또는 히드록시에틸 셀룰로스(이들로 제한되지는 않음)와 같은 점도 조절제를 첨가함으로써 본 발명의 수용액의 점도를 조정할 수 있다.
- [0114] 바람직한 실시양태에서, 수성 국소 제제는 보존제, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드 또는 이산화염소, 점도 조절제, 예컨대 폴리비닐 알콜 및 완충제 시스템, 예컨대 시트르산나트륨 및 시트르산을 포함하는 등장성 식염수이다.
- [0115] 국소로 투여 가능한 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 보호제, 흡착제, 완화제, 연화제, 보존제,

항산화제, 보습제, 완충제, 가용화제, 피부 침투제 및 계면활성제(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 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)](본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 기재된 것을 포함할 수 있다.

- [0116] 적합한 보호제 및 흡착제는 더스팅 분말, 스테아르산아연, 콜로디온, 디메티콘, 실리콘, 탄산아연, 알로에 베라겔 및 다른 알로에 생성물, 비타민 E 오일, 알란토인, 글리세린, 석유 및 산화아연을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0117] 적합한 완화제는 벤조인, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리비닐 알콜을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0118] 적합한 연화제는 동물 및 식물성 지방 및 오일, 미리스틸 알콜, 명반 및 아세트산알루미늄을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0119] 본 발명의 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 보존제, 국소 마취제 및 피부 보습제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 더 포함한다.
- [0120] 적합한 보존제는 4차 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 세트리미드, 염화데쿠알리니움 및 세틸피리디늄 클로라이드; 수은제, 예컨대 질산페닐수은, 아세트산페닐수은 및 티메로살; 알콜제, 예를 들면 클로로부탄올, 페닐에틸 알콜 및 벤질 알콜; 항박테리아 에스테르, 예를 들면 파라히드록시벤조산의 에스테르; 및 다른 항미생물제, 예컨대 클로르헥시딘, 클로로크레솔, 벤조산 및 폴리믹신을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0121] 이산화염소(ClO_2), 바람직하게는 안정화 이산화염소는 본 발명의 국소 제제에 사용하기에 바람직한 보존제이다. "안정화 이산화염소"란 용어는 산업에서 및 당업자에게 널리 공지되어 있다. 안정화 이산화염소로는 하나 이상의 이산화염소 전구체, 예컨대 하나 이상의 이산화염소 함유 착제 및/또는 하나 이상의 클로라이트 함유 성분 및/또는 수성 매체 중에 분해하거나 분해되어 이산화염소를 형성할 수 있는 하나 이상의 다른 집합체를 들 수 있다. 미국 특허 제5,424,078호(1995년 6월 13일 등록)(본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)는 안과 수용액에 대한 보존제로서 사용될 수 있고 본 발명의 국소 제제에서 유용한 안정화 이산화염소의 형태 및 이의 제조 방법을 개시한다. 특정한 안정화 이산화염소 생성물의 제조 또는 생성은 미국 특허 제3,278,447호(본원에 의해 참조문헌으로 본원에 포함됨)에 기재되어 있다. 본 발명의 실행에서 사용될 수 있는 상업적으로 구입 가능한 안정화 이산화염소는 상표명 Purogene™ 또는 Purite™ 하에 시판되는 미국 오클라호마주 노먼 소재의 BioCide International, Inc.의 독점적 안정화 이산화염소이다. 다른 적합한 안정화 이산화염소 제품으로는 Rio Linda Chemical Company, Inc.에 의해 상표명 DuraKlor 하에 판매되는 것 및 International Dioxide, Inc.에 의해 상표명 Antheium Dioxide 하에 판매되는 것을 들 수 있다.
- [0122] 적합한 항산화제로는 아스코르브산 및 이의 에스테르, 아황산수소나트륨, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 토코페롤 및 EDTA와 같은 칼레이트화제 및 시트르산을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0123] 적합한 보습제로는 글리세린, 소르비톨, 폴리에틸렌 글리콜, 우레아 및 프로필렌 글리콜을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0124] 본 발명에서 사용하기에 적합한 완충제로는 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 락트산 완충제 및 봉산염 완충제를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0125] 적합한 가용화제로는 4차 염화암모늄, 시클로텍스트린, 벤질 벤조에이트, 레시틴 및 폴리소르베이트를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0126] 적합한 피부 침투제로는 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 옥틸페닐폴리에틸렌 글리콜, 올레산, 폴리에틸렌 글리콜 400, 프로필렌 글리콜, N-테실메틸설포사이드, 지방산 에스테르(예를 들면, 이소프로필 미리스테이트, 메틸 라우레이트, 글리세롤 모노올레이트 및 프로필렌 글리콜 모노올레이트); 및 N-메틸 피롤리돈을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0127] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 따른 국소로 투여 가능한 조성물은 바람직하게는 제제 중의 브리모니딘 또는 다른 색상 성분의 색상을 차폐하기에 충분하지만 피부에 대한 자극을 야기하지 않는 양으로 이산화티탄(TiO_2)을 더 포함한다. TiO_2 는 약한 자극 및 눈에 충혈을 야기할 수 있으므로, TiO_2 함유 국소 투여용 조성

물과의 눈 접촉은 피해야 한다.

[0128] 본 발명의 실시양태에 따른 국소로 투여 가능한 조성물은 콜타르, 디트라놀(안트랄린), 테소시메타손(Topicort)과 같은 코티코스테로이드, 플루오시노니드, 비타민 D 유사체(예를 들면, 칼시포트리올), 레티노이드, 아르간오일, 소랄렌, 메토트렉세이트, 시클로스포린, 레티노이드 또는 비타민 A, Amevive®, Enbrel®, Humira® 및 Remicade®의 다른 합성 형태(이들로 제한되지는 않음)를 비롯한 의약품 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 α 2 아드레날린성 수용체 효능제 및 임의로 하나 이상의 다른 약학적으로 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0129] 본 발명의 실시양태에 따라 국소로 투여 가능한 조성물은 국소 마취제 및 진통제, 예컨대 캄페, 멘톨, 리도카인 및 디부카인 및 프라목신; 항진균제, 예컨대 시클로피록스, 클로로크실레놀, 트리아세틴, 셀코나졸, 니스타틴, 운데실렌산, 톨나프테이트, 미코니졸, 클로트리마졸, 옥시코나졸, 그리세오플빈, 에코나졸, 케토코나졸 및 암포테리신 B; 항생제 및 항감염제, 예컨대 무피로신, 에리스로마이신, 클린다마이신, 젠타마이신, 폴리믹신, 바시트라신 및 은 설파디아진; 및 소독제, 예컨대 요오드, 포비딘-요오드, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 클로르헥시딘, 니트로푸라진, 벤조일 페옥사이드, 과산화수소, 헥사클로로펜, 페놀, 레소르시놀 및 세틸피리디늄 클로라이드를 더 포함할 수 있다.

[0130] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예를 참조문헌으로 더 잘 이해될 수 있지만, 당업자는 실시예가 단지 하기의 특허청구범위에 보다 자세히 기재된 본 발명을 예시하는 것이라는 것을 용이하게 이해할 것이다.

실시예 1

겔 제제

[0133] 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여, 예를 들면 명시된 농도에서의 하기 성분을 혼합함으로써 예시적인 겔 제제를 제조하였다:

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%
탈이온수	적량
총	100%

[0134]

실시예 2

[0136] 인간 피험체에서의 건선의 치료를 위한 시험 용액으로서 Alphagan®-P(0.15% 브리모니딘 타르트레이트)를 사용하여 발견 실험을 수행하였다.

[0137] 52세 여성인 피험체는 양 팔꿈치, 등 및 다리 부분에 중증 건선을 나타냈다. 30일의 초기 기간 동안, 피험체를 어떠한 건선 약물로도 치료하지 않았고 비누와 물로만 제한된 피부 치료를 하였다. 그 후, 왼쪽 팔꿈치에 대략 3 인치×6 인치로 측정된 건선의 피부 부위에 Alphagan®-P 1 mL를 1일 2회 도포함으로써 피험체는 Alphagan®-P(0.15% 브리모니딘 타르트레이트)에 의해 10일 치료 요법을 받았다. 이러한 도포를 건선 부위를 완전히 적시는 방식으로 비흡수성 면봉으로 하고, 그 후 공기 건조시켰다. 대조군으로서, 피험체의 오른쪽 팔꿈치는 계속해서 비누와 물로만 치료하였다. 전체 40일 프로토콜을 2회 반복하였다.

[0138] 2가지 바람직한 효과가 Alphagan®-P로 치료된 건선 부위에서 관찰되었다: (1) 건선 플라크 주위의 홍반이 극적으로 감소하고 (2) 플라크의 크기가 현저히 감소하지는 않았지만 가려운 느낌이 완전히 제거되었다. 치료를 중단하였을 때 홍반 및 가려움이 돌아왔다. 반복 시험시 결과를 재현할 수 있었다.

[0139] 이 실험의 결과는 건선이 발병한 피부 부위에 α 2 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 브리모니딘의 국소 도포

가 건선의 증상을 경감하는 데, 예를 들면 홍반 감소 및 가려움 제거를 발생시키는 데 효과적이라는 것을 나타낸다.

[0140] 이론에 구속되고자 함이 없이, a2 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 브리모니딘이 건선이 발병한 피부 부위로의 혈류를 감소시키고 발병 피부 부위에서의 신속한 피부 성장을 느리게 할 수 있어서, 건선 및 이의 증상을 치료 또는 예방할 수 있는 것으로 생각된다.

[0141] 당업자는 광범위한 본 발명의 이의 개념으로부터 벗어남이 없이 상기 기재된 실시양태에 변경을 할 수 있는 것으로 이해할 것이다. 따라서, 본 발명이 개시된 특정 실시양태로 제한되지 않지만, 특히 청구범위에 의해 한정되는 바대로 본 발명의 정신 및 범위 내에 변형을 포함하도록 의도되는 것으로 이해된다.