

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) . Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61K 7/043

(45) 공고일자 2005년11월22일  
(11) 등록번호 10-0530263  
(24) 등록일자 2005년11월15일

(21) 출원번호	10-2003-7001094	(65) 공개번호	10-2003-0036637
(22) 출원일자	2003년01월24일	(43) 공개일자	2003년05월09일
번역문 제출일자	2003년01월24일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/008311	(87) 국제공개번호	WO 2002/07683
국제출원일자	2001년07월18일	국제공개일자	2002년01월31일

## (81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 리히텐슈타인, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 캐냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 에쿠아도르, 필리핀,

AP ARIPO특허 : 캐냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우, 적도 기니,

(30) 우선권주장 10035991.4 2000년07월24일 독일(DE)

(73) 특허권자 폴리켐 에스.에이.  
룩셈부르크 엘-1526 발 플래우리 50

(72) 발명자 마일란드, 페테리코  
이탈리아, 밀라노I-20121,24, 비아산마르코

(74) 대리인 이세진  
김성남

심사관 : 임혜준

## (54) 항진균제 네일 바니쉬 조성물

---

### 요약

본 발명은 a) 적어도 하나의 항진균제 및 b) 적어도 하나의 필름 형성제를 포함하는 조성물로서, 상기 구성성분 b)가 하이드록시알킬키토산 및 카르복시알킬키토산으로부터 선택된 키토산 유도체이며 이의 네일 바니쉬로서의 용도에 관한 것이다. 더 나아가 본 발명은 하이드록시알킬키토산 및 카르복시알킬키토산으로부터 선택된 수용성 필름 형성제의 네일 바니쉬 첨가제로서의 용도에 관한 것이다.

### 색인어

네일 바니쉬, 네일 라카, 하이드록시알킬키토산, 카르복시알킬키토산

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 적어도 하나의 항진균제(antimycotic agent) 및 적어도 하나의 필름 형성제(film forming agent)를 포함하는 조성물 및 이의 네일 바니쉬(nail varnish)로서의 용도에 관한 것이다. 더 나아가 본 발명은 수용성 필름 형성제의 네일 바니쉬 첨가제로서의 용도에 관한 것이다.

#### 배경기술

네일 및 네일 접합부(connection)의 진균증(손발톱사상균증 : onychomycosis)은 만연성 질병이며 대부분의 경우에, 만족스럽게 치유되지 않는다. 손발톱사상균증은 주로 피부사상균(dermatophyte)에 의해서 유발되지만 또한 효모 및 칸디다(Candida)에 의해서도 유발될 수 있다. 이는 효모 또는 곰팡이(mold)를 포함하여, 어떤 곰팡이에 의한 네일의 감염 뿐만 아니라 네일 플레이트(plate)의 피부사상균에 의한 감염을 포함한다. 네일의 피부사상균 감염의 가장 일반적인 원인은 홍색백선균(*Trichophyton rubrum*), 모창백선균(*Trichophyton mentagrophyte*) 및 에피데모피톤 플로코스ум(*epidermophyton floccosum*) 등이다.

손발톱사상균증의 진행은 순환기 장애(circulatory disturbance), 다한증(hyperhidrosis), 고무 장갑 또는 고무 창(sole)의 착용, 메니큐어 손상 및 물과 비누와의 잦은 접촉 등에 의해서 촉진된다. 통상적으로 영향을 받는 직업군은 운동 선수 및 의료분야에 종사하는 사람들이 포함된다.

손톱사상균의 가능한 치료 방식(mode)에는 항진균제가 네일상에 국소적으로 적용되는 네일의 도포용 치료 뿐만 아니라 영향받은 네일의 외과 수술적 또는 화학적 치료, 항진균제가 경구적으로 적용되는 전신적 치료 등이 포함된다. 도포용 치료는 자극적이지 않고 많은 부작용을 가지고 있지 않으면서 네일에 국소적으로 작용하므로 다른 방식들에 비해서 선호되어왔다.

활성제의 도포적 적용을 위한 많은 조성물이 앞서 제안되어져왔다. 예를 들면, WO 00/15202호에서는 손발톱사상균의 치료에 이용될 수 있는 네일용 도포식 적용 제품이 개시되어 있다. 상기 제품은 수분이 없고 하나 이상의 활성제, 캐리어(carrier)로서 락트산, 타르타르산 또는 시트르산의 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>4</sub>-알킬 에스테르 및 선택적으로 생리학적으로 허용되는 보조제(auxiliary)를 포함한다. 바람직한 도포용 투여의 형태는 용액이지만 텅크제(tincture), 애멀전, 젤, 크림 및 패스트(paste)가 또한 가능하다.

최근에 제안되고 있는 또 다른 방식의 도포용 투여는 네일 바니쉬에 항진균제를 포함시키고 이를 네일 및 네일 접합부에 적용하는 것이다. 초기 조성물에서는, 바니쉬가 건조되고 고체 조성물을 형성한 이후 아마도 활성제의 불충분한 생체이용률(bioavailability)로 인하여 심각한 손발톱사상균은 효과적으로 치료될 수 없다는 문제점이 등장하였다.

더욱 최근에는, 전술된 문제점들을 극복하고자 하는 네일 라카(lacquer) 또는 네일 바니쉬가 제안되어져 왔다. 예를 들면, WO 99/39680호는 항진균성 네일 라카를 개시하고 있다. 상기 라카는 손발톱사상균증의 치료에 적합하며 유효량의 시클로피록스(ciclopirox) 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하고 있다. 상기 라카는 단단하고 투명하며 방수성인 필름의 형성에 의해서 치료되는 네일을 보호하는 수불용성 필름 형성 폴리머를 특징으로 한다. 유사하게, EP-A-226984호에서는 수불용성 필름 형성제와 혼합한 1-하이드록시-2-피리돈 예를 들면, 시클로피록스 올아민(ciclopirox olamine), 생리학적으로 허용되는 용매 및 화장품에서 사용되는 통상적인 첨가제를 포함하는 항진균성 네일 바니쉬에 대하여 기재되어 있다.

이러한 기존의 네일 바니쉬는 네일 및 네일 접합부의 진균증을 예방하고 치료하는데 적절함에도 불구하고, 이들은 특정한 피부과적 및 미적 단점을 가지고 있다. 예를 들면, 라카는 적용되었을 때, 특히 손톱주위의 베드(periungueal bed)에 적용되었을 때 발적(burn)을 일으킬 수 있다. 바니쉬 또는 라카의 제거를 위해서는, 유기용매들이 이용되어야 하는데 이들은 노출된 인접한 피부에 해로운 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 상기 네일 바니쉬는 민감성 피부를 가지고 있는 환자에게는 적당하지 않을 것이다. 더 나아가, 네일 바니쉬는 광택이 있고 점착성이 있으며 반짝이는 필름을 형성하는데 이는 모든 진균증 환자에게 적합하지 않을 수 있다. 그들의 광택이 나는 성질로 인하여, 상업적인 항진균성의 네일 라카는 또한 용이하게 교합(splint)되는 경향이 있다. 그 외에, 기존의 네일 라카 제형들은 그들의 구성성분들의 특성으로 인하여, 수분 및 공기에 대하여 비투과성(impermeable)이다. 이는 진균의 치료에는 적합하지 않은 폐색성(occlusive) 약물로 이어진다.

따라서, 본 발명의 목적은 상기 주지된 단점을 극복하면서 용이하게 제형화되고 제조되며 저장될 수 있으며, 좋은 항진균 효과를 제공할 수 있는 네일 바니쉬 조성물을 제공하는 것이다.

### 발명의 요지

상기 목적은 a) 적어도 하나의 항진균제(antimycotic agent) 및 b) 적어도 하나의 수용성 필름 형성제(film forming agent)를 포함하는 조성물에 의해서 달성된다. 더 나아가, 본 발명은 상기 조성물의 네일 바니쉬(nail varnish)로서의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 수용성 필름 형성제의 네일 바니쉬 첨가제로서의 용도에 관한 것이다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명에 따른 조성물은 구성성분 a)로서 적어도 하나의 항진균제를 포함한다. 상기 항진균제는 합성 또는 천연 유래의 어떠한 공지된 항진균제로부터 선택될 수 있다. 활성제는 유리(free) 형태 즉, 유리 산 또는 염기 또는 이의 염의 형태일 수도 있다. 그 예로는 다음을 포함할 수 있다:

- 1-하이드록시-2-피리돈(1-hydroxy-2-pyridone) 화합물 및 이들의 염 예를 들면, 시클로피록스(ciclopirox), 릴로피록스(rilopirox), 피록톤(piroctone), 시클로피록스 올아민(ciclopirox olamine) 및 US-A-4,957,730호에 개시된 1-하이드록시-2-피리돈(1-hydroxy-2-pyridone) 화합물;
- 이미다졸 유도체 및 이들의 염 예를 들면, 클로트리마졸(Clotrimazole), 에코나졸(Econazole), 이소코나졸(Isoconazole), 케토코나졸(Ketoconazole), 미코나졸(Miconazole), 티오코나졸(Tioconazole), 비포나졸(Bifonazole), 펜티코나졸(Fenticonazole) 및 옥시코나졸(Oxiconazole);
- 폴리엔 유도체 및 이들의 염 예를 들면, 니스타틴(Nystatin), 나타마이신(Natamycin) 및 암포테리신(Amphotericin);
- 알릴아민 유도체 및 이들의 염 예를 들면, 나프티핀(Naphtifine) 및 테르비나핀(Terbinafine);
- 트리아졸 유도체 및 이들의 염 예를 들면, 플루코나졸(Fluconazole), 이트라코나졸(Itraconazole), 테르코나졸(Terconazole) 및 보리코나졸(Voriconazole);
- 모르폴린(morpholine) 유도체 및 이들의 염 예를 들면, 아모롤핀(Amorolfine) 및 US-A-5,120,530호에 개시된 모르폴린(morpholine);
- 그리세오후린(griseofulvin) 및 관련된 화합물 예를 들면, 그리세오후린(griseofulvin);
- 산성 화합물 예를 들면, 운데실렌산(undecylenic acid) 및 이들의 염 특히 운데실렌산의 아연 및 칼슘 염;

- 톨나프테이트(tolnaphtate) 및 이의 염; 및
- 플루시토신(flucytosine) 및 이의 염.

항진균제는 바람직하게는 1-하이드록시-2-피리돈 화합물 및 이들의 염으로부터 선택된다.

항진균제는 또한 천연원 특히, 식물 추출물로부터 선택될 수 있다. 이러한 추출물의 예에는 티트리오일(Melaleuca alternifolia), 라벤다 오일(Lavandula officinalis chaix) 및 님 트리의 일 추출물(Azadirachta indica) 등이 포함된다.

항진균제는 단독으로 또는 다른 항진균제와 혼합하여 사용될 수도 있다. 특히, 항진균제가 천연 유래라면, 이는 혼합해서 사용하는 것이 바람직하다. 바람직한 혼합물은 티트리 오일, 라벤더 오일 및 님트리의 일 추출물의 조합이다.

항진균제(구성성분 a))의 양은 이의 구조 및 이의 항균력(antimicrobial ability), 필름으로부터 방출 속도, 확산 특성 및 네일에서 침투 특성에 따라 다양할 것이다. 일반적으로, 항진균제의 유효량 즉, 감염시킨 미생물을 사멸하기에 효과적인 양은 평균 억제 농도(mean inhibitory concentration: MIC)보다 수배 내지 수십배 내지 수백배 더 많을 것이며, 본 발명에 따른 조성물에 도입될 수 있다. 따라서, 구성성분 a)의 양은 전체 조성물의 중량 기준으로 0.1 내지 15 중량%, 보다 바람직하게는 0.3 내지 15 중량%, 가장 바람직하게는 0.5 내지 10 중량% 범위내에 있는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 조성물은 또한 구성성분 b)로서 적어도 하나의 수용성 필름 형성제를 포함한다. 상기 수용성 필름 형성제는 당업계에 공지된 어떠한 수용성 필름 형성제로부터 선택될 수 있다. 필름 형성제는 정의에 의하면(예를 들면, DIN 55945(12/19188)) 얇은 막 또는 커버와 같은 필름을 형성하는데 필수적인 바인더의 구성성분으로 정의된다.

본 발명에서 용어 “수용성”은 필름 형성제가 물과 충분한 상용성이 있어서 20°C에서 필름 형성제의 1부(part)가 물의 100부 이하(parts or less), 바람직하게는 50부 이하, 더욱 바람직하게는 30부 이하, 가장 바람직하게는 10부 이하에서 용해될 수 있다는 것을 의미한다.

수용성 필름 형성제의 존재로 인하여 다양한 유형의 용매 이용이 가능하여, 약제의 용이한 적용 및 제형의 보관을 간편화할 수 있다. 필름 형성제는 다양한 유형의 용매와 혼합하여 사용할 수 있기 때문에, 본 발명에 따른 네일 바니쉬 조성물은 발적을 유발하지 않고 유기 용매의 사용 없이도 용이하게 제거할 수 있으며 곰팡이 세포의 증식이 균사(hyphae)의 존재에 의해서 촉진되는 손톱주위의 베드에도 적용될 수 있도록 제형이 선택될 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 비록 환자가 특정 유기 용매에 불리하게 반응하는 민감성 피부를 가지고 있을지라도 네일 바니쉬로서 적용될 수 있다. 더 나아가, 수용성 필름 형성제는 본 발명에 따른 조성물에 사용될 때 광택이 나지 않고 점착성이 없으며 매우 유연한(plastic) 필름을 제공하는데 이러한 필름은 다수의 진균증 환자가 선호하는 매트하고 자연스러운 외양을 가지고 있다. 추가적인 장점으로서, 본 발명의 조성물은 네일 바니쉬로서 사용될 때 수분 및 공기에 대하여 투과성이 있어서 진균을 치료하는데 효과적인 도구가 될 수 있다.

본 발명에 따라 사용되는 필름 형성제로는 합성 또는 천연 유래의 전형적인 고분자 화합물이 사용될 수 있는데 이들은 수용성이거나 물에 대한 용해도를 부여하기 위해서 작용기(functional group)에 의해서 유도되어져 있다. 바람직하게는, 천연적으로 존재하는 폴리머의 수용성 유도체 또는 천연적으로 존재하는 폴리머의 유도체가 도입되는 것이다. 특히 키틴의 디아실레이션(deacylation) 산물이며 그 자체는 수불용성인 키토산의 수용성 유도체를 이용하는 것이 바람직하다. 키틴은 예를 들면, 갑각류 동물 및 많은 곤충의 껍질을 구성하는 천연 물질이다.

하이드록시알킬키토산 및 카르복시알킬키토산이 특히 적합하다. 하이드록시알킬키토산은 1 내지 3개의 하이드록시기를 가지는 C<sub>1-6</sub> 알킬기로 유도된 키토산을 포함한다. 예로서, 하이드록시프로필키토산이 언급될 수 있다. 카르복시메틸키토산은 1 내지 3개의 카르복시기를 가지는 C<sub>1-6</sub> 알킬기로 유도된 키토산을 포함한다. 예로서, 카르복시메틸키토산이 언급될 수 있다.

수용성 필름 형성제(구성성분 b))는 본 발명의 조성물의 필름의 형성이 제공될 수 있는 한은 어떠한 양으로도 이용될 수 있다. 전형적으로, 구성성분 b)의 양은 전체 조성물 중량 기준으로 0.1 내지 10 중량%, 보다 바람직하게는 0.3 내지 8 중량%, 가장 바람직하게는 0.5 내지 5 중량% 범위내이다.

추가적으로 본 발명에 따른 조성물은 일반적으로 구성성분 c)로서 적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 용매를 포함한다. 이러한 용매는 일반적으로 자극적인 유기용매에 네일 및 인접한 피부의 빈번하고 반복적인 노출을 피하기 위한 수성(water based) 용매이다. 따라서, 생리학적으로 허용되는 용매에는 물 및 보조 용매(co-solvent)와 물의 혼합물이 포함된다.

본 발명에 따른 조성물에서 물과 혼합해서 사용될 수 있는 보조 용매는 특별히 제한적이지 않지만 당업계에 공지된 일반적인 생리학적으로 안전한 유기 용매로부터 선택되어야 한다. 일반적으로, 보조 용매는 친수성 용매이고 바람직하게는 알콜로부터 선택된다.

적당한 알콜은 1 내지 3개의 하이드록시기 및 2 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 분지형 또는 선형의 알콜이며, 여기서 하이드록시기는 부분적으로 에테르로 전환될 수 있다. 특히 적합한 알콜은 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올(이소프로판올)이다. 에탄올 및 이소프로판올이 특히 적합하다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 조성물에 존재하는 물과 혼합하여 사용되는 보조 용매의 총량은 충분히 휘발성이어서 네일 바니쉬의 허용되는 건조 시간을 제공하여야 한다. 일반적인 건조 시간 즉, 접촉에 의해서 건조하는데 소요되는 시간은 5분 이하, 보다 바람직하게는 2분 이하이다.

물이 하나 이상의 보조 용매와 혼합하여 사용될 때, 각각의 용매는 서로 상용성이 있어야 하고 시간의 경과에 따른 상 분리에 대하여 안정한 투명한 용액을 형성하는 것이 중요하다. 더 나아가, 본 발명에 따른 조성물에서 사용되는 용매 시스템은 균일한 증발 속도 및 우수한 안정성을 제공하여야 할 뿐만 아니라 네일 바니쉬의 적용을 용이하게 하기 위해서 양호한 흐름 점성(flow viscosity)을 가능하도록 하여야만 한다.

적어도 하나의 생리학적으로 허용되는 용매(구성성분 c))는 일반적으로 상기 주지된 성질을 부여하기에 적절한 양으로 도입된다. 본 발명에 따른 조성물에서 구성성분 c)는 전체 조성물 중량 기준으로 40 내지 99.8 중량%, 보다 바람직하게는 60 내지 99 중량%, 가장 바람직하게는 80 내지 95 중량%의 양으로 존재하는 것이 바람직하다. 목적한 성질을 부여하기 위해서 구성성분 c)에서 물 함유량은 구성성분 c)의 중량 기준으로 일반적으로 5 내지 60 중량%, 바람직하게는 10 내지 40 중량%이다. 결과적으로, 상기 주지된 성질을 부여하기 위해서 물과 혼합하여 사용되는 보조 용매는 구성성분 c)의 중량 기준으로 일반적으로 20 내지 95 중량%, 바람직하게는 60 내지 90 중량%의 양으로 존재한다.

본 발명에 따른 조성물은 더 나아가 항진균제를 제외한 다른 활성제 예를 들면, 항생제, 항염증제, 방부제 및/또는 국소마취제를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 조성물에 나열될 수 있는 항생제의 예에는 아목시실린(amoxicillin), 암피실린(ampicillin), 벤질페니실린(benzylpenicillin), 세파클러(cefaclor), 세파드록실(cefadroxil), 세팔렉신(cefalexin), 클로람페니콜(chloramphenicol), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 클라불란산(clavulanic acid), 클린다마이신(clindamycin), 독시사이클린(doxycyclin), 에녹사신(enoxacin), 플루클록사실린(Flucloxacillin), 가나마이신(kanamycin), 린코마이신(lincomycin), 미노사이클린(minocyclin), 나프실린(nafcillin), 날리딕스산(nalidixic acid), 네오마이신(neomycin), 노르플록사신(norfloxacin), 오플록사신(ofloxacin), 옥사실린(oxacillin), 페녹시메틸페니실린(phenoxyethylpenicillin), 테트라사이클린(tetracyclin) 및 메클로사이클린 술포살리실레이트(meclocycline sulfosalicylate) 등이 포함된다.

상기 항생제들은 당업계에서 통상적인 각각의 양으로 이용될 수 있다. 항생제는 일반적으로 0.1 내지 10 중량%의 양으로 도입된다.

본 발명에 따른 조성물에 이용될 수 있는 항염증제는 스테로이드계 및 비스테로이드계 항염증제를 포함한다.

스테로이드계 항염증제의 예에는 21-아세트옥시프레그네놀론(21-acetoxypregnolone), 알클로메타손(alclometasone) 또는 이의 디프로피오네이트(dipropionate) 염, 알제스톤(algestone), 암시노나이드(amcinonide), 베클로메타손(beclomethasone) 또는 이의 디프로피오네이트 염, 베타메타손(betamethasone) 및 이의 염 예를 들면, 베타메타손 벤조에이트, 베타메타손 디프로피오네이트, 베타메타손 소듐 포스페이트, 베타메타손 소듐 포스페이트 및 아세테이트 및 베타메타손 발레레이트(valerate); 클로베타솔(clobetasol) 또는 이의 프로피오네이트 염, 클로코르톨론 피발레이트(clocortolone pivalate), 하이드로코르티손(hydrocortisone) 및 이의 염 예를 들면, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 하이드로코르티손 사이피오네이트(cypionate), 하이드로코르티손 포스페이트, 하이드로코르티손 소듐 포스페이트, 하이드로코르티손 소듐 숙시네이트, 하이드로코르티손 테부테이트(tebutate) 및 하이드로코르티손 벨레레이트; 코르티손(cortisone) 아세테이트, 데소나이드(desonide), 데속시메타손(desoximetasone), 덱사메타손(dexamethasone) 및 이의 염 예를 들면, 아세테이트 및 소듐 포스페이트; 디플로라손(diflorasone) 디아세테이트, 플루드

로코르티손(fludrocortisone) 아세테이트, 플루니솔라이드(flunisolide), 플루오시놀론 아세토나이드(fluocinolone acetonide), 플로오시노나이드(fluocinonide), 플루오로메톨론(fluorometholone), 플루란드레놀라이드(flurandrenolide), 할시노나이드(halcinonide), 메드리손(medrysone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone) 및 이의 염 예를 들면, 아세테이트, 소듐 숙시네이트; 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 파라메타손아세테이트(paramethasone acetate), 프레드니솔론(prednisolone) 및 이의 염 예를 들면, 아세테이트, 디에틸아미노아세테이트, 소듐 포스페이트, 소듐 숙시네이트, 테부테이트, 트리에틸아세테이트; 프레드니손(prednisone), 트리암시놀론(triamcinolone) 및 이의 유도체 예를 들면, 아세토나이드(acetonide), 베네토나이드(benetonide), 디아세테이트(diacetate), 헥사아세토나이드(hexacetonide) 등이 포함된다.

비스테로이드계 항염증제의 예에는 아세틸살리신산(acetylsalicylic acid), 인도메타신(indomethacin), 수프로펜(suprofen), 페닐부타존(phenylbutazone), 술린닥(sulindac), 이부프로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 케토프로펜(ketoprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 피록시캄(piroxicam) 및 디클로페낙(diclofenac) 등이 포함된다.

상기 항염증제들은 당업계에서 통상적인 각각의 양으로 이용될 수 있다. 항염증제는 일반적으로 0.1 내지 5 중량%의 양으로 도입된다.

본 발명에 따른 조성물에서 이용될 수 있는 방부제의 예에는 벤즈알코니움클로라이드(benzalkoniumchlorid), 벤즈에토니움클로라이드(benzethoniumchlorid), 세트리모니움브로마이드(cetrimoniumbromid), 클로르헥시딘(chlorhexidin), 디쿠알리니움클로라이드(dequaliniumchlorid), 트리클로카르반(triclocarban), 트리클로산(triclosan), 살리실산(salicylic acid), 벤조산(benzoic acid) 및 그들의 염, p-하이드록시벤조산 및 이의 에스테르 등이 포함된다.

상기 방부제들은 당업계에서 통상적인 각각의 양으로 이용될 수 있다. 방부제는 일반적으로 0.01 내지 5 중량%의 양으로 도입될 수 있다.

본 발명에 다른 조성물에 사용될 수 있는 국소 마취제의 예에는 벤조카인(benzocaine), 부탐벤(butamben) 및 이의 피크레이트(picrate), 피페로카인 하이드로클로라이드(piperocaine hydrochloride), 옥시부프로카인 하이드로클로라이드(oxybuprocaine hydrochloride), 테트라카인 하이드로클로라이드(tetracaine hydrochloride), 리도카인 하이드로클로라이드(lidocaine hydrochloride), 신코카인 하이드로클로라이드(cinchocaine hydrochloride), 옥세타카인(oxetacaine), 프로피로카인 하이드로클로라이드(propirocaine hydrochloride), 부피바카인 하이드로클로라이드(bupivacaine hydrochloride), 메피바카인 하이드로클로라이드(mepivacaine hydrochloride), 다이클로닌 하이드로클로라이드(dydrclonine hydrochloride), 포모카인 하이드로클로라이드(fomocaine hydrochloride), 퀴니소카인 하이드로클로라이드(quinisocaine hydrochloride), 폴리도카놀(polydocalanol) 및 벤질 알콜 등이 포함된다.

상기 국소 마취제들은 당업계에서 통상적인 각각의 양으로 이용될 수 있다. 국소 마취제는 일반적으로 0.3 내지 10 중량%의 양으로 도입된다.

또한, 본 발명에 따른 조성물은 화장품 또는 치료용 네일 라카에 통상적으로 존재하는 여타 기준의 침가제들 특히, 침투 촉진제를 포함할 수 있다. 침투 촉진제는 피부를 통해서 또는 네일을 통해서 약제학적으로 활성인 화합물의 침투를 촉진할 수 있는 당업계에 공지된 어떠한 화합물을 포함한다. 즉, 침투 촉진제는 약제의 깊숙한 확산을 향상시킨다. 적절한 침투 촉진제에는 에틸 아세테이트, 디메틸 솔UBLE사이드(DMSO), 디메틸아세트아미드 및 WO 99/39680호에 개시된 침투 촉진제 등이 포함된다. 에틸 아세테이트가 특히 바람직하다.

침투 촉진제는 전체 조성물 중량 기준으로 0 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 8 중량%, 가장 바람직하게는 1 내지 5 중량%의 양으로 이용될 수 있다.

추가적인 보조제로서 본 발명에 따른 조성물은 세틸 스테아릴 알콜을 포함할 수 있다. 세틸 스테아릴 알콜의 존재는 항진균제의 발생할 수 있는 결정화를 효과적으로 억제할 수 있는 것으로 알려져왔다. 항진균제의 결정화는 네일 바니쉬에 하얀 오점(stain)이 발생하므로 미적인 이유에 있어서 바람직하지 않다. 더 중요하게는, 항진균제가 결정화되면 항진균제의 생체이용율은 급격하게 감소할 수 있다.

전체 조성물 중량 기준으로 세틸 스테아릴 알콜은 0 내지 5 중량%, 보다 바람직하게는 0.1 내지 3중량%, 가장 바람직하게는 0.5 내지 1.5 중량%의 양으로 이용하는 것이 바람직하다.

화장품 또는 의료용 네일 라카에 통상적으로 존재하는 여타 기존의 첨가제는 침전 지연제(retarder), 퀼레이팅제, 항산화제, 실리케이트, 아로마 성분, 침윤제, 라놀린 유도체, 광안정화제 및 항박테리아 성분 등을 포함한다.

본 발명에 따른 조성물은 네일 바니쉬 분야에서 통상적으로 이용되는 일반적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 특히, 적어도 하나의 항진균제 및 적어도 하나의 수용성 필름 형성제는 용매 또는 용매의 혼합물 및 다른 액체 구성성분과 동시에 또는 통상적인 혼합 기술에 의해서 개별적으로 접촉될 수 있다. 개별적인 성분의 특정한 첨가 순서는 필요하지 않다. 각 성분의 완전한 용해를 가능하도록 하기 위해서 교반(stirring)을 제공하는 것이 바람직하다. 성분들 중의 어떠한 것이 고체의 형태로 존재한다면, 특히 그러한 성분은 액체 성분들에 점차적으로 첨가하여 클럼핑(clumping)을 방지하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 조성물은 손톱사상균 및 다른 곰팡이에 의한 네일 질환을 치료 및/또는 예방하기 위해서 손톱상에 필름으로 적용된다. 일반적으로, 네일 바니쉬는 감염의 심각성, 활성제의 양 및 환자의 네일 상태에 따라서, 여러 주 또는 여러 달의 기간에 걸쳐서 반복적으로 적용될 것이다. 네일 바니쉬는 또한 손톱사상균 및 다른 곰팡이성 네일 질병을 방지하기 위해서 예방 차원에서 반복적으로 적용될 수 있다. 항진균제는 네일의 웨프트(weft) 및 진피에 잘 침투되어 용이하게 방출될 수 있도록 한다. 따라서 항진균성 네일 바니쉬의 적용이 매우 빈번하게 반복될 필요가 없다. 일반적으로 적용된 네일 바니쉬는 충분한 활성 주성분을 포함하여 네일 및 진피로 확산될 수 있으므로 항진균성 조성물의 효과를 확실히 하기 위해서 이의 적용은 하루에 단지 한번 또는 두번만 반복되어도 된다.

본 발명에 따른 바람직한 필름 형성제는 항진균제와 함께 도입되었을 때 놀라운 시너지 효과(synergistic effect)를 나타낸다. 이러한 효과는 특히 하이드록시알킬키토산 및 카르복시알킬키토산과 함께 사용되었을 때 뚜렷하다. 더 나아가 상기 효과는 특히 시클로피록스 및 이의 염이 항진균제로서 이용되었을 때 나타난다.

필름 형성제 그 자체는 적절한 시스템에서 시험하였을 때 항진균 효과를 보이지 않는 반면에 항진균제 바람직하게는 시클로피록스 그 자체의 효과는 본 발명에서 필름 형성제와 함께 도입되었을 때 촉진되었다.

하기의 실시예는 본 발명의 조성물 및 이들의 네일 바니쉬로서의 용도를 예시한다. 본원에서 %에 있는 모든 양은 중량%이다.

### 실시예

#### 실시예 1

하기에 나타낸 네일 라카 조성물은 라카 제형에 8%의 시클로피록스를 포함하여 제조하였다.

시클로피록스 8g

에탄올 95% 73g

정제수 13g

에틸 아세테이트 4g

하이드록시프로필키토산 1g

세틸 스테아릴 알콜 1g

100g

상기 제형은 교반기(stirrer)가 부착된 적절한 폐쇄 용기를 사용함으로써 제조하였다. 상기 용기에 에탄올, 탈이온수 및 에틸 아세테이트를 넣어서 혼합물을 제조하였다. 그런 다음, 세틸 스테아릴 알콜 이의 용해 후 시클로피록스를 첨가하였다. 마지막으로, 하이드록시프로필키토산이 첨가되었고 그 결과 혼합물은 24시간 동안 또는 용해될때까지 교반하였다.

수득된 네일 라카 조성물은 장기간의 보관 후에도 투명하고 균질한 외양을 나타내었다. 더 나아가, 상기 라카는 매트하고 접착성이 없으며 네일에 강력하게 부착될 수 있는 유연한 필름을 형성할 수 있었다. 적용되었을 때 수분 및 공기에 대하여 투과성이 있는 라카는 인접한 피부 또는 손톱주위의 베드에 부스럼을 일으키거나 발적을 일으키지 않았다.

#### 실시예 2

하기에 나타낸 네일 라카 조성물은 라카 제형에 8% 시클로피록스 올아민을 포함하여 제조하였다.

시클로피록스 올아민 8g

에탄올 57g

정제수 33g

하이드록시프로필키토산 1g

세틸 스테아릴 알콜 1g

100g

상기 조성물은 실시예 1과 같은 방법으로 제조되었고 그 결과 네일 라카는 실시예 1에서 언급한 동일한 성질을 나타내었다.

#### 실시예 3

하기에 나타낸 네일 라카 조성물은 라카 제형에 5% 아모롤핀 베이스 하이드로클로라이드를 포함하여 제조하였다.

아모롤핀 베이스 하이드로클로라이드 5%

하이드록시프로필키토산 1%

에탄올 70%

에틸 아세테이트 4%

세틸 스테아릴 알콜 1%

정제수 100%가 될 때까지

상기 조성물은 실시예 1와 같은 방법으로 제조되었고 그 결과 네일 라카는 실시예 1에서 언급한 동일한 성질을 나타내었다.

#### 실시예 4

하기에 나타낸 네일 라카 조성물은 라카 제형에 8% 시클로피록스를 포함하여 제조되었다.

시클로피록스 8%

카르복시메틸키토산 1%

에탄올 60%

에틸 아세테이트 2%

세틸 스테아릴 알콜 0.5%

정제수 100%가 될 때까지

상기 조성물은 실시예 1과 같은 방법으로 제조되었고 그 결과 네일 라카는 실시예 1에서 언급한 동일한 성질을 나타내었다.

#### 실시예 5

하기에 나타낸 네일 라카 조성물은 라카 제형에 8% 시클로피록스 및 2% 리도카인 하이드로클로라이드 모노하이드레이트를 포함하여 제조하였다.

시클로피록스 8%

리도카인 하이드로클로라이드 모노하이드레이트 2%

하이드록시프로필키토산 1%

에탄올 70%

에틸 아세테이트 4%

세틸 스테아릴 알콜 1%

정제수 100%가 될 때까지

상기 조성물은 실시예 1과 같은 방법으로 제조되었고 그 결과 네일 라카는 실시예 1에서 언급한 동일한 성질을 나타내었다.

#### 실시예 6

하기에 나타낸 네일 라카 조성물은 라카 제형에 8% 시클로피록스 및 1.46% 메클로사이클린 5-솔포살리실레이트를 포함하여 제조하였다.

시클로피록스 8%

메클로사이클린 5-솔포살리실레이트 1.46%

하이드록시프로필키토산 1%

에탄올 70%

에틸 아세테이트 4%

세틸 스테아릴 알콜 1%

정제수 100%가 될 때까지

상기 조성물은 실시예 1과 같은 방법으로 제조되었고 그 결과 네일 라카는 실시예 1에서 언급한 동일한 성질을 나타내었다.

### 실시예 7

하기에 나타낸 네일 라카 조성물은 라카 제형에 8% 시클로피록스, 0.15% 텍사메타손 포스페이트 디소듐 염 및 0.5% 네오마이신 술페이트를 포함하여 제조하였다.

시클로피록스 8%

텍사메타손 포스페이트 디소듐 염 0.15%

네오마이신 술페이트 0.5%

하이드록시프로필카토산 1%

에탄올 70%

세틸 스테아릴 알콜 1%

이소프로판올 5%

정제수 100%가 될 때까지

### 실시예 8

하기에 나타낸 네일 라카 조성물은 라카 제형에 0.2% 미코나졸 니트레이트를 포함하여 제조하였다.

미코나졸 니트레이트 0.2%

하이드록시프로필카토산 1%

에탄올 73%

에틸 아세테이트 4%

세틸 스테아릴 알콜 1%

정제수 100%가 될 때까지

상기 조성물은 실시예 1과 같은 방법으로 제조되었고 그 결과 네일 라카는 실시예 1에서 언급한 동일한 성질을 나타내었다.

### 실시예 9

#### 침투력 시험

실시예 1에 따른 시클로피록스 함유 라카는 3명의 성인 자원자의 손톱에 적용하고 네일에 있는 활성 성분의 농도는 적용 후 즉시 오른손(비세정)에 대한 값과 6시간이 경과한 후 세정한 왼손에 대한 값을 비교함에 의해서 측정되었다. 그 결과는 표 1에 나타내었다. 적용된 항진균제 용량의 18 내지 35%가 6시간 경과하고 세정한 후에도 네일 상에 여전히 존재하므로 네일로의 양호한 침투가 됨을 알 수 있었다. 따라서, 본 발명에 따른 조성물은 필름 형성제가 수용성임에도 불구하고 항진균성 네일 바니쉬로서 적합함을 알 수 있었다.

### 실시예 10

사람에서 손발톱사상균을 초래하는 병원균의 억제는 표준 플레이트(plate) 상에서 표준 절차에 따라서 시험되었다. 30°C에서 Sabourand Dex상에서 모창백선균(*Trichophyton mentagrophyte*)의 성장에 관하여 시클로피록스 단독 및 하이드록시프로필키토산 단독인 경우와 상기 두 화합물의 혼합물의 항진균성 효과의 비교는 하기의 결과를 제공하였다.

하이드록시프로필키토산 : 비억제

시클로피록스 : 양호한 억제

하이드록시프로필키토산과 시클로피록스 : 시클로피록스 단독보다 더욱 양호한 억제

<표 1>

농도값(네일의 $\mu\text{g}/\text{mg}$ )									
피험자	지원자 01		지원자02		지원자03		평균값		비율
손	원손	오른손	원손	오른손	원손	오른손	원손	오른손	%
손가락									
엄지			0.97	3.98	0.46	1.74	0.61	2.59	23.39
인지	0.39	2.06	1.83	3.02	0.58	2.28	1.06	3.31	32.09
중지	0.78	4.64	0.78	5.06	0.66	2.67	0.73	4.08	17.96
약지	0.76	4.52	3.16	5.99	1.29	4.82	1.93	5.51	35.09
소지	1.35	5.72	2.84	3.49	1.79	4.71	1.92	7.34	26.12
	1.12	3.81							

비고 : 원손은 라카의 도포후 6시간 후에 세정하였다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

전체 조성물 중량 기준으로 a) 0.1 내지 15 중량%의 적어도 하나의 항진균제 및 b) 0.1 내지 10 중량%의 적어도 하나의 수용성 필름 형성제를 포함하는 조성물로서, 상기 구성성분 b)가 하이드록시알킬키토산 및 카르복시알킬키토산으로부터 선택된 키토산의 유도체인 것을 특징으로 하는 필름 형성 항진균성 국소용 조성물.

#### 청구항 2.

삭제

#### 청구항 3.

제 1항에 있어서, 상기 구성성분 a)가 1-하이드록시-2-페리돈 화합물, 이미다졸 유도체, 폴리엔 유도체, 알릴아민 유도체, 트리아졸 유도체, 모르폴린 유도체, 그리세오플빈 화합물, 운데실렌산, 툴나프테이트, 플루시토신 및 이들의 염으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 필름 형성 항진균성 국소용 조성물.

#### 청구항 4.

제 1항에 있어서, 상기 구성성분 a)가 시클로피록스 또는 이의 염인 것을 특징으로 하는 필름 형성 항진균성 국소용 조성물.

### 청구항 5.

삭제

### 청구항 6.

제 1항에 있어서, 상기 구성성분 b)가 하이드록시프로필키토산인 것을 특징으로 하는 필름 형성 항진균성 국소용 조성물.

### 청구항 7.

제 1항에 있어서, 부가적으로 적어도 하나의 생리학적으로 허용 가능한 용매를 포함하는 것을 특징으로 하는 필름 형성 항진균성 국소용 조성물.

### 청구항 8.

삭제

### 청구항 9.

하이드록시알킬키토산 및 카르복시알킬키토산으로부터 선택된 수용성 필름 형성제를 0.1 내지 10 중량% 포함하는 네 일 바니쉬 조성물.

### 청구항 10.

제 1항에 있어서, 상기 구성성분 a)가 미코나졸 또는 이의 염인 것을 특징으로 하는 필름 형성 항진균성 국소용 조성물.

### 청구항 11.

제 1항에 있어서, 상기 구성성분 a)가 아모롤핀 또는 이의 염인 것을 특징으로 하는 필름 형성 항진균성 국소용 조성물.

### 청구항 12.

제 1항에 있어서, 상기 구성성분 a)가 태르비나핀 및 이의 염인 것을 특징으로 하는 필름 형성 항진균성 국소용 조성물.