(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0106487
(43) 공개일자 2020년09월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/185 (2006.01) *A61F 13/00* (2006.01)
A61K 31/047 (2006.01) *A61K 31/19* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) *A61K 9/06* (2006.01)
A61L 15/44 (2006.01) *A61L 26/00* (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 36/185 (2013.01)
A61F 13/00063 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7013320
(22) 출원일자(국제) 2019년01월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년05월08일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/050186
(87) 국제공개번호 WO 2019/134982
국제공개일자 2019년07월11일
(30) 우선권주장
62/613,646 2018년01월04일 미국(US)

(71) 출원인
엠리트 리서치 리미티드
아일랜드, 더블린 2, 90 하코트 스트리트
(72) 발명자
왓슨 존 애쉬레이
스위스, 8880 바렌스타트, 졸웨그 11
제이거 세바스찬
독일, 75446 비에른스하임, 스체펠스트라쎄 15
잔 토비아스
독일, 75179 포르츠하임, 메르쿠르스트라쎄 8
(74) 대리인
특허법인한얼

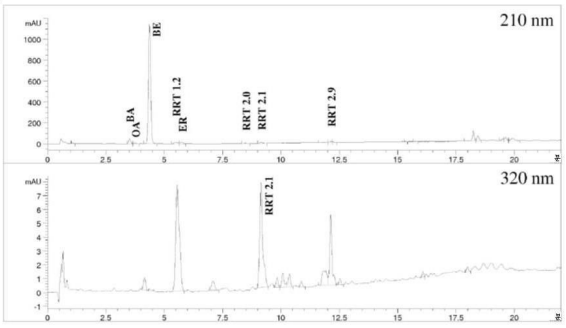
전체 청구항 수 : 총 76 항

(54) 발명의 명칭 **베툴린 함유 자작나무 껍질 추출물 및 그 제형**

(57) 요 약

본 개시내용은 자작나무 껍질 추출물, 이러한 추출물을 생산하는 방법, 이러한 추출물을 함유하는 안정적인 약제학적 조성물 및 이러한 추출물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 자작나무 껍질 추출물은 상처 치유를 개선하는 것으로 알려져 있는 트리테르펜을 함유한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/047 (2013.01)
A61K 31/19 (2013.01)
A61K 31/56 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)
A61L 15/44 (2013.01)
A61L 26/0066 (2013.01)
A61P 17/02 (2018.01)
A61L 2300/30 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

적어도 약 70중량%의 베툴린, 및 베툴린산, 올레아놀산, 에리트로디올 및 루페올로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 고형 자작나무 추출물은 하기 HPLC 방법에 따라 크로마토그래피될 때 도 1과 실질적으로 동일한 HPLC 크로마토그램을 가지며:

시간 (분)	아세토니트릴	물	H_3PO_4 (v/v)	유속 (ml/분)
0	30	70	0.1%	0.6
5	30	30	0.1%	0.6
15	98	2	0.1%	0.6
20	98	2	0.1%	0.6
21	30	70	0.1%	0.6
30	30	70	0.1%	0.6

컬럼: C18, 2.6㎛, 150x2.1mm, 검출기: 210nm 및 320nm;

여기서 상기 베툴린산은 약 0.75-0.90의 상대 보유 시간을 가지고, 상기 올레아놀산은 약 0.84-0.97의 상대 보유 시간을 가지고, 상기 베툴린은 1.00의 상대 보유 시간을 가지고, 상기 에리트로디올은 약 1.25-1.40의 상대 보유 시간을 가지고, 상기 루페올은 약 3.50-4.15의 상대 보유 시간을 가지는, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

(a) 자작나무 껍질을 약학적으로 허용 가능한 용매와 접촉시켜, 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 추출 용액을 형성하는 단계;

(b) 상기 추출 용액으로부터 상기 자작나무 껍질을 분리하는 단계;

(c) 상기 추출 용액을 냉각시켜 상기 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜의 일부분이 상기 냉각된 추출 용액으로부터 결정화하는 단계;

(d) 상기 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 상기 냉각된 추출 용액으로부터 분리하는 단계;

(e) 상기 분리되고, 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 건조시켜 상기 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되고;

여기서 건조 후에, 정제된 해바라기 오일에 분산된 단계 (e)의 약 1중량% 내지 약 20중량%의 상기 건조된 고형 자작나무 껍질 추출물이 올레오겔을 형성하는, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 4

제3항에 있어서, 단계 (a), (c), 및 (e) 중 하나 이상은 하기 조건 하에서 수행되며:

(i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

(ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

(iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행되는, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 5

제3항에 있어서, 단계 (a), (c), 및 (e) 중 둘 이상은 하기 조건 하에서 수행되며:

(i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

(ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

(iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행되는, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 6

제3항에 있어서, 단계 (a), (c), 및 (e)는 하기 조건 하에서 수행되며:

(i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

(ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

(iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행되는, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 탄화수소 또는 알코올, 또는 이들의 조합인, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 8

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 n-펜탄, n-헥산, 또는 n-헵탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 탄화수소인, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 n-헵탄이고, 상기 접촉은 약 8 내지 12분 동안 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되는, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)에서 상기 냉각된 추출 용액은 적어도 약 2배 과포화되는, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 냉각된 추출 용액은 약 5배 과포화되는, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 12

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 잔류 추출 용매의 양은 약 0.5중량% 이하인, 고형 자작나무 껍질 추출물.

청구항 13

약 80중량% 내지 약 99중량%의 하나 이상의 비극성 액체에 분산된, 약 50㎛ 미만의 평균 입자 크기를 갖는, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들 약 1중량% 내지 약 20중량%를 포함하는 올레오겔.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 분산된 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들은 상기 올레오겔에서 유일한 올레오겔 형성제인, 올레오겔.

청구항 15

제13항에 있어서, 약 10중량%의 상기 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들을 포함하는, 올레오겔.

청구항 16

제13항 또는 제15항에 있어서, 상기 비극성 액체는 적어도 하나의 트리글리세라이드를 포함하는, 올레오겔.

청구항 17

제13항 또는 제15항에 있어서, 상기 비극성 액체는 적어도 하나의 C7 이상의 탄화수소를 포함하는, 올레오겔.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 비극성 액체는 하나 이상의 식물성 오일을 포함하는, 올레오겔.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 비극성 액체는 해바라기 오일을 포함하는, 올레오겔.

청구항 20

제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비극성 액체는 약 10 미만의 과산화물 값을 가지는, 올레오겔.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 과산화물 값은 약 3 이하인, 올레오겔.

청구항 22

제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올레오겔에는 약 50㎛ 초과의 크기를 갖는 고형 자작나무 껍질 추출물이 실질적으로 없는, 올레오겔.

청구항 23

제13항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올레오겔은 멸균된, 올레오겔.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 올레오겔은 약 20kGy 미만의 용량으로 이온화 조사에 의해 멸균된, 올레오겔.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 올레오겔은 약 11 내지 약 20kGy 범위의 용량으로 이온화 조사에 의해 멸균된, 올레오겔.

청구항 26

제13항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올레오겔로부터의 비극성 액체의 분리는 2750g에서 30분 동안 25℃에서 원심 분리된 후 약 10% 미만인, 올레오겔.

청구항 27

제13항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올레오겔의 200/s에서의 점도는 약 0.5 내지 약 4.0 Pa.s 범위이고, 상기 올레오겔의 요변성(thixotropy) 값은 콘-플레이트 점도계를 사용하여 Ph. Eur. 2.2.10에 설명된 회전 점도계 방법에 따라 측정시 약 200 내지 약 1200 Pa.s 범위인, 올레오겔.

청구항 28

제13항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올레오겔의 점조도는 질감 분석기를 사용하여 측정했을 때 약 300 내지 3000 mN 범위인, 올레오겔.

청구항 29

제13항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 소독제를 더 포함하는, 올레오겔.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 소독제는 에탄올, n-프로판올, 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택되는, 올레오겔.

청구항 31

제13항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 친유성 항생제를 더 포함하는, 올레오겔.

청구항 32

멸균 상처 드레싱으로,

(a) 패드, 및

(b) 상기 패드의 적어도 하나의 표면에 배치된 제13항 내지 제31항 중 어느 한 항의 올레오겔을 포함하는 치료적으로 유효한 층을 포함하는, 멸균 상처 드레싱.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 패드는 흡수성 패드인, 멸균 상처 드레싱.

청구항 34

제1항 또는 제2항의 고형 자작나무 껍질 추출물을 제조하기 위한 방법으로서,

(a) 자작나무 껍질을 약학적으로 허용 가능한 용매와 접촉시켜, 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 추출 용액을 형성하는 단계;

(b) 상기 추출 용액으로부터 상기 자작나무 껍질을 분리하는 단계;

(c) 상기 추출 용액을 냉각시켜 상기 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜의 일부분이 상기 냉각된 추출 용액으로부터 결정화하는 단계;

(d) 상기 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 상기 냉각된 추출 용액으로부터 분리하는 단계;

(e) 상기 분리되고, 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 건조시켜 상기 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공하는 단계를 포함하고;

여기서 건조 후에, 정제된 해바라기 오일에 분산된 단계 (e)의 약 1중량% 내지 약 20중량%의 상기 건조된 고형 자작나무 껍질 추출물이 올레오겔을 형성하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 단계 (a), (c), 및 (e) 중 하나 이상은 하기 조건 하에서 수행되며:

(i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

(ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

(iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 단계 (a), (c), 및 (e) 중 둘 이상은 하기 조건 하에서 수행되며:

(i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

(ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

(iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 37

제34항에 있어서, 단계 (a), (c), 및 (e)는 하기 조건 하에서 수행되며:

(i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

(ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

(iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 38

제34항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 n-펜탄, n-헥산 또는 n-헵탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 탄화수소인, 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 n-헵탄이고, 상기 접촉은 약 8 내지 12분 동안 약 115℃ 내지 약 130℃ 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 40

제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)에서 상기 냉각된 추출 용액은 적어도 약 2배 과포화되는, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 냉각된 추출 용액은 약 5배 과포화되는, 방법.

청구항 42

제34항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 잔류 추출 용매의 양은 약 0.5중량% 이하인, 방법.

청구항 43

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 고형 자작나무 껍질 추출물을 포함하는 유화액.

청구항 44

제13항 내지 제31항 중 어느 한 항의 올레오겔을 포함하는 유화액.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 상기 유화액은 유중수 유화액인, 유화액.

청구항 46

제45항에 있어서, 실질적으로 유화제가 없는, 유화액.

청구항 47

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고형 자작나무 껍질 추출물 또는 올레오겔, 오일 및 물로 필수적으로 이루어진, 유화액.

청구항 48

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 올레오겔, 오일 및 물로 이루어진, 유화액.

청구항 49

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 소독제를 더 포함하는, 유화액.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 소독제는 에탄올, n-프로판올, 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택되는, 유화액.

청구항 51

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 친유성 항생제를 더 포함하는, 유화액.

청구항 52

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항의 유화액을 포함하는 폼.

청구항 53

제52항에 있어서, 소독제를 더 포함하는, 폼.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 소독제는 에탄올, n-프로판올, 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택되는, 폼.

청구항 55

제52항에 있어서, 친유성 항생제를 더 포함하는, 폼.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유화액의 계면 표면 장력은 약 4 mN/m보다 큰, 폼.

청구항 57

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폼 지수는 약 2 보다 큰, 폼.

청구항 58

제52항에 있어서, 상기 올레오겔은 약 5중량% 내지 약 10중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물로 이루어지고, 상기 유화액은 상기 올레오겔과 약 20중량% 내지 약 30중량%의 물로 이루어지는 유중수 유화액인, 폼.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 올레오겔은 약 7중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물로 이루어지고, 상기 유화액 내의 물의 양은 약 25중량%인, 폼.

청구항 60

제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 포스파티딜 콜린, 폴리글리세릴-3-메틸 글루코오스 디스테아레이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 유화제를 더 포함하는, 폼.

청구항 61

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항의 유화액 및 약학적으로 허용 가능한 추진제를 포함하는 혼합물로 충진된 가압 용기로서, 이에 의해 상기 유화액은 상기 용기로부터 상기 혼합물의 적어도 일부분을 디켄팅할 때 폼을 형성하는, 가압 용기.

청구항 62

제13항 내지 제31항 중 어느 한 항의 올레오겔을 상처의 적어도 일부분에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는 환자의 상처를 치료하는 방법.

청구항 63

제13항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상처를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 올레오겔.

청구항 64

제63항에 있어서, 상기 상처는 화상, 외과적 피부 병변, 표재성 손상, 만성 상처, 압박성 궤양, 당뇨성 족부 궤양, 만성 정맥 궤양, 동맥 부전 궤양, 심미적 피부 치료 원인 상처, 절제성 레이저 피부 치료 원인 상처, 화학 박피 원인 상처, 박피술 원인 상처, 이상 약물 반응 원인 상처, 독성 표피 괴사 원인 상처, 라이엘(Lyell) 증후군 원인 상처, 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군 원인 상처 및 방사선 피부염 원인 상처로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용하기 위한 방법 또는 올레오겔.

청구항 65

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항의 유화액을 상처의 적어도 일부분에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는 환자의 상처를 치료하는 방법.

청구항 66

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상처를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 유화액.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 상처는 화상, 외과적 피부 병변, 표재성 손상, 만성 상처, 압박성 궤양, 당뇨성 족부 궤양, 만성 정맥 궤양, 동맥 부전 궤양, 심미적 피부 치료 원인 상처, 절제성 레이저 피부 치료 원인 상처, 화학 박피 원인 상처, 박피술 원인 상처, 이상 약물 반응 원인 상처, 독성 표피 괴사 원인 상처, 라이엘(Lyell) 증후군 원인 상처, 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군 원인 상처 및 방사선 피부염 원인 상처로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용하기 위한 방법 또는 유화액.

청구항 68

제52항 내지 제60항 중 어느 한 항의 폼을 상처의 적어도 일부분에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는 환자의 상처를 치료하는 방법.

청구항 69

제52항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상처를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 폼.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 상처는 화상, 외과적 피부 병변, 표재성 손상, 만성 상처, 압박성 궤양, 당뇨성 족부 궤양, 만성 정맥 궤양, 동맥 부전 궤양, 심미적 피부 치료 원인 상처, 절제성 레이저 피부 치료 원인 상처, 화학 박피 원인 상처, 박피술 원인 상처, 이상 약물 반응 원인 상처, 독성 표피 괴사 원인 상처, 라이엘(Lyell) 증후군 원인 상처, 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군 원인 상처 및 방사선 피부염 원인 상처로 이루어진 군으로부터 선택되는, 사용하기 위한 방법 또는 또는 폼.

청구항 71

제13항 내지 제31항 중 어느 한 항의 올레오겔을 환자의 수포성 표피박리증 구역에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 수포성 표피박리증을 치료하는 방법.

청구항 72

제13항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 수포성 표피박리증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 올레오겔.

청구항 73

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항의 유화액을 환자의 수포성 표피박리증 구역에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 수포성 표피박리증을 치료하는 방법.

청구항 74

제43항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 수포성 표피박리증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 유화액.

청구항 75

제52항 내지 제60항 중 어느 한 항의 폼을 환자의 수포성 표피박리증 구역에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 수포성 표피박리증을 치료하는 방법.

청구항 76

제52항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 수포성 표피박리증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 폼.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2018년 1월 4일 출원된 미국 가출원 62/613,646호의 이익을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 통합된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 개시내용은 자작나무 껍질의 추출물에서 유래된 약제학적 제형에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 자작나무 껍질(birch bark) 추출물에서 발견되는 트리테르펜(triterpene)은 상처 치유 특성을 갖는 것으로 알려져 있다. 자작나무 껍질로부터 이들 트리테르펜을 추출하는 방법은 미국 특허 제7,482,383호에 보고되어 있다. 이 방법은 약제학적 제형에 사용될 수 있는 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공한다. 예를 들어, 이러한 추출물을 함유하는 유화액은 미국 특허 제7,482,383호에 기재되어 있고, 이러한 추출물을 함유하는 올레오겔(oleogel)은 미국 특허 제9,352,041호; 제8,828,444호 및 제8,536,380호에 기재되어 있다.

[0006] 상처 치유를 위한 임상적 사용을 위해, 올레오겔은 치료가 필요한 피부 구역에 터치하여 적용되어야 한다. 터치 적용은, 올레오겔을 적용하는 단순한 행위가 피부 상태의 악화를 초래할 수 있기 때문에 소정의 피부 상태(예, 수포성 표피박리증(epidermolysis bullosa))의 치료에 불리하다.

[0007] 따라서, 환자의 상태를 악화시키지 않으면서 피부에 적용될 수 있는 고형 자작나무 껍질 추출물을 함유하는 상처 치유 제형이 필요하다.

[0008] 본 개시내용은 공지된 고형 자작나무 껍질 함유 유화액 및 올레오겔의 단점을 극복하는 개선된 유동학적 특성을 갖는 임상적으로 유리한 상처 치유 제형(올레오겔, 유화액 및 폼(foam)을 포함함)을 제공한다.

발명의 내용

[0009] 본 개시내용은 적어도 약 70중량% 베툴린(betulin), 및 베툴린산(betulinic acid), 올레아놀산(oleanolic acid), 에리트로디올(erythrodiol) 및 루페올(lupeol)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 트리테르펜을 함유하는 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공한다. 본원에 기술된 고형 자작나무 껍질 추출물은 임상적으로 유리한 유동학적 특성을 갖는 올레오겔로 제형화될 수 있다.

[0010] 본 개시내용은 또한 비극성 용매에 분산되어 임상적으로 유리한 올레오겔을 제공할 수 있는 고형 자작나무 껍질 추출물 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 (a) 자작나무 껍질을 적절한 용매와 접촉시켜 베툴린 및 적어도 하나의 트리테르펜을 함유하는 추출 용액을 형성하는 단계; (b) 상기 추출 용액으로부터 자작나무 껍질을 분리하는 단계; (c) 상기 추출 용액을 냉각시켜 상기 용액으로부터 상기 베툴린 및 트리테르펜의 일부분을 결정화하는 단계; (d) 상기 결정화된 베툴린 및 트리테르펜을 분리시키는 단계; (e) 상기 분리되고, 결정화된 베툴린 및 트리테르펜을 건조시켜 고형 자작나무 껍질 추출물을 형성하는 단계를 포함한다. 본 개시내용은 또한 이 방법에 따라 제조되는 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공한다.

[0011] 본 개시내용은 약 80% 내지 약 99%의 하나 이상의 비극성 액체에 분산된 고형 자작나무 껍질 추출물의 입자를 중량 기준 약 1% 내지 약 20% 포함하는, 임상적으로 유리한 올레오겔을 제공하며, 고형 자작나무 껍질 추출물은 적절한 비극성 액체에 분산되어 올레오겔을 형성한다. 패드 및 치료적 유효량의 올레오겔을 포함하는 멸균 상처 드레싱이 또한 제공된다.

[0012] 본 개시내용은 본 발명의 올레오겔을 포함하는 유화액을 제공하며, 본 개시내용의 유화액을 포함하는 폼(foam)을 추가로 제공한다.

[0013] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 유효량의 올레오겔, 유화액 또는 폼을 상처의 적어도 일부분에 국소적으로 투여함으로써 환자의 상처를 치료하는 방법을 제공한다.

[0014] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 유효량의 올레오겔, 유화액 또는 폼을 환자의 수포성 표피박리증 구역에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 수포성 표피박리증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 본 개시내용은 하기 번호의 실시들에 따른 고형 자작나무 껍질 추출물, 올레오겔, 멸균 상처 드레싱, 조제 공정, 유화액, 폼, 가압 용기, 상처 치료 방법, 및 수포성 표피박리증 치료 방법을 제공한다:

[0016] 1. 적어도 약 70중량% 베툴린, 및 베툴린산, 올레아놀산, 에리트로디올 및 루페올로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 고형 자작나무 껍질 추출물.

[0017] 2. 실시예 1의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 상기 고형 자작나무 추출물은 하기 HPLC 방법에 따라 크로마토그래피될 때 도 1과 실질적으로 동일한 HPLC 크로마토그램을 가지며:

[0018]

시간 (분)	아세토니트릴	물	H_3PO_4 (v/v)	유속 (ml/분)
0	30	70	0.1%	0.6
5	30	30	0.1%	0.6
15	98	2	0.1%	0.6
20	98	2	0.1%	0.6
21	30	70	0.1%	0.6
30	30	70	0.1%	0.6

[0019] 컬럼: C18, 2.6㎛, 150x2.1mm, 검출기: 210nm 및 320nm;

[0020] 여기서 상기 베툴린산은 약 0.75-0.90의 상대 보유 시간을 가지고, 상기 올레아놀산은 약 0.84-0.97의 상대 보유 시간을 가지고, 상기 베툴린은 1.00의 상대 보유 시간을 가지고, 상기 에리트로디올은 약 1.25-1.40의 상대 보유 시간을 가지고, 상기 루페올은 약 3.50-4.15의 상대 보유 시간을 갖는다.

[0021] 3. 실시예 1 또는 2의 고형 자작나무 껍질 추출물로,

[0022] (a) 자작나무 껍질을 약학적으로 허용 가능한 용매와 접촉시켜, 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 추출 용액을 형성하는 단계;

[0023] (b) 상기 추출 용액으로부터 상기 자작나무 껍질을 분리하는 단계;

[0024] (c) 상기 추출 용액을 냉각시켜 상기 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜의 일부분이 상기 냉각된 추출 용액으로부터 결정화하는 단계;

[0025] (d) 상기 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 상기 냉각된 추출 용액으로부터 분리하는 단계;

[0026] (e) 상기 분리되고, 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 건조시켜 상기 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조되고;

[0027] 여기서 건조 후에, 정제된 해바라기 오일에 분산된 단계 (e)의 약 1중량% 내지 약 20중량%의 상기 건조된 고형 자작나무 껍질 추출물이 올레오겔을 형성한다.

[0028] 4. 실시예 3의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 단계 (a), (c), 및 (e) 중 하나 이상은 하기 조건 하에서 수행되며;

[0029] (i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

[0030] (ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

[0031] (iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행된다.

[0032] 5. 실시예 3의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 단계 (a), (c), 및 (e) 중 둘 이상은 하기 조건 하에서 수행되며;

[0033] (i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

[0034] (ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

[0035] (iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행된다.

[0036] 6. 실시예 3의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 단계 (a), (c), 및 (e)는 하기 조건 하에서 수행되며;

[0037] (i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

[0038] (ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

[0039] (iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행된다.

[0040] 7. 실시예 3 내지 6 중 어느 하나의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 탄화수소 또는 알코올, 또는 이들의 조합이다.

[0041] 8. 실시예 3 내지 7 중 어느 하나의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 n-펜탄, n-헥산 또는 n-헵탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 탄화수소이다.

[0042] 9. 실시예 8의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 n-헵탄이고, 상기 접촉은 약 8 내지 12분 동안 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행된다.

[0043] 10. 실시예 3 내지 9 중 어느 하나의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 단계 (c)에서 상기 냉각된 추출 용액은 적어도 약 2배 과포화된다.

[0044] 11. 실시예 10의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 상기 냉각된 추출 용액은 약 5배 과포화된다.

[0045] 12. 실시예 3 내지 11 중 어느 하나의 고형 자작나무 껍질 추출물로, 잔류 추출 용매의 양은 약 0.5 중량% 이하이다.

[0046] 13. 약 80중량% 내지 약 99중량%의 하나 이상의 비극성 액체에 분산된, 약 50㎛ 미만의 평균 입자 크기를 갖는, 실시예 1 내지 12 중 어느 하나의 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들 약 1중량% 내지 약 20중량%를 포함하는 올레오겔.

[0047] 14. 실시예 13의 올레오겔로, 상기 분산된 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들은 상기 올레오겔에서 유일한 올레오겔 형성제이다.

[0048] 15. 실시예 13 또는 14의 올레오겔로, 약 10중량%의 상기 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들을 포함한다.

[0049] 16. 실시예 13 내지 15 중 어느 하나의 올레오겔로, 상기 비극성 액체는 적어도 하나의 트리글리세라이드를 포함한다.

[0050] 17. 실시예 13 내지 16 중 어느 하나의 올레오겔로, 상기 비극성 액체는 적어도 하나의 C7 이상의 탄화수소를 포함한다.

[0051] 18. 실시예 16의 올레오겔로, 상기 비극성 액체는 하나 이상의 식물성 오일을 포함한다.

[0052] 19. 실시예 18의 올레오겔로, 상기 비극성 액체는 해바라기 오일을 포함한다.

[0053] 20. 실시예 13 내지 19 중 어느 하나의 올레오겔로, 상기 비극성 액체는 약 10 미만의 과산화물 값을 갖는다.

[0054] 21. 실시예 20의 올레오겔로, 상기 과산화물 값은 약 3 이하이다.

[0055] 22. 실시예 13 내지 21 중 어느 하나의 올레오겔로, 상기 올레오겔에는 약 50㎛ 초과의 크기를 갖는 고형 자작나무 껍질 추출물이 실질적으로 없다.

[0056] 23. 실시예 13 내지 22 중 어느 하나의 올레오겔로, 상기 올레오겔은 멸균된 것이다.

[0057] 24. 실시예 23의 올레오겔로, 상기 올레오겔은 약 20 kGy 미만의 용량으로 이온화 조사에 의해 멸균된다.

[0058] 25. 실시예 24의 올레오겔로, 상기 올레오겔은 약 11 내지 약 20 kGy 범위의 용량으로 이온화 조사에 의해 멸균된다.

[0059] 26. 실시예 13 내지 25 중 어느 하나의 올레오겔로, 상기 올레오겔로부터의 비극성 액체의 분리는 2750g에서 30

분 동안 25℃에서 원심 분리된 후 약 10% 미만이다.

[0060] 27. 실시예 13 내지 26 중 어느 하나의 올레오겔로, 상기 올레오겔의 200/s에서의 점도는 약 0.5 내지 약 4.0 Pa.s 범위이고, 상기 올레오겔의 요변성(thixotropy) 값은 콘-플레이트 점도계를 사용하여 Ph. Eur. 2.2.10에 설명된 회전 점도계 방법에 따라 측정시 약 200 내지 약 1200 Pa.s 범위이다.

[0061] 28. 실시예 13 내지 27 중 어느 하나의 올레오겔로, 상기 올레오겔의 점조도는 질감 분석기를 사용하여 측정시 약 300 내지 3000 mN 범위이다.

[0062] 29. 실시예 13 내지 28 중 어느 하나의 올레오겔로, 소독제를 더 포함한다.

[0063] 30. 실시예 29의 올레오겔로, 상기 소독제는 에탄올, n-프로판올, 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0064] 31. 실시예 13 내지 28 중 어느 하나의 올레오겔로, 친유성 항생제를 더 포함한다.

[0065] 32. 멸균 상처 드레싱으로,

[0066] (a) 패드, 및

[0067] (b) 상기 패드의 적어도 하나의 표면에 배치된 실시예 13 내지 31 중 어느 하나의 올레오겔을 포함하는 치료적으로 유효한 층을 포함한다.

[0068] 33. 실시예 32의 멸균 상처 드레싱으로, 상기 패드는 흡수성 패드이다.

[0069] 34. 실시예 1 또는 2의 고형 자작나무 껍질 추출물을 제조하기 위한 방법으로,

[0070] (a) 자작나무 껍질을 약학적으로 허용 가능한 용매와 접촉시켜, 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 추출 용액을 형성하는 단계;

[0071] (b) 상기 추출 용액으로부터 상기 자작나무 껍질을 분리하는 단계;

[0072] (c) 상기 추출 용액을 냉각시켜 상기 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜의 일부분이 상기 냉각된 추출 용액으로부터 결정화하는 단계;

[0073] (d) 상기 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 상기 냉각된 추출 용액으로부터 분리하는 단계;

[0074] (e) 상기 분리되고, 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 건조시켜 상기 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공하는 단계를 포함하고;

[0075] 여기서 건조 후에, 정제된 해바라기 오일에 분산된 단계 (e)의 약 1중량% 내지 약 20중량%의 상기 건조된 고형 자작나무 껍질 추출물이 올레오겔을 형성한다.

[0076] 35. 실시예 34의 방법으로, 단계 (a), (c), 및 (e) 중 하나 이상은 하기 조건 하에서 수행되며:

[0077] (i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

[0078] (ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

[0079] (iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행된다.

[0080] 36. 실시예 34의 방법으로, 단계 (a), (c), 및 (e) 중 둘 이상은 하기 조건 하에서 수행되며:

[0081] (i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

[0082] (ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

[0083] (iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행된다.

[0084] 37. 실시예 34의 방법으로, 단계 (a), (c), 및 (e)는 하기 조건 하에서 수행되며:

[0085] (i) 상기 단계 (a)의 접촉은 약 60℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행되고;

[0086] (ii) 상기 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행되고;

[0087] (iii) 상기 단계 (e)의 건조는 약 70 mbar 미만의 압력에서 약 75℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행된다.

[0088] 38. 실시예 34 내지 37 중 어느 하나의 방법으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 n-펜탄, n-헥산 또는 n-

헵탄으로 이루어진 군으로부터 선택된 탄화수소이다.

[0089] 39. 실시예 34 내지 38 중 어느 하나의 방법으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 용매는 n-헵탄이고, 상기 접촉은 약 8 내지 12분 동안 약 115℃ 내지 약 130℃의 온도에서 수행된다.

[0090] 40. 실시예 34 내지 39 중 어느 하나의 방법으로, 단계 (c)에서 상기 냉각된 추출 용액은 적어도 약 2배 과포화된다.

[0091] 41. 실시예 40의 방법으로, 상기 냉각된 추출 용액은 약 5배 과포화된다.

[0092] 42. 실시예 34 내지 41 중 어느 하나의 방법으로, 잔류 추출 용매의 양은 약 0.5 중량% 이하이다.

[0093] 43. 실시예 1 내지 12중 어느 하나의 고형 자작나무 껍질 추출물을 포함하는 유화액.

[0094] 44. 실시예 13 내지 31 중 어느 하나의 올레오겔을 포함하는 유화액.

[0095] 45. 실시예 43 또는 44의 유화액으로, 상기 유화액은 유중수(water-in-oil) 유화액이다.

[0096] 46. 실시예 45의 유화액으로, 실질적으로 유화제가 없다.

[0097] 47. 실시예 43 내지 46 중 어느 하나의 유화액으로, 고형 자작나무 껍질 추출물 또는 올레오겔, 오일 및 물로 필수적으로 이루어져 있다.

[0098] 48. 실시예 44 내지 46 중 어느 하나의 유화액으로, 올레오겔, 오일 및 물로 이루어져 있다.

[0099] 49. 실시예 43 내지 46 중 어느 하나의 유화액으로, 소독제를 더 포함한다.

[0100] 50. 실시예 49의 유화액으로, 상기 소독제는 에탄올, n-프로판올, 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0101] 51. 실시예 43 내지 46 중 어느 하나의 유화액으로, 친유성 항생제를 더 포함한다.

[0102] 52. 실시예 43 내지 51 중 어느 하나의 유화액을 포함하는 폼.

[0103] 53. 실시예 52의 폼으로, 소독제를 더 포함하는, 폼.

[0104] 54. 실시예 53의 폼으로, 상기 소독제는 에탄올, n-프로판올, 및 이소프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0105] 55. 실시예 52의 폼으로, 친유성 항생제를 더 포함한다.

[0106] 56. 실시예 52 내지 55 중 어느 하나의 폼으로, 상기 유화액의 계면 표면 장력은 약 4 mN/m 보다 크다.

[0107] 57. 실시예 52 내지 56 중 어느 하나의 폼으로, 상기 폼 지수는 약 2보다 크다.

[0108] 58. 실시예 52의 폼으로, 상기 올레오겔은 약 5중량% 내지 약 10중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물로 이루어지고, 상기 유화액은 상기 올레오겔과 약 20중량% 내지 약 30중량%의 물로 이루어지는 유중수 유화액이다.

[0109] 59. 실시예 58의 폼으로, 상기 올레오겔은 약 7중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물로 이루어지고, 상기 유화액 내의 물의 양은 약 25중량%이다.

[0110] 60. 실시예 52 내지 56 중 어느 하나의 폼으로, 포스파티딜 콜린, 폴리글리세릴-3-메틸 글루코오스 디스테아레이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 유화제를 더 포함한다.

[0111] 61. 실시예 43 내지 51 중 어느 하나의 유화액 및 약학적으로 허용 가능한 추진제를 포함하는 혼합물로 충진된 가압 용기로서, 상기 유화액은 상기 용기로부터 상기 혼합물의 적어도 일부분을 디켄팅할 때 폼을 형성한다.

[0112] 62. 실시예 13 내지 31 중 어느 하나의 올레오겔을 상처의 적어도 일부분에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 상처를 치료하는 방법.

[0113] 63. 실시예 13 내지 31 중 어느 하나의 올레오겔로, 상처를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이다.

[0114] 64. 실시예 63의 사용하기 위한 방법 또는 올레오겔로, 상기 상처는 화상, 외과적 피부 병변, 표재성 손상, 만성 상처, 압박성 궤양, 당뇨성 족부 궤양, 만성 정맥 궤양, 동맥 부전 궤양, 심미적 피부 치료 원인 상처, 절제성 레이저 피부 치료 원인 상처, 화학 박피 원인 상처, 박피술 원인 상처, 이상 약물 반응 원인 상처, 독성 표피 괴사 원인 상처, 라이엘(Lyell) 증후군 원인 상처, 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군 원인 상처 및 방

사선 피부염 원인 상처로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0115] 65. 실시예 43 내지 51 중 어느 하나의 유화액을 상기 상처의 적어도 일부분에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 상처를 치료하는 방법.

[0116] 66. 실시예 43 내지 51 중 어느 하나의 유화액으로, 상처를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이다.

[0117] 67. 실시예 66의 사용하기 위한 방법 또는 유화액으로, 상기 상처는 화상, 외과적 피부 병변, 표재성 손상, 만성 상처, 압박성 궤양, 당뇨성 족부 궤양, 만성 정맥 궤양, 동맥 부전 궤양, 심미적 피부 치료 원인 상처, 절제성 레이저 피부 치료 원인 상처, 화학 박피 원인 상처, 박피술 원인 상처, 이상 약물 반응 원인 상처, 독성 표피 괴사 원인 상처, 라이엘(Lyell) 증후군 원인 상처, 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군 원인 상처 및 방사선 피부염 원인 상처로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0118] 68. 실시예 52 내지 60 중 어느 하나의 폼을 상기 상처의 적어도 일부분에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 상처를 치료하는 방법.

[0119] 69. 실시예 52 내지 60 중 어느 하나의 폼으로, 상처를 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이다.

[0120] 70. 실시예 69의 사용하기 위한 방법 또는 폼으로, 상기 상처는 화상, 외과적 피부 병변, 표재성 손상, 만성 상처, 압박성 궤양, 당뇨성 족부 궤양, 만성 정맥 궤양, 동맥 부전 궤양, 심미적 피부 치료 원인 상처, 절제성 레이저 피부 치료 원인 상처, 화학 박피 원인 상처, 박피술 원인 상처, 이상 약물 반응 원인 상처, 독성 표피 괴사 원인 상처, 라이엘(Lyell) 증후군 원인 상처, 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군 원인 상처 및 방사선 피부염 원인 상처로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0121] 71. 실시예 13 내지 31 중 어느 하나의 올레오겔을 환자의 수포성 표피박리증 구역에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 수포성 표피박리증을 치료하는 방법.

[0122] 72. 실시예 13 내지 31 중 어느 하나의 올레오겔로, 수포성 표피박리증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것이다.

[0123] 73. 실시예 43 내지 51 중 어느 하나의 유화액을 환자의 수포성 표피박리증 구역에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 수포성 표피박리증을 치료하는 방법.

[0124] 74. 실시예 43 내지 51 중 어느 하나의 유화액으로, 수포성 표피박리증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이다.

[0125] 75. 실시예 52 내지 60 중 어느 하나의 폼을 환자의 수포성 표피박리증 구역에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 환자의 수포성 표피박리증을 치료하는 방법.

[0126] 76. 실시예 52 내지 60 중 어느 하나의 폼으로, 수포성 표피박리증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0127] **도 1**은 210 nm(상단 도면) 및 320 nm(하단 도면)의 고형 자작나무 껍질 추출물 모니터링으로부터 취한 HPLC 크로마토그래프를 보여준다. 도 1의 x 축은 보유 시간(분)이고, y 축은 피크 강도(mAU)이다.

도 2는 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 추출 용액을 제공하기 위해 자작나무 껍질을 연속적으로 추출하는 것을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0128] ***정의***

[0129] 하기 용어들이 당 분야의 숙련자에 의해 잘 이해되는 것으로 여겨지는 한편, 하기 정의들은 현재 개시된 주제에 대한 설명을 용이하게 하도록 제시된다.

[0130] 본원에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시예를 설명하기 위한 것이며 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.

[0131] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 용어 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 개시내용을 실시하거나 시험하는 데 사용될 수 있지만, 바람직한 방법, 장치 및 재료가 기술된다. 본원에서 인용된 모든 참고 문헌(미국 특허 제9,352,041호; 제8,828,444호; 제8,536,380호; 및 제7,482,383호

포함)은 그 전체가 참고로 원용된다.

[0132] 오랜 특허법 관행에 따라서, "한", "하나", 및 "상기"라는 용어는, 특허청구범위들을 포함하여, 본 출원에서 사용될 때 "하나 이상의"를 가리킨다. 따라서, 예를 들어, "담체"에 대한 참조는 하나 이상의 담체, 둘 이상의 담체의 혼합물 등을 포함한다.

[0133] 달리 명시하지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 사용된 성분의 양, 반응 조건 등을 표현하는 모든 숫자들은 모든 예에서 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 언급되지 않는 한, 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 제시된 수치 변수들은, 본 출원에 의해 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 가변될 수 있는 근사치이다. 일반적으로, 중량, 시간, 투여량 등과 같은 측정 가능한 값을 지칭할 때 본원에서 사용된, 용어 "약"은 구체화된 양의 ±15% 또는 ±10%, 다른 예에서 ±5%, 다른 예에서 ±1%, 및 다른 예에서 ±0.1%의 예시적인 변형을 포괄하는 것으로 의미되며, 이러한 변형은 개시된 방법을 수행하는 데 적절하다.

[0134] "투여"는 경구, 피하, 설하, 점막경유, 비경구, 정맥내, 동맥 내, 동맥 내, 협측, 설하, 국소, 질, 직장, 안구, 귀, 비강, 흡입식, 경피와 같은, 임의의 투여 모드를 포함한다. "투여"는 특정 화합물을 포함하는 투여량 형태용 처방을 처방하거나 채우는 것을 포함할 수도 있다. "투여"는 또한 특정 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 투여량 형태를 포함하는 방법을 수행하기 위한 지침을 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0135] 본원에서 사용된 바와 같이, 본 명세서에서 및 청구범위에서 및 그의 접합부에서 사용된 바와 같이, "포함한다"는 동사는 그 단어에 따르는 항목들이 포함되지만, 특별히 언급되지 않은 항목들을 배제하지 않는 것을 의미하는 비제한적인 의미로 사용된다.

[0136] 용어 "자작나무 껍질(birch bark)"은 흰색 껍질의 자작나무의 피층을 의미한다. 바람직한 실시예들은 *Betula pendula* Roth 및 *Betula pubescens* Ehrh 뿐만 아니라 두 종의 혼성체에서 유래한 자작나무 껍질을 포함한다.

[0137] 용어 "상대 보유 시간"(또는 "RRT")은, 미지의 피크의 보유 시간 대 베툴린 피크의 보유 시간의 비를 의미하며 하기 식에 따라 산출된다:

[0138] $RRT = RT_{미지} / RT_{베툴린}$

[0139] 이때 $RT_{미지}$은 미지의 피크의 보유 시간이고 $RT_{베툴린}$는 하기 HPLC 방법에 의해 측정된 베툴린 피크(210 nm)의 보유 시간이다:

[0140]

시간 (분)	아세토니트릴	물	H_3PO_4 (v/v)	유속 (ml/분)
0	30	70	0.1%	0.6
5	30	30	0.1%	0.6
15	98	2	0.1%	0.6
20	98	2	0.1%	0.6
21	30	70	0.1%	0.6
30	30	70	0.1%	0.6

[0141] 컬럼: Phenomenex Kinetix C18, 2.6㎛, 150 x 2.1mm.

[0142] 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 동일한"은 피크 위치 및 그의 강도 모두에서 기준 스펙트럼과 상당한 정도로 유사한, HPLC 크로마토그램, NMR 스펙트럼 등과 같은 분석 스펙트럼을 의미한다. 예를 들어, HPLC 크로마토그램에서의 피크 위치(상대 보유 시간)가 기준 크로마토그램에서의 피크 위치(상대 보유 시간)에서 ±5% 이하만큼 가변된다면 HPLC 크로마토그램은 기준 크로마토그램과 "실질적으로 동일한" 것이다. 일부 실시예에서, HPLC 크로마토그램의 상대 피크 강도는 기준 크로마토그램의 피크 강도에서 ±10% 이하만큼 가변될 수 있다.

[0143] "치료적 유효량"은 질환, 장애 또는 다른 바람직하지 않은 의학적 병태를 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때, 질환, 장애 또는 병태에 대하여 유익한 효과를 가지기에 충분한 활성 물질의 양을 의미한다. 치료적 유효량은 활성 물질의 화학적 실체 및 제형 형태, 질환이나 병태 및 그의 중증도, 및 치료될 환자의 연령, 무게, 및 기타 관련 특징에 따라 달라질 것이다. 주어진 활성 물질의 치료적 유효량을 결정하는 것은 당 기술분야의 통상의 범위 내에 있으며 통상적으로는 일상적인 실험 이상을 요구하지 않는다.

[0144] 용어 "실질적으로 없는"은 표시된 성분이 존재하지 않거나, 단지 유의미하지 않은 양으로 존재함을 의미한다. 일 실시예에서, "실질적으로 없는"은 약 10% 미만(예, 약 10 중량% 미만)을 의미한다. 다른 실시예에서, "실

질적으로 없는"은 약 5% 미만(예, 약 5 중량% 미만), 약 2% 미만(예, 약 2 중량% 미만), 또는 약 1% 미만(예, 약 1 중량% 미만), 또는 약 0%(예, 약 0 중량%)를 의미한다. 예를 들어, 유화제가 실질적으로 없는 유화액은 상당한 양으로 임의의 유화제를 함유하지 않는다(예를 들어, 약 10 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 2 중량% 미만, 또는 약 1 중량% 미만의 유화제를 함유하거나; 또는 0 중량%의 유화제를 함유함). 마찬가지로, 약 50 μm 초과의 크기를 갖는 고형 자작나무 껍질 추출물이 실질적으로 없는 올레오겔은 상당한 양으로 약 50 μm 초과의 크기를 갖는 임의의 고형 자작나무 껍질 추출물 입자를 함유하지 않는다 (예를 들어, 약 50 μm 초과의 크기를 갖는 고형 자작나무 껍질 추출물 입자를 약 10 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 2 중량% 미만, 또는 약 1 중량% 미만 함유하거나; 또는 약 50 μm 초과의 크기를 갖는 고형 자작나무 껍질 추출물 입자를 0 중량% 함유함).

[0145] **고형 자작나무 껍질 추출물**

[0146] 본 개시내용은, 임상적으로 유리한 올레오겔로 제형화될 수 있는 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공한다. 임의의 이론에 얽매이지 않고, 본 개시내용의 방법에 따라 생산된 고형 자작나무 껍질 추출물의 화학 조성과 입자 형태는 이러한 이점을 책임지고 있다고 여겨진다.

[0147] 본 개시내용의 고형 자작나무 껍질 추출물은 그들의 화학 조성을 기반으로 특징지어질 수 있다. 일부 실시예에서, 본 개시내용의 고형 자작나무 껍질 추출물은 루판(lupane) 및 올레아난(oleanane) 트리테르펜을 포함한다. 특히, 자작나무 껍질 추출물은 루판 트리테르펜: 베툴린, 루페올 및 베툴린산, 및 올레아난 트리테르펜: 에리트로디올 및 올레아놀산을 함유할 수 있다.

[0148] 상기 껍질 추출물 내 특정 트리테르펜의 존재는 HPLC 크로마토그래피로부터 얻어진 상대 보유 시간을 사용하여 결정될 수 있다. 하기 HPLC 방법을 사용하여 본 개시내용의 고형 자작나무 껍질 추출물의 화학 조성을 결정한다:

[0149]

시간 (분)	아세토니트릴	물	H_3PO_4 (v/v)	유속 (ml/분)
0	30	70	0.1%	0.6
5	30	30	0.1%	0.6
15	98	2	0.1%	0.6
20	98	2	0.1%	0.6
21	30	70	0.1%	0.6
30	30	70	0.1%	0.6

[0150] 컬럼: Phenomenex Kinetix C18, 2.6μm, 150 x 2.1mm.

[0151] Phenomenex Kinetix C18 컬럼은 상기한 컬럼 치수를 갖는 코어-쉘 실리카 고체 지지부(2.6 μm HILIC 100 Å)에 C-18 변형 실리카 정지 상을 갖는 HPLC 컬럼의 예시이다.

[0152] 상기 언급된 HPLC 크로마토그래피 방법이 고형 자작나무 껍질 추출물에 실시되면, 베툴린산은 약 0.75-0.90의 상대 보유 시간을 가지고, 올레아놀산은 약 0.84-0.97의 상대 보유 시간을 가지고, 베툴린은 1.00의 상대 보유 시간을 가지고, 에리트로디올은 약 1.25-1.40의 상대 보유 시간을 가지고, 루페올은 약 3.50-4.15의 상대 보유 시간을 갖는다.

[0153] 소정의 실시예들에서, 고형 자작나무 껍질 추출물은 도 1과 실질적으로 동일한 HPLC 크로마토그램을 가진다.

[0154] 일부 실시예에서, 고형 자작나무 껍질 추출물은 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 55 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 65 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 75 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 85 중량% 또는 적어도 약 90 중량%의 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함한다. 일부 실시예에서, 하나 이상의 트리테르펜은 베툴린산, 올레아놀산, 에리트로디올 및 루페올로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0155] 일부 실시예에서, 고형 자작나무 껍질 추출물은 하기 물질 중 적어도 하나를 포함한다: 3-β-카페오일 베툴린, 베툴린산의 메틸에스테르의 아세테이트, 아세틸올레아놀산, 알로베툴린, 베툴린산 알데히드, 베툴론산, 베툴론산 알데히드, 루판-3β,20,28-트리올, 루판-3β,20-디올 (모노기놀), 올레아놀산 알데히드, 시토스테롤, 우르솔산, 또는 β-아미린

[0156] 본 개시내용의 고형 자작나무 껍질 추출물은 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들의 입자 크기를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시예에서, 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들의 평균 입자 크기는 약 100μm 미만, 약 90μm

미만, 약 80㎛ 미만, 약 70㎛ 미만, 약 60㎛ 미만, 약 50㎛ 미만, 약 40㎛ 미만, 약 30㎛ 미만 또는 약 25㎛ 미만이다.

[0157] 다른 실시예에서, 본 개시내용의 고형 자작나무 껍질 추출물은 약 30㎛ 초과, 약 40㎛ 초과, 약 50㎛ 초과, 약 60㎛ 초과, 약 70㎛ 초과, 약 80㎛ 초과, 약 90㎛ 초과 또는 약 100㎛ 초과의 입자 크기를 갖는 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들이 실질적으로 없다.

[0158] 바람직한 실시예들에서, 고형 자작나무 껍질 추출물은 *Betula pendula* Roth 및 *Betula pubescens* Ehrh 뿐만 아니라 두 종의 혼성체에서 유래한다.

[0159] ***고형 자작나무 껍질 추출물 제조 공정***

[0160] 본 개시내용은, 임상적으로 유리한 올레오겔로 제형화될 수 있는 고형 자작나무 껍질 추출물을 제조하는 방법을 제공한다. 일반적으로, 상기 방법은 자작나무를 수득하는 단계, 상기 자작나무로부터 껍질을 벗기고 가공하는 단계, 가공된 자작나무 껍질을 적절한 용매와 접촉시켜 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 추출 용액을 제공하는 단계, 및 추출 용액으로부터 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 자작나무 껍질 추출물을 단리하고 건조시키는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 단리된 자작나무 껍질 추출물은 고체 형태이다.

[0161] 일부 실시예에서, 상기 방법은 (a) 자작나무 껍질을 약학적으로 허용 가능한 용매와 접촉시켜 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 추출 용액을 형성하는 단계; (b) 상기 추출 용액으로부터 자작나무 껍질을 분리하는 단계; (c) 상기 추출 용액을 냉각시켜 상기 냉각된 추출 용액으로부터 상기 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜의 일부분을 결정화하는 단계; (d) 상기 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 상기 냉각된 추출 용액으로부터 분리시키는 단계; 및 (e) 상기 분리되고, 결정화된 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 건조시켜 상기 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공하는 단계를 포함한다.

[0162] 일부 실시예에서, 단계 (a)에서 사용된 자작나무 껍질은 먼저 자작나무 껍질로부터의 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜의 추출 효율을 개선하도록 가공된다. 예를 들어, 실험들에 의하면 추출된 자작나무 껍질 입자들이 작을 때 자작나무 껍질로부터의 건조 추출물의 수율이 가장 높다고 보여주고 있다. 소정의 실시예들에서, 생성되는 자작나무 껍질이 약 1.25㎜의 메쉬 크기를 갖는 체를 통과할 때까지, 밀 또는 다른 적절한 장비를 사용하여 단계 (a)에 앞서 자작나무 껍질의 입자 크기를 감소시킨다.

[0163] 일부 실시예에서, 자작나무 껍질은 약 50℃ 내지 약 200℃의 온도에서 약학적으로 허용 가능한 용매와 접촉된다. 다른 실시예에서, 온도는 약 60℃ 내지 약 100℃, 약 60℃ 내지 약 110℃, 약 60℃ 내지 약 120℃, 약 60℃ 내지 약 130℃, 약 70℃ 내지 약 130℃, 약 80℃ 내지 약 130℃, 약 90℃ 내지 약 130℃ 및 약 100℃ 내지 약 150℃이다. 소정의 추가 실시예들에서, 온도는 약 115℃ 내지 130℃이다.

[0164] 일부 실시예에서, 자작나무 껍질은 약 2 내지 10바의 압력에서 약학적으로 허용 가능한 용매와 접촉된다. 일 실시예에서, 압력은 약 4.5바이다.

[0165] 약학적으로 허용 가능한 용매는 당 기술분야의 숙련자에게 공지되어 있으며, 탄화수소, 알코올, 케톤, 에테르 에스테르, 설폭시드 등을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 용매의 예로는, 제한 없이, 1-부탄올, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 2-프로판올, 3-메틸-1-부탄올, 아세트산, 아세톤, 아니솔, 부틸 아세테이트, 디메틸 설폭시드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 헥산, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 펜탄, 프로필 아세테이트, 삼차-부틸메틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 삼차-부틸 에테르, 메틸이소프로필 케톤 및 메틸테트라하이드로푸란을 포함한다.

[0166] 일부 실시예에서, 둘 이상의 약학적으로 허용 가능한 용매가 혼합되어 약학적으로 허용 가능한 용매를 제공한다.

[0167] 일부 실시예에서, 자작나무 껍질은 약 60℃ 내지 130℃의 온도에서 8 내지 12분 동안 n-헵탄과 접촉된다.

[0168] 일부 실시예에서, (a) 자작나무 껍질을 약학적으로 허용 가능한 용매와 접촉하여 베툴린 및 하나 이상의 트리테르펜을 포함하는 추출 용액을 형성하는 단계 및 (b) 상기 추출 용액으로부터 자작나무 껍질을 분리하는 단계는 연속 추출 공정을 사용하여 실행된다 (도 2에 도시됨).

[0169] 연속 추출 공정의 일 실시예에서, 자작나무 껍질은 n-헵탄과 약 1:14 내지 1:16(w/v)의 비율로 혼합된다. 약 115-130℃의 온도 및 약 4.5 바 (질소)의 압력에서 추출 용매로서 n-헵탄을 사용하여 연속적으로 혼합물을 추출

한다. 침강 용기(sedimentation vessel)의 하단부에서 추출된 코르크를 차가운 n-헵탄으로 헹구고, 침강 용기의 상단부에서 추출물(n-헵탄 중의 트리테르펜의 뜨거운 용액)을 여과하고(10 μm 필터) 제2 필터(1 μm 필터)를 통해 결정화 단계로 수송한다.

[0170] 일부 실시예에서, 단계 (c)의 냉각은 약 -20℃ 내지 약 35℃, 약 -15℃ 내지 약 35℃, -10℃ 내지 약 35℃, 약 -5℃ 내지 약 35℃, 또는 약 0℃ 내지 약 35℃의 온도에서 수행된다. 다른 실시예에서, 단계 (c)에서 냉각된 추출 용액은 적어도 약 1 배, 약 2 배, 약 3 배, 약 4 배, 약 5 배 또는 약 6 배로 과포화된다. 바람직한 실시예들에서, 단계 (c)에서, 냉각된 추출 용액은 약 2배 또는 약 5배 과포화된다.

[0171] 일부 실시예에서, 건조 단계 (e)는 적어도 50℃, 적어도 60℃, 적어도 70℃, 적어도 80℃ 또는 적어도 85℃의 온도에서 진공 하에서 수행된다. 소정의 실시예들에서, 건조 단계 (e)는 약 65℃ 내지 약 75℃, 약 70℃ 내지 약 80℃, 약 75℃ 내지 약 85℃ 또는 약 85℃ 내지 약 95℃의 온도에서 수행된다.

[0172] 일부 실시예에서, 건조 단계 (e)는 약 90 mbar 미만, 약 80 mbar 미만, 약 70 mbar 미만, 약 60 mbar 미만 또는 약 50 mbar 미만의 압력으로 진공 하에서 수행된다. 소정의 실시예들에서, 건조 단계 (e)는 마른 자작나무 껍질 추출물 내의 약학적으로 허용 가능한 용매의 양을 약 0.5%(중량/중량)로 감소시킨다.

[0173] 본 발명은 또한 상기 제시된 공정에 따라 제조된 고형 자작나무 껍질 추출물을 제공한다.

[0174] **고형 자작나무 껍질 추출물을 포함하는 조성물**

[0175] 본 개시내용은 고형 자작나무 껍질 추출물을 포함하는 임상적으로 유리한 상처 치유 제형을 제공한다. 상기 조성물은 올레오겔, 유화액, 폼 및 올레오겔-함침 멸균 상처 드레싱을 포함한다. 조성물은 국소 상처 치유제로서 유용하다.

[0176] 겔은 액체상 및 고체상을 포함하는 미세하게 분산된 시스템이다. 고체상은 일관된 3차원 프레임워크를 형성하고, 두 가지 상은 서로 투과한다. 올레오겔(oleogel)은, 원하는 물성을 달성하기 위해 겔 형성제를 첨가하는 비극성 액체(예, 오일, 왁스, 또는 파라핀)에 기초한 소수성 겔이다.

[0177] 본 개시내용은 비극성 액체 및 올레오겔-형성제를 포함하는 올레오겔을 제공한다. 본 개시내용의 올레오겔에 사용하기에 적합한 비극성 액체는, 예를 들어, 식물, 동물, 또는 합성 오일, 왁스, 및 파라핀을 포함한다. 일부 실시예에서, 비극성 액체는 피마자유, 땅콩 오일, 호호바 오일, 해바라기 오일, 올리브 오일, 아보카도 오일 및 아몬드 오일로 이루어진 군으로부터 선택된 식물성 오일이다. 바람직한 실시예에서, 비극성 액체는 해바라기 오일이다.

[0178] 일부 실시예에서, 비극성 액체는 적어도 하나의 트리글리세라이드를 포함한다. 소정의 실시예들에서, 적어도 하나의 트리글리세라이드는 미그리올(Miglyol)이다. 다른 실시예에서, 비극성 액체는 적어도 하나의 C7 이상의 탄화수소를 포함한다. 소정의 실시예들에서, 적어도 하나의 C7 이상의 탄화수소는 파라핀이다.

[0179] 일부 실시예에서, 올레오겔에 사용되는 비극성 액체는 약 15 미만, 약 10 미만, 약 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만 또는 약 2 미만의 과산화물 값을 갖는다. 소정의 실시예들에서, 비극성 액체는 약 3 이하의 과산화물 값을 갖는다. 본원에서 사용된 용어 "과산화물 값"은 과산화물 값이 Ph. Eur. 2.5.5에 따라 결정되는 것을 의미한다.

[0180] 본 개시내용은 올레오겔을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시예에서, 고형 자작나무 껍질 추출물이 건조된 후, 건조된 고형 자작나무 껍질 추출물의 약 1중량% 내지 약 20중량%가 비극성 액체에 분산되어 올레오겔을 형성한다. 소정의 실시예들에서, 비극성 액체는 해바라기 오일이다.

[0181] 소정의 실시예들에서, 올레오겔은 멸균된 것이다. 올레오겔은 당 기술분야의 숙련자에게 공지된 적절한 방법에 의해, 예를 들어 전자 빔(EB), X-선, 또는 감마와 같은 이온화 방사선을 사용하여 멸균될 수 있다. 일부 실시예에서, 올레오겔은 약 40 kGy 미만, 약 35 kGy 미만, 약 30 kGy 미만, 약 25 kGy 미만, 약 20 kGy 미만 또는 약 15 kGy 미만의 용량으로 이온화(예, 감마) 조사에 의해 멸균된다. 소정의 실시예들에서, 올레오겔은 약 5 내지 약 25 kGy, 약 9 내지 약 25 kGy, 약 10 내지 약 25 kGy, 약 11 내지 약 25 kGy, 약 12 내지 약 25 kGy 또는 약 11 내지 약 20 kGy 범위의 용량으로 이온화(예, 감마) 조사에 의해 멸균된다.

[0182] 일부 실시예에서, 올레오겔은 약 70중량% 내지 약 99중량%의 하나 이상의 비극성 액체에 분산된 약 1중량% 내지 약 30중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물을 포함하고, 여기서 올레오겔은 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들에 더하여 적어도 하나의 올레오겔 형성제를 함유한다. 일부 실시예에서, 올레오겔은 약 80중량% 내지 약 99중량%

의 하나 이상의 비극성 액체에 분산된 약 1중량% 내지 약 20중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물을 포함하고, 여기서 올레오겔은 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들에 더하여 적어도 하나의 올레오겔 형성제를 함유한다.

[0183] 다른 실시예들에서, 올레오겔은 약 70중량% 내지 약 99중량%의 하나 이상의 비극성 액체에 분산된 약 1중량% 내지 약 30중량%의 고형 자작나무 껍질 분산액 입자를 포함하고, 여기서 분산된 고형 자작나무 껍질 추출물은 올레오겔 내에서 유일한 올레오겔 형성제이다. 일부 실시예에서, 올레오겔은 약 80중량% 내지 약 99중량%의 하나 이상의 비극성 액체에 분산된 약 1중량% 내지 약 20중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물을 포함하고, 여기서 올레오겔은 고형 자작나무 껍질 추출물 입자들에 더하여 적어도 하나의 올레오겔 형성제를 함유한다.

[0184] 소정의 실시예들에서, 올레오겔은 약 95중량%의 하나 이상의 비극성 액체에 분산된 약 5중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물 입자; 약 90중량%의 비극성 액체에 분산된 약 10중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물 입자; 약 85중량%의 비극성 액체에 분산된 약 15중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물 입자; 또는 약 80중량%의 비극성 액체에 분산된 약 20중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물 입자를 포함한다.

[0185] 전술한 실시예들에서, 고형 자작나무 껍질 추출물 입자의 양(예를 들어, 약 1중량% 내지 약 20중량%)은, 비극성 액체에 용해되는 고형 자작나무 껍질 추출물 입자를 약 0.5중량%까지 포함한다.

[0186] 원심분리에 의해 올레오겔에 응력을 가하면 올레오겔이 비극성 액체를 분리하는(또는 구분하는) 경향에 대한 정보를 제공한다. 본 개시내용의 올레오겔의 일부 실시예에서, 올레오겔로부터의 비극성 액체의 분리는 25℃에서 2750 g (예, 4,400rpm)로 약 30분 동안 원심분리 후 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.5%, 또는 약 0.1% 미만이다.

[0187] 본 개시내용의 올레오겔은 그 점도를 특징으로 할 수도 있다. 소정의 실시예들에서, 올레오겔의 200/s에서의 점도는 약 0.5 내지 약 4.0 Pa.s 범위이고, 올레오겔의 요변성 값은 콘-플레이트 점도계를 사용하여 Ph. Eur. 2.2.10에 설명된 회전 점도계 방법에 따라 측정했을 때 약 200 내지 약 1200 Pa.s 범위이다.

[0188] 본 개시내용의 올레오겔은 또한 질감 분석기를 사용하여 결정되는 바와 같은 그의 점조도 값을 특징으로 할 수도 있다. 질감 분석은 주로 2 사이클 질감 프로파일 분석 시험의 결과로부터 산출된 제품의 기계적 특성을 측정하는 것과 관련된다. 질감 분석기는 제어된 힘을 제품에 적용하고 힘, 변형 및 시간 형태로 반응을 기록함으로써 이 시험을 수행한다.

[0189] 본 개시내용에서, 점조도는 원통형 관통 물체(0.5인치 = 1.27cm)를 갖는 재료 시험 장비(Texture analyser)를 사용하여 측정했을 때 샘플(예, 올레오겔)로 1cm를 침투하는 데 필요한 힘[mN]이다. 관통 속도는 0.4mm/s이다.

[0190] 본 개시내용의 올레오겔은 점조도 값에 기초하여 고형 자작나무 껍질 추출물의 단순한 증점 혼합물과 구별될 수 있다. 구체적으로, 본 개시내용의 올레오겔은 질감 분석기로 측정했을 때 약 3000 mN 미만, 및 적어도 약 250 mN 미만의 점조도 값을 갖는 것을 특징으로 할 수도 있다. 일부 실시예에서, 올레오겔의 점조도 값은 질감 분석기에 의해 측정했을 때 약 300 내지 2000 mN이다.

[0191] 본 개시내용은 또한 올레오겔을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시예에서, 상기 방법은 고형 자작나무 껍질 추출물을 적절한 비극성 액체에 분산시키는 단계를 포함한다.

[0192] 일부 실시예에서, 패드 및 본 개시내용의 올레오겔을 포함하는 치료적으로 유효한 층을 포함하는 멸균 상처 드레싱이 제공된다. 소정의 실시예들에서, 패드는 흡수성 패드이다. 다른 실시예들에서, 패드는 면 거즈를 포함하여, 상처를 덮기에 적합한 임의의 고체 재료이다. 일부 실시예에서, 올레오겔의 치료적으로 유효한 층은 패드의 하나 이상의 표면(예를 들어, 피부와 직접 접촉하거나 환자의 상처를 직접 접촉하도록 의도된 패드의 표면)에 적용된다. 다른 실시예들에서, 패드는 올레오겔에 침지되어서 올레오겔이 패드의 외부 표면의 적어도 일부분 상에, 그리고 선택적으로 패드의 내부의 적어도 일부분에 배치된다.

[0193] 일부 실시예에서, 패드는 사용될 때 올레오겔을 방출하면서, 용해되는 상처를 드레싱하기에 적합한 물질을 포함할 수 있다. 이러한 물질은 콜라겐, 알긴산염 등을 포함하는 흡수성 물질을 포함할 수 있다.

[0194] 용어 유화액은 서로 혼화하지 않거나 제한된 정도로만 혼화될 수 있는 2개의 액체로 이루어지는 이종 시스템에 관한 것으로서, 이는 통상적으로 상(phase)으로서 지정된다. 유화액 중에서, 두 가지 액체 중 하나는 미세한 액적 형태로 다른 액체에 분산된다.

[0195] 일부 실시예에서, 본 개시내용의 고형 자작나무 껍질 추출물을 포함하는 유화액이 제공된다. 다른 실시예들은 본 개시내용의 올레오겔을 포함하는 유화액을 제공한다.

[0196] 일부 실시예에서, 본 개시내용의 유화액은 유화제를 포함한다. 소정의 실시예들에서, 유화제는 (하이드로프로필)메틸 셀룰로오스이다. 소정의 다른 실시예들에서, 유화액은 실질적으로 유화제가 없다.

[0197] 피부 상처를 치료하기 위해, 폼(foam)은 올레오겔에 비해 우수할 수 있는데, 폼이 거의 터치하지 않고 상처에 도포될 수 있는 반면 올레오겔의 적용은 터치를 필요로 한다. 폼은 일반적으로 추진제가 유화액의 분산된 지질상과 혼합되는 유화액에 기초한다.

[0198] 본 개시내용은 상술한 바와 같이 고형 자작나무 껍질 추출물-함유 유화액을 포함하는 폼을 제공한다.

[0199] 소정의 실시예들에서, 폼은 약 5중량% 내지 약 10중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물로 이루어지는 올레오겔을 포함하고, 유화액은 올레오겔과 약 20중량% 내지 약 30중량%의 물로 이루어지는 유중수 유화액이다.

[0200] 소정의 다른 실시예들에서, 폼은 약 7중량%의 고형 자작나무 껍질 추출물로 이루어지는 올레오겔을 포함하고, 유화액은 올레오겔과 약 25중량%의 물로 이루어지는 유중수 유화액이다.

[0201] 소정의 실시예들에서, 본 개시내용의 폼은 유화제를 더 포함한다. 유화제는 유화액을 안정화시키는 물질로서 본 기술분야에 잘 알려져 있고, 계면활성제를 포함한다. 본 발명에서 유용한 유화제는, 특히 피부 또는 상처 접촉에 대해, 약학적 용도에 허용 가능한 것이다. 일부 실시예에서, 적합한 유화제는 유화 왁스, 세테아릴 알코올, 폴리소르베이트 20, 세테아레스 20 등을 포함한다. 소정의 추가 실시예들에서, 유화제는 포스파티딜 콜린, 폴리글리세릴-3-메틸 글루코오스 디스테아레이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0202] 소정의 실시예들에서, 본 개시내용의 올레오겔, 유화액 및 폼은 소독제를 더 포함한다. 소정의 추가 실시예들에서, 소독제는 에탄올, 프로판-1-올 (n-프로판올) 및 프로판-2-올 (이소프로판올)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시예들에서, 본 개시내용의 올레오겔, 유화액 및 폼은 항생제, 특히 플루오로퀴놀론, 마크로리드, 티게사이클린, 린코사미드, 리팜핀, 리네졸리드, 테트라사이클린 및 클로람페니콜과 같은 친유성 항생제를 더 포함한다.

[0203] 소정의 실시예들에서, 본 개시내용의 폼은 소정의 물성을 갖는다. 일부 실시예에서, 폼 지수는 약 2보다 크다. 다른 실시예들에서, 폼에 사용된 유화액은 당 기술분야에 공지된 방법을 사용하여 약 4 nM/m 초과의 계면 표면장력을 나타낸다. 본원에서 사용된 용어 "폼 지수(foam index)"는 특정 물질의 발포 및 미-발포된 밀도의 비율이다. 예를 들면, 특정 폼의 폼 지수는 발포된 물질의 밀도 대 발포 전의 물질의 밀도의 비율이다.

[0204] 본 개시내용은 또한 본 발명의 유화액 및 약학적으로 허용 가능한 추진제로 채워진 가압 용기를 제공하며, 이에 의해 유화액은 용기로부터 혼합물의 적어도 일부분을 디켄팅(decanting)할 때 폼을 형성한다.

[0205] **고형 자작나무 껍질 추출물 사용 방법**

[0206] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 유효량의 올레오겔, 유화액 또는 폼을 상처의 적어도 일부분에 국소적으로 투여함으로써 환자의 상처를 치료하는 방법을 제공한다.

[0207] 소정의 실시예들에서, 상처는 화상(예컨대, 경증 내지 중증 화상), 외과적 피부 병변, 표재성 손상, 만성 상처(예컨대, 압박성 궤양, 당뇨성 족부 궤양, 만성 정맥 궤양, 동맥 부전 궤양 등), 심미적 피부 치료(예컨대, 절제성 레이저 피부 치료, 화학 박피, 박피술 등), 이상 약물 반응 원인 상처(예컨대, 독성 표피 괴사, 라이엘(Lyell) 증후군, 스티븐스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군, 방사선-유도 피부염, 화학요법-유도 피부염 등), 희귀 피부 질환(예컨대, 수포성 표피박리증, 천포창(pemphigus vulgaris), 포창(pemphigoid), 물집 포창(bullous pemphigoid), 낙엽 천포창(pemphigus foliaceus), 괴저성 농피증(pyoderma gangrinosa) 등) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

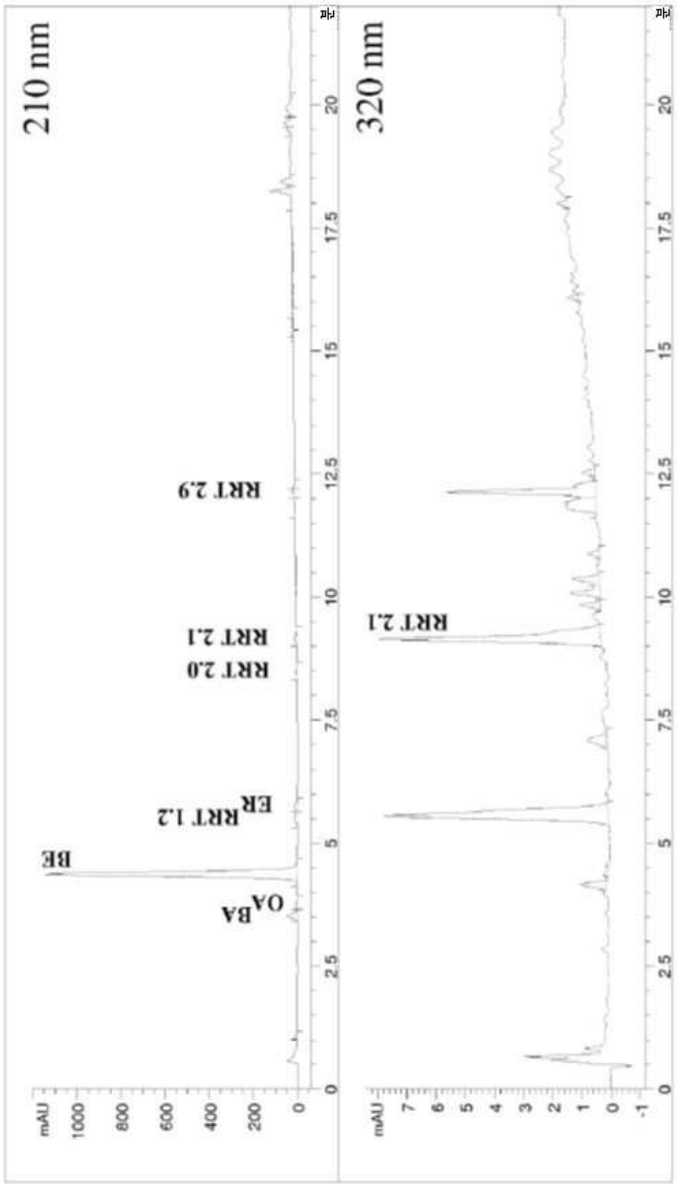
[0208] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 유효량의 올레오겔, 유화액 또는 폼을 환자의 수포성 표피박리증 구역에 국소적으로 투여하는 단계를 포함하는, 필요로 하는 환자의 수포성 표피박리증을 치료하는 방법을 제공한다.

[0209] **참고 원용**

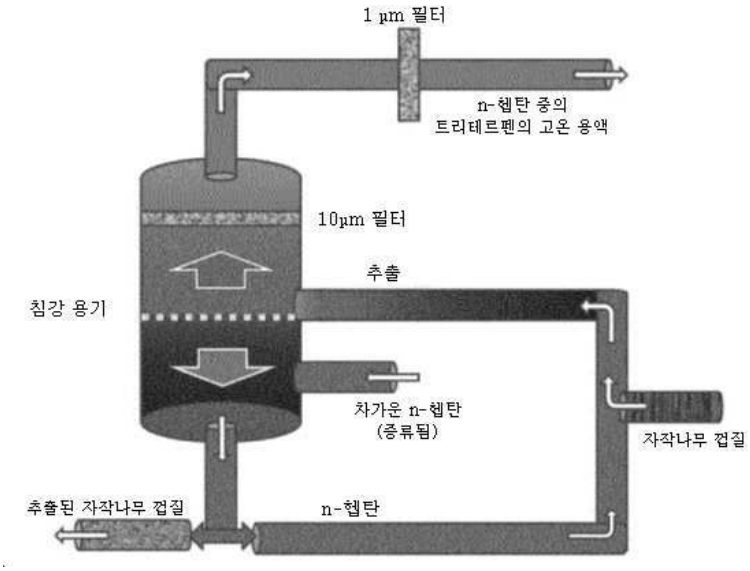
[0210] 본원에 인용된 모든 참고문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 공개 및 특허 출원은 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 원용된다. 그러나, 본원에 인용된 모든 참고문헌, 논문, 간행물, 특허, 특허 공개 및 특허 출원에 대한 언급은, 그들이 유효한 선행 기술을 구성하거나 전세계 임의의 국가에서 통상의 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정 또는 임의의 형태의 제안으로 간주되지 않으며, 그렇게 되어서는 안 된다.

도면

도면1



도면2


1 μm 필터
n-헵탄 중의
트리테르펜의 고온 용액
10μm 필터
추출
침강 용기
차가운 n-헵탄
(증류됨)
자작나무 껍질
추출된 자작나무 껍질
n-헵탄