

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 47/44 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년08월09일 10-0608963 2006년07월27일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7006232	(65) 공개번호	10-2001-0075720
(22) 출원일자	2001년05월17일	(43) 공개일자	2001년08월09일
번역문 제출일자	2001년05월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/SE1999/002043	(87) 국제공개번호	WO 2000/29027
국제출원일자	1999년11월12일	국제공개일자	2000년05월25일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 이스라엘, 시에라리온, 인도네시아, 세르비아 앤 몬테네그로, 가나, 크로아티아, 짐바브웨, 감비아, 쿠바, 그라나다, 인도, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카, 모로코, 탄자니아, 미국, 남아프리카,

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

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

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

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

(30) 우선권주장	9803929-0	1998년11월18일	스웨덴(SE)
------------	-----------	-------------	---------

(73) 특허권자	메디비르 아베 스웨덴 에스-141 44 후던게 루나스티겐 7
-----------	--------------------------------------

(72) 발명자	레케어, 구닐라 스웨덴 에스-78450보를랑게솔라그스가탄3
----------	-------------------------------------

(74) 대리인	주성민 김영
----------	-----------

심사관 : 이선화

(54) 프로필렌 글리콜 및 이소프로필 알칸산 에스테르를포함하는 항바이러스 제제

요약

본 발명은 담체가 약 15 내지 약 25 중량%의 프로필렌 글리콜 및 약 10 내지 약 25 중량%의 이소프로필 C₁₂-C₂₂ 알칸산 에스테르를 포함함을 특징으로 하는, 약학적 담체내에 항염증 글루코코르티코이드 및 뉴클레오시드 유사체 항바이러스제를 포함하는 국소용 조성물에 관한 것이다. 이 조성물은 헤르페스 바이러스 감염증의 치료 또는 예방에 유용하며 탁월한 항바이러스 및 치료 효과를 나타내며 개선된 저장 수명을 갖는다.

대표도

도 1

색인어

헤르페스 바이러스, 글루코코르티코이드, 뉴클레오시드 유사체, 프로필렌 글리콜, 이소프로필 알칸산 에스테르

명세서

기술분야

본 발명은 항염증제 및 항바이러스제를 포함하는, 구안면 또는 음부에 도포하기에 적합한 국소용 항바이러스 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 제제를 사용하여 헤르페스 바이러스 질병을 치료 또는 예방하는 방법 및 상기 제제의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

국제특허출원 제 WO 96/24355 호는 약학적으로 허용가능한 담체내에 국소적으로 허용가능한 항바이러스 물질 및 항염증 글루코코르티코이드를 포함하는 약학 조성물을 기술한다. 이 출원에 개시된 담체는 각각의 활성 물질을 위한 통상적인 제제, 즉 통상적인 글루코코르티코이드 제제와 배합된 통상적인 항바이러스 제제를 포함한다. 이러한 배합 제제는 수많은 성분을 가지므로, 성분들이 서로 상호반응할 가능성이 있고, 이 때문에 그의 안정성 및 물리화학적 특성이 알려져 있지 않다.

유럽특허출원 제 EP 44543 호는 비환상 뉴클레오시드 항바이러스제 아사이클로비르(acyclovir)의 수중유적형 제제에 관한 것이며, 효과적인 국소 침투력을 위해서는 담체가 30 중량% 이상, 바람직하게는 40 중량% 이상의 프로필렌 글리콜을 포함해야 한다는 것을 기술하고 있다. MAC 제제라고 칭해진 이러한 제제는 가장 널리 시판되는 국소용 아사이클로비르 제제의 기본을 형성한다.

국제특허출원 제 WO 91/11187 호는 비환상 뉴클레오시드 항바이러스제 펜시클로비르(penciclovir)의 수중유적형 또는 수성 국소용 제제에 관한 것이다. 이 제제는 30 중량% 이상, 바람직하게는 35 중량% 이상의 프로필렌 글리콜을 포함해야 한다. 유럽특허출원 제 EP 416 739 호는 30 중량% 이상의 프로필렌 글리콜 및 데실 메틸 설폭시드 유화제를 포함하는 펜시클로비르 국소용 제제에 관한 것이다. 국제특허출원 제 WO 93/00905 호는 30 중량% 이상, 바람직하게는 35 중량%의 프로필렌 글리콜 및 세토마크로골(cetomacrogol) 1000 유화제를 포함하는 펜시클로비르 국소용 제제에 관한 것이다.

하이드로코르티손과 같은 친유성이 강한 성분 및 비환상 뉴클레오시드 유사체와 같은 소유성(lipophobic)이 중간인 물질을 포함하는 배합물의 제제는 통상적인 약제의 경우에도 어려운 일이지만, 표적(target) 조직으로의 활성 성분의 방출 속도를 고려해야 하는 국소용 제제의 경우에는 더욱 더 어렵다. 바로 앞 두개의 단락에서 언급된 공보에 기술된 바와 같이, 지금까지는 피부 또는 피부 점막에 대한 항바이러스제의 침투력을 적당한 수준으로 달성하기 위해서, 비환상 뉴클레오시드를 제제화할 때에는 프로필렌 글리콜을 높은 수준으로 사용하는 것이 필수적인 것으로 간주되었다. 그러나, 종래의 고농

도 프로필렌 글리콜 담체를 사용하여 전술된 WO 96/24355의 범주에 드는 효과적인 항바이러스 조성물(즉 글루티코르티코이드 및 항바이러스제를 포함하는 조성물)을 제조할 수 있지만, 이러한 종래의 담체를 사용해서 만든 제품은 저장 수명이 바람직하지 못하게 짧고 항바이러스 및 치료 효과가 최고 수준보다 못하다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따라, 담체가 약 15 내지 약 25 중량%의 프로필렌 글리콜 및 약 10 내지 약 25 중량%의 이소프로필 C_{12} - C_{22} 알칸산 에스테르를 포함함을 특징으로 하는, 약학적 담체내에 항염증 글루코코르티코이드 및 뉴클레오시드 유사체 항바이러스제를 포함하는 국소용 조성물이 제공된다.

본 발명에서, 이소프로필 알칸산 에스테르와 함께 보다 저농도의 프로필렌 글리콜을 포함하는 배합물은 항바이러스 성분의 침투 및 방출을 우수하게 하며, 동시에 종래의 항바이러스 조성물에 의해 나타나는 불안정성을 나타내지 않는다.

본 발명의 조성물은 헤르페스 바이러스 군의 한 구성원, 예를 들면 단순 헤르페스 1형(주로 구안면 감염), 단순 헤르페스 2형(주로 음부 감염), 수두 대상 헤르페스 바이러스 1차 감염(수두) 및 2차 감염(대상 헤르페스), 인간 헤르페스 바이러스 6형 및 8형(피부 조건 카포시 육종과 관련됨) 등에 의해 유발되는 질병의 치료 또는 예방에 유용하다. 본 발명에서 예방이란 감염증의 방지(건강한 주변 조직으로의 전이의 방지를 포함) 및 이전의 헤르페스 바이러스 감염증의 재활성화의 방지, 예를 들면 신경 조직에 잠복하는 헤르페스의 재활성화의 방지를 포함한다.

본 발명의 또다른 양태는 전술된 조성물을 약제의 제조에 사용하는 용도, 특히 인간의 헤르페스 바이러스 감염증, 특히 단순 헤르페스 1형 및 단순 헤르페스 2형 감염증의 치료 또는 예방을 위한 국소용 약제의 제조에 사용하는 용도를 제공한다. 본 발명의 양태는 전술된 조성물을 헤르페스 바이러스 감염증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 인간에게 국소적 투여함을 포함하는, 인간의 헤르페스 바이러스 감염증을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

본원에서 중량%란 조성물의 중량에 대한 성분의 중량을 말한다.

바람직한 항바이러스제에는 갱시클로비르, N-7 갱시클로비르, 비스-하이드록시메틸사이클로프로필메틸구아닌, 로부코비르, 아데포비르, 시도포비르 등이 포함된다. 특히 바람직한 항바이러스제에는 펜시클로비르, 9-[4-하이드록시-2-(하이드록시메틸)부틸]구아닌(H2G) 및 특히 아사이클로비르가 포함된다. 항바이러스제는 동일 반응계에서 예를 들면 포피 에스테라제 또는 크산틴 옥시다제와 함께 대사되어 전술된 것들중 하나와 같은 항바이러스제를 형성하는 전구약물의 형태일 수 있다.

항바이러스제는 제제내에서 각각의 뉴클레오시드에 대해 실질적으로 통상적인 농도로 포함되는데, 예를 들면 0.5 내지 15 중량%, 바람직하게는 1 내지 7 중량%, 예를 들면 약 4 내지 5 중량%이다. 유리하게는 제제는 항바이러스제에 대해 많이 또는 완전히 포화되어 있다.

글루코코르티코이드의 예에는 알클로메타손, 데소니드, 플루프레드니덴, 플루메타손, 하이드로코르티손 및 그의 에스테르, 예를 들면 하이드로코르티손 부티레이트 또는 하이드로코르티손 아세테이트, 클로베타손, 트리암시놀론 아세토니드, 베타메타손, 부데노시드, 데속시메타손, 디플로로산, 플루오시놀론, 플루오시노니드 아세토니드, 플루오코르톨론, 플루티카손, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 모메타손, 로플레포니드 등이 포함된다. 노르딕(Nordic) I군에 속한 것들과 같은, 약한(mild) 글루코코르티코이드가 바람직하다. 하이드로코르티손 및 그의 에스테르가 특히 바람직하다.

글루코코르티코이드는 제제내에 각각의 글루코코르티코이드에 대해서 실질적으로 통상적인 농도, 즉 글루코코르티코이드 분야에 공지된 농도, 일반적으로는 0.005 내지 12 중량%, 예를 들면 0.1 내지 10 중량%로 포함된다. 예를 들면 하이드로코르티손과 같은 약한(노르딕 I군) 글루코코르티코이드가 사용되는 경우, 제제는 0.1 내지 10 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 2 중량%, 예를 들면 약 1 중량%의 하이드로코르티손을 함유할 수 있다.

글루코코르티코이드 및 항바이러스 성분은 담체에 따라서는 실질적으로 용해된 형태일 수 있지만, 편리하게는 특정 입경보다 작은 입경의 입자를 75%보다 많이, 바람직하게는 90%보다 많이 갖는 것과 같은 미분화된(micronised) 원료로부터 제조된다. 예를 들면 글루코코르티코이드 하이드로코르티손은 편리하게는 $5\mu\text{m}$ 보다 작은 입경을 갖는 원료로부터 제조된다. 항바이러스 아사이클로비르 또는 펜시클로비르는 편리하게는 $15\mu\text{m}$ 미만의 입경, 바람직하게는 $7\mu\text{m}$ 미만의 입경을 갖는다.

일반적으로 본 발명의 조성물은 이상성(biphasic)이고 개별적인 유상 및 수상을 수중유적형 또는 유중수적형 유화액 형태로 포함한다. 바람직하게는 조성물은 분산된 유상 및 연속된 수상을 포함한다. 이소프로필 알칸산 에스테르 및 전형적으로 친유성인 글루코코르티코이드 성분은 주로 유상에서 발견될 것이며, 반면에 항바이러스 뉴클레오시드는 일반적으로는, 전형적으로는 프로필렌 글리콜과 함께, 수상에서 발견될 것이다.

유상의 성분은 유럽 약전 및 기타 약전에 기술된 바와 같은 통상적인 지방 및 오일 및 그의 에스테르를 포함할 수 있다. 유상 성분은 바람직하게는 기름기 없고 비오염성(non staining)이고 세척가능하다. 통상적인 약학적 유상 성분에는 바셀린, 액상 파라핀 등과 같은 광유, 스테아르산과 같은 알칸산 및 세토스테아릴 알콜과 같은 지방 알콜, 직쇄 또는 분지쇄 일염기성 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예를 들면 디-이소프로필 아디페이트, 이소세틸 스테아레이트, 코코넛 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르, 데실 올레에이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트 및 기타 2-에틸헥산산 에스테르 등이 포함된다.

바람직한 이소프로필 알칸산 에스테르에는 도데카네이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 에이코사네이트 또는 베헤노에이트 에스테르, 특히 이소프로필 미리스테이트가 포함된다. 본 발명의 조성물은 이소프로필 알칸산 에스테르를 약 10 내지 약 25 중량%, 바람직하게는 약 12 내지 약 18 중량%, 예를 들면 약 15 중량%로 포함한다.

본 발명의 조성물은 프로필렌 글리콜을 약 15 내지 약 25 중량%, 예를 들면 약 18 내지 약 22 중량%로 포함한다. 편리하게는 프로필렌 글리콜 함량은 약 20 중량%인데, 이 농도에서는 일반적으로 외부에서 보존제가 조성물에 투입되지 않고도 보존 효과가 우수하다.

본 발명의 조성물은 편리하게는 유화제(계면활성제)를 전형적으로는 0.05 내지 5 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 1 중량%로 포함한다. 유럽 약전에는 음이온성, 양이온성 및 비이온성 유화제를 포함하는, 약학적으로 허용가능한 많은 유화제가 기술되어 있다.

비이온성 유화제의 예에는 세토마크로콜, 예를 들면 세토마크로콜 1000, 에틸렌 또는 디에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 글리세릴 에스테르, 예를 들면 베헤네이트, 올레에이트, 스테아레이트 등, 라우레스 화합물, 예를 들면 라우로마크로콜, 마크로콜 모노메틸 에테르, 모노- 및 디글리세리드, 논옥시놀, 옥톡시놀, 폴록사머, 예를 들면 폴록사머 407, 폴리옥실 카스티유, 폴리옥실 스테아레이트, 폴리소르베이트, 폴리비닐 알콜, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, 소르비탄 에스테르 등이 포함된다. 폴록사머 188이 바람직한 비이온성 계면활성제이다.

음이온성 유화제의 예에는 알루미늄 모노스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 황산화 카스티유, 마그네슘 스테아레이트, 펜데카마인, 소듐 올레에이트, 소듐 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 소듐 테트라데실 설페이트, 징크 스테아레이트 등이 포함된다. 바람직한 음이온성 유화제는 소듐 라우릴 설페이트이다.

본 발명의 조성물은 또한 표면 마취제, 햇빛차단제, 풍미제, 향료, 점화제 또는 살색 착색제 및 마스크(mask)와 같은 통상적인 보조제를 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물을 통상적인 블렌딩 기법으로 제조할 수 있다. 바람직하게는, 유상 및 수상/프로필렌 글리콜 상을 각각 블렌딩시키고 균질화시키고 통상적인 온도로 만든 후에 혼합시키는 통상적인 이상 블렌딩 기법으로 조성물을 제조한다. 블렌딩 전 또는 후에 활성 성분(글루코코르티코이드 및 뉴클레오시드 유사체)을 각각의 유상 및 수상에 첨가할 수 있다. 바람직하게는 재결정화 경향을 최소화 하기 위해서, 두 상을 블렌딩시킨 후에 활성 성분을 첨가한다. 이는 활성 성분이 첨가될 때 부피가 더 커져서, 추가로 이상 혼합물이 일반적으로는 더 낮은 온도가 됨을 뜻한다.

따라서 본 발명의 또다른 양태는 10 내지 25 중량%(목적하는 제제의 총 중량을 기준)의 이소프로필 알칸산 에스테르를 포함하는 유상을 특정 온도로 만들고, 15 내지 25 중량%(목적하는 제제의 총 중량을 기준)의 프로필렌 글리콜을 포함하는 수상을 특정 온도로 만들고, 이 두 상을 블렌딩시키고 임의적으로는 균질화시키고, 임의적으로는 블렌드를 보다 저온으로 냉각시키고, 효과량의 항염증 글루코코르티코이드와 뉴클레오시드 유사체 항바이러스제를 첨가하고 이렇게 얻은 블렌드를 균질화시킴을 포함하는, 항바이러스 조성물의 제조 방법을 제공한다.

목적 바이러스 조건, 예를 들면 입술 및/또는 음부에 생기는 단순 헤르페스 병변 또는 대상 헤르페스가 증상발현(episode)이다. 모든 항바이러스 치료에서처럼, 초기 병변으로의 잠복성 헤르페스 감염증의 재활성화가 감지되거나 의심되는 즉시 가능한한 빨리 약제의 도포를 개시하는 것이 바람직하다. 예를 들면 많은 사람들은 헤르페스 병변의 최초 가시적 신호를 알아차리기 하루 이상전에 병변 시작 부위가 따뜻하거나 따끔거리는 것을 경험한다. 본 발명의 조성물의 도포를 바람직하

게는 이 시점에서 개시한다. 어떤 환자들의 경우, 스키를 타거나 열대 태양을 쬔 때 받게 되는 자외선광, 심각한 감정적 스트레스 또는 월경과 같은 특정 자극에 노출되면, 특정 위치에서 헤르페스 병변의 재활성화가 유발되기도 한다. 이러한 자극에 노출될 때 본 발명의 조성물을 예방적 차원에서 도포시킬 수도 있다. 어떤 경우에서도, 헤르페스 병변에 취약한 사람들이 필요할 때 조성물을 신속하게 도포하기에 용이하도록 조성물을 공급하는 것이 편리할 것이다. 따라서 본 발명의 조성물은 냉장되지 않고도 긴 저장 수명을 가져서 집 또는 작업장에 보관가능하거나 여행시 포장가능한 것이 바람직하다.

조성물을 일반적으로 증상발현 동안 1일 2 내지 12회, 예를 들면 3시간마다, 초기 또는 뚜렷한 병변에 도포한다. 도포를 적어도, 증상발현이 의심된 최초 시점에서 일반적으로 3 내지 10일 소요되는 딱딱한 가피 형성(scab) 단계까지는 계속하는 것이 바람직하다.

본 발명의 조성물은 바람직하게는 0.25 내지 50ml들이 튜브에 제공된다. 편리하게는 튜브에는 단일 구순 헤르페스 또는 음부 헤르페스 증상발현에 충분한 양, 예를 들면 1 내지 5ml가 함유되어 있다. 이를 1주일 또는 10일 이하에 걸쳐 매일 수회 도포하고, 나머지는 폐기시켜 개방된 튜브의 잠재적 오염 및/또는 여러사람이 동일한 튜브를 사용할 때의 교차감염을 최소화시킨다.

본 발명의 전임상 효능을 실시예에 기술된 바와 같이 분석하거나 WO 96/24355 및 WO 96/24963에 기술된 면역 입양 전달 모델(the adoptive transfer of immunity model)에 따라 분석할 수 있다.

도면의 간단한 설명

이제, 하기 비제한적 실시예 및 도면을 단지 참고로 하여, 본 발명의 다양한 실시양태를 예시할 것이다.

도 1은 본 발명의 조성물 또는 플라시보를 국소적 투여받은, 헤르페스 감염된 기니 피그의 경우, 시간에 대한 병변 점수의 그래프이다.

도 2은 종래의 담체를 포함하는 조성물 또는 플라시보를 국소적 투여받은, 헤르페스 감염된 기니 피그의 경우, 시간에 대한 병변 점수의 그래프이다.

도 3은 본 발명의 범주에 속하지 않는 조성물 또는 플라시보를 국소적 투여받은, 헤르페스 감염된 기니 피그의 경우, 시간에 대한 병변 점수의 그래프이다.

도 4는 종래의 제제내에서 결정이 성장되는 것을 보여주는 현미경사진이다.

도 5는 본 발명의 제제내에서 결정이 성장되지 않는 것을 보여주는 현미경사진이다.

도 6은 본 발명의 조성물 또는 WO 96/24355의 실시예 3에 따라 제조된 조성물을 국소적 투여받은, 헤르페스 감염된 기니 피그의 경우, 시간에 대한 병변 점수의 그래프이다.

도 7은 본 발명의 또다른 조성물 또는 WO 96/24355와 유사한 방법으로 제조된 조성물을 국소적 투여받은, 헤르페스 감염된 기니 피그의 경우, 시간에 대한 병변 점수의 그래프이다.

실시예

실시예 1

본 발명에 따른 조성물을 하기 성분으로 제조하였다:

유상

세토스테아릴 알콜 6.75g 6.75%

바셀린 10.00g 10.0%

액상 파라핀 5.65g 5.65%

이소프로필 미리스테이트 15.00g 15.0%

수상

프로필렌 글리콜 20.00g 20.0%

소듐 라우릴 설페이트 0.80g 0.8%

폴록사머 188 1.00g 1.0%

정제수 34.8g 34.8%

활성 성분

아사이클로비르 5.00g 5.0%

하이드로코르티손 1.00g 1.0%

아사이클로비르의 입경(레코르다티(Recordati) 미분화, USP23/BP93/Eur Ph III)은 10%=2 μ m, 50%=4 μ m, 90%=7 μ m 및 100%=15 μ m였다. 하이드로코르티손의 입경(파마시아 앤드 업존(Pharmacia & Upjohn) 미분화, USP/EP/BP)은 100%<5 μ m이고 기하 평균 직경 2 μ m였다. 정제수는 역삼투 처리되었다.

유상 및 수상 성분을 각각의 혼합 용기에 넣고 이를 교반시키면서 각각 70℃로 가열시켰다. 상이 동일한 온도로 되면, 공기가 혼합물에 들어가지 않게 가능한 한 빠른 속도로 3 내지 5분 동안 계속 교반시키면서 유상을 수상에 부었다. 이어서 이렇게 유화된 혼합물을 균질화시키고, 계속 교반시키면서 32 내지 25℃로 냉각시켰다. 활성 성분을 첨가하고 활성 성분이 습윤되고 블렌딩될 때까지 교반을 계속하였다. 혼합물을 다시 한번 균질화시키고 약 30℃에서 크림(cream)이 농후화(thicken)될 때까지 냉각시킨 후 포장하였다.

실시예 2

본 발명에 따른 펜시클로비르/하이드로코르티손 조성물을 하기 성분으로 제조하였다:

유상

세토스테아릴 알콜 6.75g 6.75%

바셀린 10.00g 10.0%

액상 파라핀 5.65g 5.65%

이소프로필 미리스테이트 15.00g 15.0%

수상

프로필렌 글리콜 20.00g 20.0%

소듐 라우릴 설페이트 0.80g 0.8%

폴록사머 188 1.00g 1.0%

정제수 34.8g 34.8%

활성 성분

펜시클로비르 5.00g 5.0%

하이드로코르티손 1.00g 1.0%

하이드로코르티손의 입경(파마시아 앤드 업존 미분화, USP/EP/BP)은 100% < 5 μ m이고 기하 평균 직경 2 μ m였다. 정제수는 역삼투 처리되었다. 펜시클로비르를 평균 직경 5 μ m가 되게 미분화시켰다.

유상 및 수상 성분을 각각의 혼합 용기에 넣고 이를 교반시키면서 각각 70℃로 가열시켰다. 상이 동일한 온도로 되면, 공기가 혼합물에 들어가지 않게 가능한 한 빠른 속도로 3 내지 5분 동안 계속 교반시키면서 유상을 수상에 부었다. 이어서 이렇게 유화된 혼합물을 균질화시키고, 계속 교반시키면서 32 내지 25℃로 냉각시켰다. 활성 성분을 첨가하고 활성 성분이 습윤되고 블렌딩될 때까지 교반을 계속하였다. 혼합물을 다시 한번 균질화시키고 약 30℃에서 크림이 농후화될 때까지 냉각시킨 후 포장하였다.

비교 실시예 1

EP 44543에 기술되고 특허청구된 종래 기술의 MAC 담체를 사용하는 아사이클로비르/하이드로코르티손 조성물을 하기 성분으로 제조하였다:

유상

세토스테아릴 알콜 33.75g 6.75%

바셀린 50.0g 10.0%

액상 파라핀 28.25g 5.65%

수상

프로필렌 글리콜 200.0g 40.0%

소듐 라우릴 설페이트 4.0g 0.8%

폴록사머 188 5.0g 1.0%

정제수 148.82g 29.8%

활성 성분

아사이클로비르 28.19g 5.0%

하이드로코르티손 5.02g 1.0%

상기 성분들을 실질적으로 실시예 1에 기술된 바와 같이 블렌딩시켰다.

비교 실시예 2

저농도(종래 기술의 MAC 제제에 비해)의 프로필렌 글리콜(PG)을 사용하지만 본 발명의 조성물의 이소프로필 알칸산 에스테르(IPM)을 사용하지는 않는 아사이클로비르/하이드로코르티손 조성물을 하기 성분으로 제조하였다:

유상

세토스테아릴 알콜 6.75g 6.75%

바셀린 10.00g 10.0%

엑상 파라핀 5.65g 5.65%

수상

프로필렌 글리콜 25.00g 25%

소듐 라우릴 설페이트 0.80g 0.8%

폴록사머 188 1.00g 1.0%

정제수 44.8g 44.8%

활성 성분

아사이클로비르 5.00g 5.0%

하이드로코르티손 1.00g 1.0%

상기 성분들을 실질적으로 실시예 1에 기술된 바와 같이 블렌딩시켰다.

생물학적 실시예 1

본 발명에 따른 조성물과 비교 실시예 조성물의 항바이러스 효능을 기니 피그 모델에서 분석하였다(알레니우스(Alenius) 등의 문헌[J.Inf.Dis.145 569-573(1982)]을 참조). 요약하면, 이 모델은 기니 피그의 등 표면의 제모된 부위에 1차 단순 헤르페스 바이러스 감염시킴을 포함하였다. 접종한지 24시간이 지난 후, 초기 헤르페스 병변에 시험 조성물 및 플라시보 조성물을 도포하였다. 이 국소 투여를 3일 또는 4일 동안 1일 2회 반복하였다. 병변의 외관을 매일 이중맹검법(double blinded fashion)으로 점수 매기고 다수의 동물에서 얻은 점수를 평균하였다. 여기서 0은 병변이 발생하지 않음을 뜻하고, 1은 약간의 병변이 산재되어 있음을 뜻하고, 2는 몇몇의 병변이 생기고 다소 융합됨을 뜻하고, 3은 융합된 병변이 최대로 발생함을 뜻한다.

도 1은 본 발명에 따른 조성물(실시예 1)을, 저해되지 않는 바이러스 성장을 보여주는 플라시보 제제(비교 실시예 1과 유사하지만 활성 성분을 갖지 않는 MAC 제제)와 비교한 결과를 보여준다. 도 2는 실질적인 종래 기술의 조성물(비교 실시예 1- MAC 제제중 아사이클로비르와 하이드로코르티손을 포함)을 상응하는 플라시보와 비교한 결과를 보여준다. 도 3은 본 발명의 범주에 속하지 않는 조성물(비교 실시예 2, 저농도 PG/IPM 비함유)을 플라시보와 비교한 결과를 보여준다.

우선 플라시보 제제에 대해 보자면, 항바이러스제와 글루코코르티코이드의 배합물이 없을 경우, 3일 이내에 심각한 병변이 형성되며 8일동안 치유되지 않는다는 것이 분명하다.

넓게는 전술된 WO 96/24355에 따른 항바이러스/글루코코르티코이드 배합물을 사용하는 조성물(비교 실시예 1)을 새로이 제조하는데, 이는 종래의 MAC 제제중에 항바이러스 뉴클레오시드 유사체와 항염증 글루코코르티코이드를 포함한다. 이 제제는 심각한 병변의 발달을 지연시키고(1 내지 5일), 병변의 중증도를 다소 감소시킨다(6일째에 최대 2점). 따라서 WO 96/24355에 제시된 바와 같이, 이러한 제제는 헤르페스 감염증의 치료 및 예방에 유용하다. 그러나, 분석 실시예 1에 기술된 바와 같이, 이 MAC 제제는 배합 처방의 상업적 측면에서 실용적이지 못하다.

이제 도 3의 비교 실시예 2를 다시 보면, MAC 제제의 다양한 양태와 응용에 대해서 기술된, 전술된 EP 44543, WO 91/11187, EP 416 739 및 WO 93/00905의 내용에서 예측하는 바와 같이, 이들 특허 및 특허 출원의 조언에 따라 프로필렌 글리콜의 수준을 "30% 이상" 아래로 낮추면 항바이러스 효능이 현저히 감소하여 그 제제는 플라시보보다 조금 나을 뿐이다. 특히 병변 점수는 플라시보보다 0.5 단위 작고 병변 시간과 치유 시간의 감소는 거의 측정불가능한 정도이다.

이와 대조적으로, 도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 플라시보와 도 2의 실질적인 종래 기술 제제보다 현저히 개선된 효능을 나타낸다. 특히 병변 점수는 항상 1보다 작게 유지되고 8일째에는 0.5보다 작다. 분명히, 감소된 농도의 프로필렌 글리콜과 함께, 이소프로필 알칸산 에스테르인 이소프로필 미리스테이트가 추가적으로 배합된 배합물은 항바이러스제 및 항염증 글루코코르티코이드를 포함하는 배합 생성물의 항바이러스 및 치료 효과를 현저하게 돕는다.

도 6은, 앞에서 넓은 의미로 기술된 바와 같지만 병원성이 약간 더 강한 단순 헤르페스 1형 균주를 사용하는 기니 피그 모델에 있어서, 본 발명의 조성물(실시예 1)과 하이드로코르티손 및 아사이클로비르를 포함하지만 본 출원인의 동시계류중인 출원 WO 96/24355의 실시예 3에 따라 제조된 조성물을 비교한 실험에서 얻어진, 시간(일)의 함수로서의 병변 점수를 도시한다. 두 조성물 다 우수한 치유 효과를 나타내지만, 본 발명의 조성물은 초기 감염의 병변 중증도와 관련해서 개선된 성능을 나타낸다는 것은 명백하다. 병변 소멸에 대해 도시하면, 본 발명의 조성물의 경우 곡선 아래의 면적은 종래 기술 제제의 것보다 약 10% 작다.

도 7은, 도 6에서 기술된 바와 같은 기니 피그 모델에 있어서, 또다른 항바이러스제인 펜시클로비르 및 글루코코르티코이드 하이드로코르티손을 함유하는 실시예 2의 크림을 도포한 실험에서 얻어진, 시간(일)의 함수로서의 병변 점수를 도시한다. 비교를 위해서, 크림을 본 출원인의 동시계류중인 출원 WO 96/24355에 기술된 방법과 유사한 방법으로, 시판 데나비르(Denavir, 등록상표)(펜시클로비르)(스미스클라인 비참(SmithKline Beecham)) 크림과 ACO 1% 하이드로코르티손을 사용하여 제조하였다. 본 발명의 조성물이 현저히 덜 심한 병변 점수를 나타내었다. 상응하는 활성 성분-비함유 담체로 처리된 플라시보 동물에 의해 얻어진 결과 또한 도 7에 도시되어 있다.

분석 실시예 1

도 4 및 도 5는 실질적인 종래 기술 제제(도 4, 비교 실시예 1) 및 본 발명의 조성물(도 5, 실시예 1)을 반영하는 조성물의 40배 확대된 현미경 사진이다.

우선 도 5를 보자면, 도 5는 6개월동안 25℃에서 보관된 후의 본 발명의 조성물을 보여주는 것인데, 결정질 아사이클로비르 및 유상의 소구체(globule)가 수상에 잘 분산되어 있음을 명백히 볼 수 있다. 6개월 저장후 제제의 외관은 새로이 제조된 제제의 것과 실질적으로 동일하다.

이와 대조적으로, 도 4는 종래 기술에 따라 제제화된 담체, 즉 약 40 중량%의 프로필렌 글리콜을 포함하는 담체내에 글루코코르티코이드와 뉴클레오시드 유사체 항바이러스제를 포함하는 제제의 40배 확대된 사진이다. 이 제제는 새로이 제조될 때는 도 5의 상응하는 제제와 현미경적으로 다르지 않았다. 그러나, 25℃에서 단지 3개월 3주일 보관된 후, 이 종래 기술 제제내에서는 침상 결정이 성장되었다. 분석해보니, 이 침상 결정은 유상에서 용액밖으로 침전되어 나온 것으로 예상되는, 제제의 하이드로코르티손 성분을 포함하는 것을 알 수 있는데, 이로써 제제내의 상기 성분은 최적 수준 이하의 국소적 생체내이용효율적 양으로 급격히 떨어진다. 또한, 유상이 도 5의 현미경 사진보다 덜 뚜렷하게 분산된다는 것도 명백하다.

비록 본 발명을, 항바이러스제 아사이클로비르, 이소프로필 알칸산 에스테르 IPC 등을 예로 든, 특정 제시된 구체적 실시양태를 참고로 하여 설명하였지만, 이것으로 본 발명이 제한되는 것은 아니며, 본 발명은 첨부된 청구의 범위의 개념 및 범주로 확대된다는 것을 알아야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

0.1 내지 10 중량%의 하이드로코르티손;

1 내지 7 중량%의 항바이러스제;

15 내지 25 중량%의 프로필렌 글리콜; 및

10 내지 25 중량%의 이소프로필 C_{12} - C_{22} 알칸산 에스테르를 포함함을 특징으로 하는, 하이드로코르티손 및 아사이클로비르, 펜시클로비르 또는 9-(4-하이드록시-2-(하이드록시메틸)부틸)구아닌, 프로필렌 글리콜 및 이소프로필 C_{12} - C_{22} 알칸산 에스테르로부터 선택되는 항바이러스제를 포함하는 수중유적형 유화액 형태인 국소용 조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 프로필렌 글리콜을 18 내지 22 중량%(조성물의 총 중량을 기준으로)의 양으로 포함하는 조성물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 이소프로필 알칸산 에스테르를 조성물의 총 중량을 기준으로 12 내지 18 중량%의 양으로 포함하는 조성물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서, 이소프로필 알칸산 에스테르가 도데카네이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 에이코사네이트 또는 베헤노에이트 에스테르 또는 그의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 조성물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서, 이소프로필 알칸산 에스테르가 이소프로필 미리스테이트인 조성물.

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 항바이러스제가 아사이클로비르인 조성물.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

제 8 항에 있어서, 아사이클로비르가 조성물의 4 내지 7 중량%를 구성하고 하이드로코르티손이 조성물의 0.5 내지 2 중량%를 구성하는 조성물.

청구항 16.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 펜시클로비르가 조성물의 1 내지 7 중량%를 구성하고 하이드로코르티손이 조성물의 0.5 내지 2 중량%를 구성하는 조성물.

청구항 17.

삭제

청구항 18.

제 1 항 또는 제 2 항에 정의된 조성물을 포함하는, 헤르페스 바이러스 감염증의 치료 또는 예방을 위한 약제.

청구항 19.

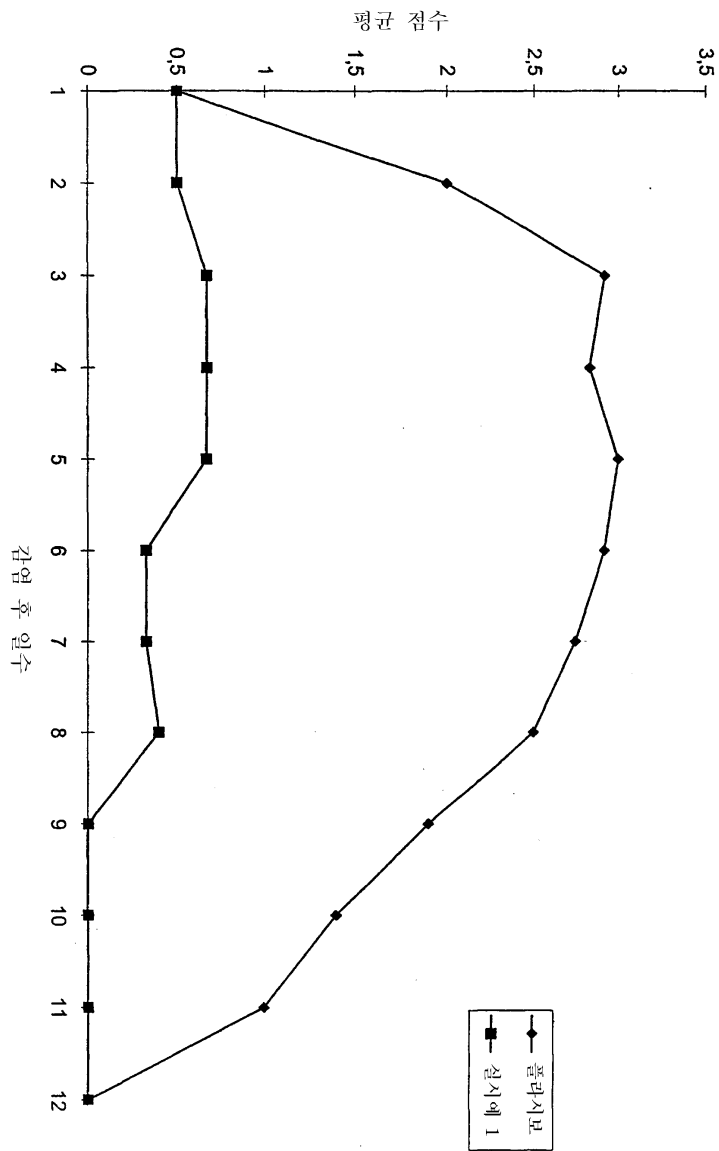
제 1 항에 있어서, 프로필렌 글리콜을 20 중량%의 양으로 포함하는 조성물.

청구항 20.

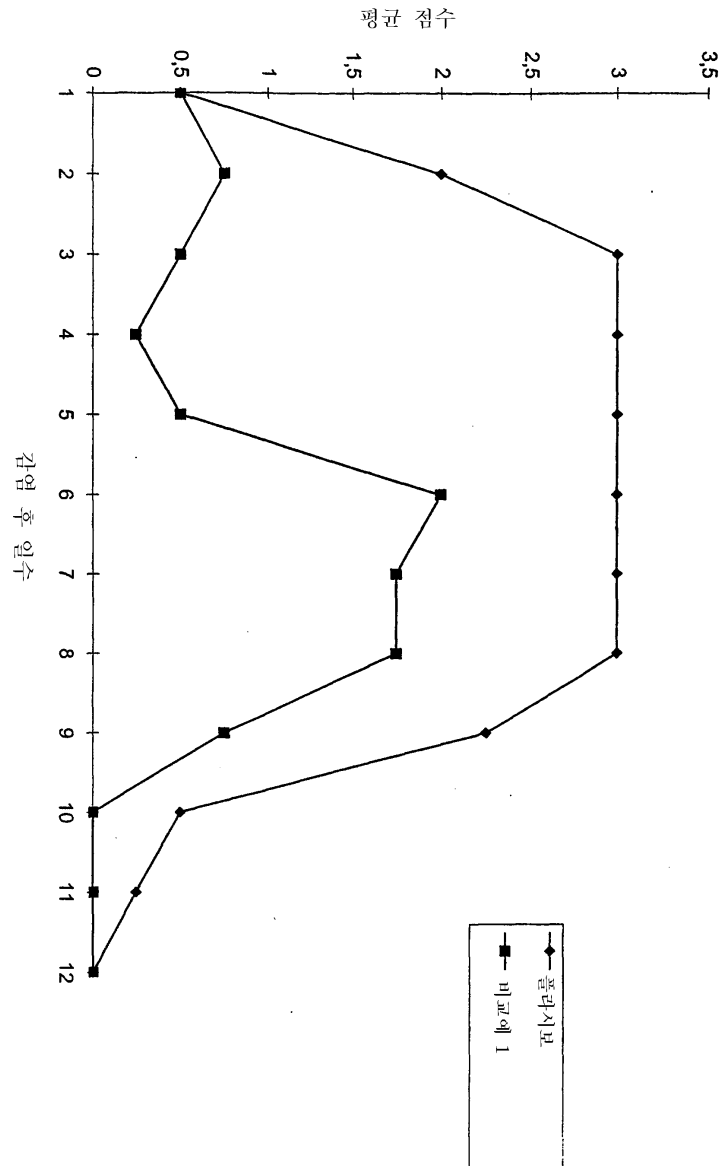
제 1 항에 있어서, 이소프로필 알칸산 에스테르를 15 중량%의 양으로 포함하는 조성물.

도면

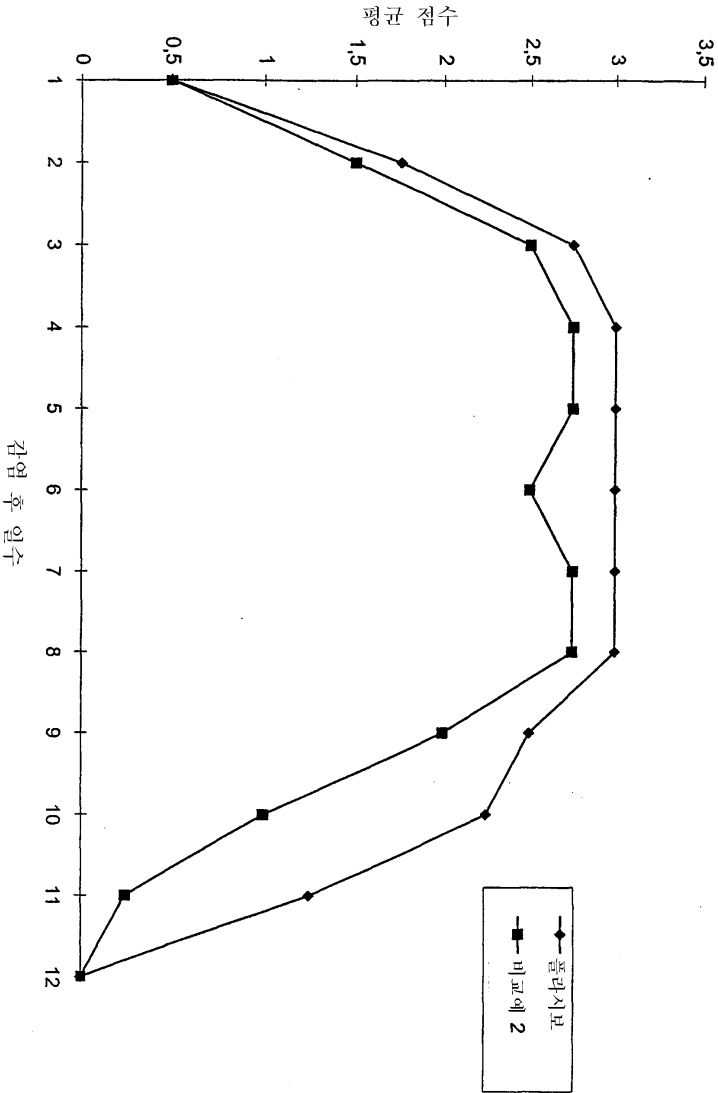
도면1



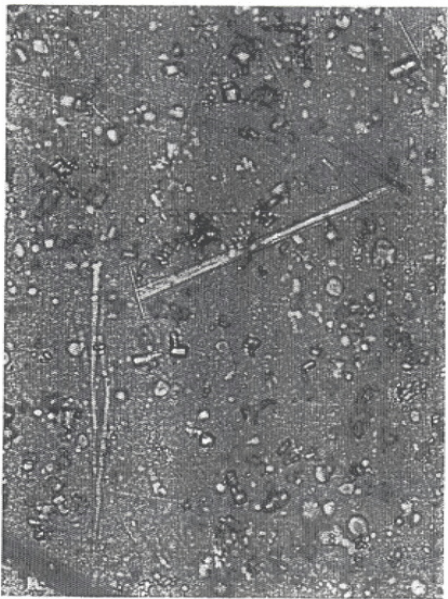
도면2



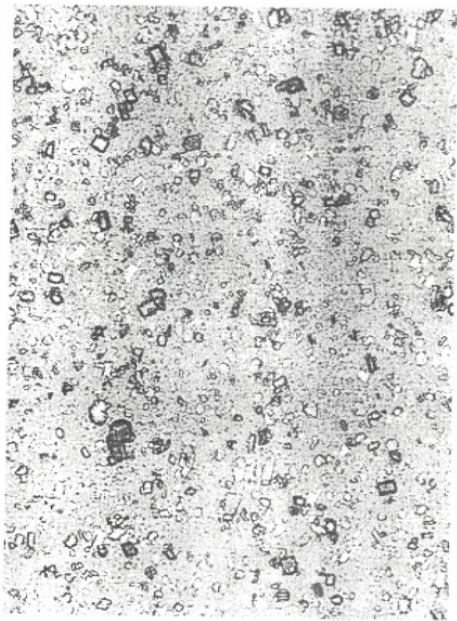
도면3



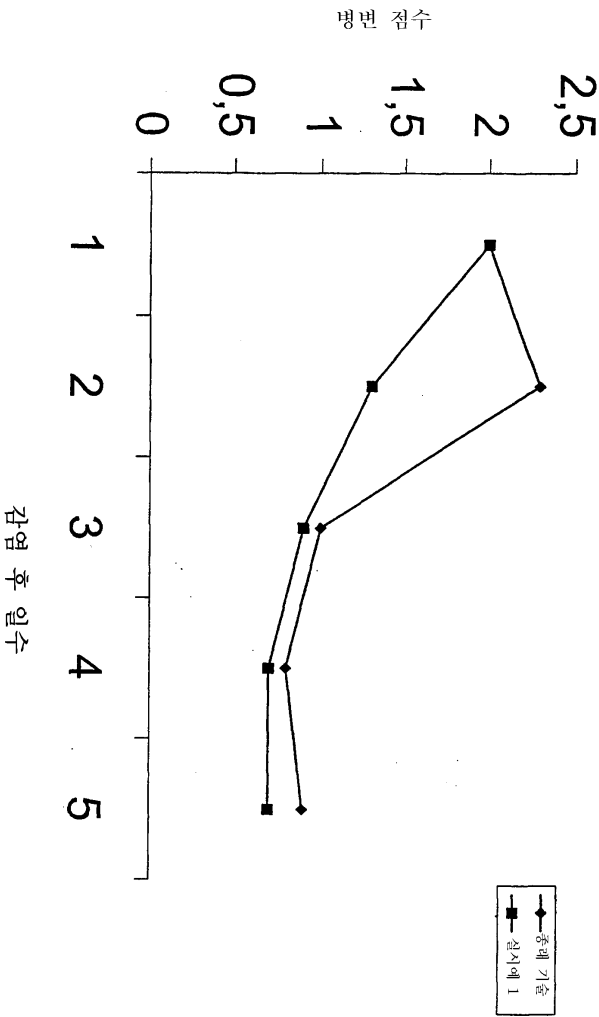
도면4



도면5



도면6



도면7

