



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월05일

(11) 등록번호 10-2762010

(24) 등록일자 2025년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2017.01) A61K 47/24 (2017.01)
A61K 47/34 (2017.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0014 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7035926(분할)

(22) 출원일자(국제) 2016년07월21일

심사청구일자 2023년10월19일

(85) 번역문제출일자 2023년10월19일

(65) 공개번호 10-2023-0151061

(43) 공개일자 2023년10월31일

(62) 원출원 특허 10-2018-7004898

원출원일자(국제) 2016년07월21일

심사청구일자 2021년01월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/043380

(87) 국제공개번호 WO 2017/015485

국제공개일자 2017년01월26일

(30) 우선권주장

14/805,114 2015년07월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2001523700 A

WO2014144075 A1

US20090263341 A1

(73) 특허권자

보도르 라보라토리즈, 인크.

미국 플로리다주 33137 마이애미 스위트 980 비스
케인 불레바드 4400

(72) 발명자

보더, 니콜라스, 에스.

미국 33154 플로리다주 발 하버 콜린스 애비뉴
10225 유니츠 1002-1004

코렐, 존, 제이.

미국 78750 텍사스주 오스틴 앨리슨 파크 트레일
11113

앙글로, 데이빗

미국 33647 플로리다주 탐파 소라노 빌라 드라이
브 8706

(74) 대리인

양영준, 여호섭, 안다영, 김영

전체 청구항 수 : 총 30 항

심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 연성 항콜린제 유사체를 위한 제제

(57) 요약

연성 글리코피롤레이트를 포함하는 국소 제제는 대상체, 예컨대 다한증을 앓고 있는 인간에서 과도한 발한 상태를 치료하기에 유용하다. 바람직하게는, 적어도 1종의 연성 항콜린제가 다한증과 같은 상태로 인한 과도한 발한을 억제할 수 있는 유효량 또는 유효 농도로 무수 제제 중에 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)
A61P 43/00 (2018.01)

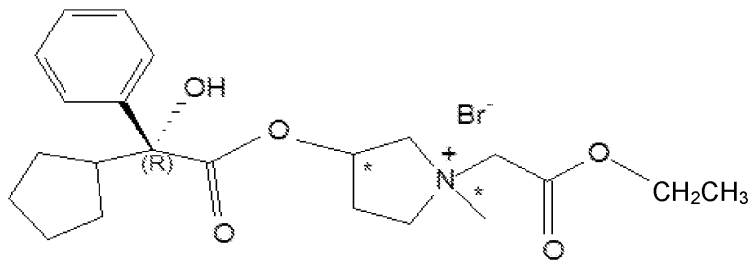
명세서

청구범위

청구항 1

하기 성분:

(a) 2 위치에서 R 입체이성질체 배위를 갖고, 1' 및 3' 위치에서 R, S 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 또는 그의 혼합물인 화학식 (2)를 갖는 화합물;



(2)

(b) 조성물의 적어도 56% w/w 또는 w/v의 양으로 존재하는 무수 에탄올; 및

(c) 1종 이상의 추가의 담체 또는 부형제로서, 이 중 하나는 이소프로필 미리스테이트 또는 C₁₂₋₁₅ 알킬 락테이트 임;

를 포함하는 국소 조성물로서,

단 상기 국소 조성물은 무수이고, 0.8% 내지 30% w/w 또는 w/v의 화학식 (2)의 화합물을 포함하고,

(a) 내지 (c)의 합은 상기 조성물의 100% w/w 또는 w/v 이하이고,

상기 조성물은 수성 용매 또는 수성 완충제를 포함하는 조성물에 비해 더 큰 저장 안정성을 가지는 것인,

국소 조성물.

청구항 2

하기 성분:

(a) (i) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드인 화합물;

(b) 조성물의 적어도 56% w/w 또는 w/v의 양으로 존재하는 무수 에탄올; 및

(c) 1종 이상의 추가의 담체 또는 부형제로서, 이 중 하나는 이소프로필 미리스테이트 또는 C₁₂₋₁₅ 알킬 락테이트 임;

를 포함하는 국소 조성물로서,

단 상기 국소 조성물은 무수이고, 0.8% 내지 30% w/w 또는 w/v의 화합물 (i)를 포함하고,

(a) 내지 (c)의 합은 상기 조성물의 100% w/w 또는 w/v 이하이고,

상기 조성물은 수성 용매 또는 수성 완충제를 포함하는 조성물에 비해 더 큰 저장 안정성을 가지는 것인,

국소 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 무수 에탄올이 조성물 중 70% 내지 85% w/w 또는 w/v의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 무수 에탄올이 조성물 중 70% 내지 85% w/w 또는 w/v의 양으로 존재하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제3항에 있어서, 적어도 1종의 겔화 또는 점도-제어 성분이 존재하고/거나 적어도 1종의 추가의 담체 또는 부형제가 존재하는 것인 조성물.

청구항 6

제2항 또는 제4항에 있어서, 적어도 1종의 겔화 또는 점도-제어 성분이 존재하고/거나 적어도 1종의 추가의 담체 또는 부형제가 존재하는 것인 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제3항에 있어서, 화학식 (2)의 화합물이

(ii) (2R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(iii) (2R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(iv) (2R,3'S) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(v) (2R,1'R,3'S) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(vi) (2R,1'S,3'S) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(vii) (2R,1'R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드; 및

(viii) (2R,1'S,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드

로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 화학식 (2)의 화합물이

(ii) (2R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(iii) (2R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(iv) (2R,3'S) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(v) (2R,1'R,3'S) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(vi) (2R,1'S,3'S) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;

(vii) (2R,1'R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드; 및

(viii) (2R,1'S,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄

브로마이드

로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 조성물 중 0.8% w/v 또는 w/w 내지 24% w/v 또는 w/w의 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 1.6% w/v 또는 w/w 내지 12% w/v 또는 w/w의 농도로 존재하는 것인 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 각각의 적용에 대해 0.4 ml 내지 1.2 ml의 용량의 조성물을 계량하는 다중 용량 용기 내에 포장되거나, 또는 각각의 적용에 대해 0.4 ml 내지 1.2 ml의 단일 또는 단위 용량의 조성물을 전달하는 단일 또는 단위 투여 용기 내에 포장된 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제3항에 있어서, 하기 특징 중 하나 이상을 갖는 조성물:

(a) 화학식 (2)의 화합물이 (2R, 3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드임;

(b) 겔화 또는 점도-제어 성분이 존재하며, 히드록시프로필 셀룰로스임;

(c) 적어도 1종의 추가의 담체 또는 부형제가 존재하며, 하기:

(1) 시트르산;

(2) 헥실렌 글리콜; 및

(3) 디메티콘, 시클로메티콘, 미리스틸 프로피오네이트, 이소프로필 미리스테이트 및 C₁₂-C₁₅ 알킬 락테이트로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 구성원

으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 13

제2항 또는 제4항에 있어서, 하기 특징 중 하나 이상을 갖는 조성물:

(a) 겔화 또는 점도-제어 성분이 존재하며, 히드록시프로필 셀룰로스임;

(b) 적어도 1종의 추가의 담체 또는 부형제가 존재하며, 하기:

(1) 시트르산;

(2) 헥실렌 글리콜; 및

(3) 디메티콘, 시클로메티콘, 미리스틸 프로피오네이트, 이소프로필 미리스테이트 및 C₁₂-C₁₅ 알킬 락테이트로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 구성원

으로 이루어진 군으로부터 선택됨.

청구항 14

제1항 또는 제3항에 있어서, 1종 이상의 추가의 담체 또는 부형제가 디메티콘 중 6% w/w 또는 w/v 실리콘 겔 블렌드를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 15

제12항에 있어서, 시클로메티콘이 시클로메티콘 5-NF이고/거나, 디메티콘이 디메티콘 350 cSt인 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 시클로메티콘이 시클로메티콘 5-NF이고/거나, 디메티콘이 디메티콘 350 cSt인 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 이소프로필 미리스테이트가 존재하는 것인 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, 이소프로필 미리스테이트가 존재하는 것인 조성물.

청구항 19

제1항 또는 제3항에 있어서, 대상체의 이환된 피부 영역에 1일 1 내지 4회 요법으로 국소로 투여되는, 다한증의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 20

제2항 또는 제4항에 있어서, 대상체의 이환된 피부 영역에 1일 1 내지 4회 요법으로 국소로 투여되는, 다한증의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 21

제12항에 있어서, 대상체의 이환된 피부 영역에 1일 1 내지 4회 요법으로 국소로 투여되는, 다한증의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 22

제13항에 있어서, 대상체의 이환된 피부 영역에 1일 1 내지 4회 요법으로 국소로 투여되는, 다한증의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 23

제17항에 있어서, 대상체의 이환된 피부 영역에 1일 1 내지 4회 요법으로 국소로 투여되는, 다한증의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 24

제18항에 있어서, 대상체의 이환된 피부 영역에 1일 1 내지 4회 요법으로 국소로 투여되는, 다한증의 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 25

제19항에 있어서, 대상체의 수면 기간 전 1-2시간 이내에, 대상체의 이환된 피부 영역에 국소로 투여되는 조성물.

청구항 26

제20항에 있어서, 대상체의 수면 기간 전 1-2시간 이내에, 대상체의 이환된 피부 영역에 국소로 투여되는 조성물.

청구항 27

제21항에 있어서, 대상체의 수면 기간 전 1-2시간 이내에, 대상체의 이환된 피부 영역에 국소로 투여되는 조성물.

청구항 28

제22항에 있어서, 대상체의 수면 기간 전 1-2시간 이내에, 대상체의 이환된 피부 영역에 국소로 투여되는 조성물.

물.

청구항 29

제1항에 있어서,

(d) 적어도 1종의 겔화 또는 점도-제어 성분

을 추가로 포함하고,

여기서 적어도 1종의 겔화 또는 점도-제어 성분이 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 포함하고,

(a) 내지 (d)의 합이 상기 조성물의 100% w/w 또는 w/v 이하인 것인,

조성물.

청구항 30

제2항에 있어서,

(d) 적어도 1종의 겔화 또는 점도-제어 성분

을 추가로 포함하고,

여기서 적어도 1종의 겔화 또는 점도-제어 성분이 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC)를 포함하고,

(a) 내지 (d)의 합이 상기 조성물의 100% w/w 또는 w/v 이하인 것인,

조성물.

발명의 설명

배경 기술

- [0001] 다양한 항콜린제 화합물 및 이들 화합물을 위한 제제는 이전에 기재된 바 있다. 무스카린성 수용체 길항제는 평활근, 심장 근육 및 선세포 상의 뉴로이펙터 부위에서 뿐만 아니라 말초 신경절에서 및 중추 신경계 (CNS)에서 아세틸콜린의 무스카린성 콜린성 수용체와의 결합을 차단함으로써 아세틸콜린의 효과를 억제하는 빈번하게 사용되는 치료제이다. 그러나, 구강 건조, 광선공포증, 흐린 시각, 배뇨 지연 및 요폐, 졸음, 어지럼증, 안절 부절, 과민성, 방향감각상실, 환각, 빈맥 및 심장 부정맥, 오심, 변비, 및 중증 알레르기 반응을 포함할 수 있는 그의 부작용은 종종 그의 임상 용도를 제한한다. 무스카린성 수용체의 국부 차단이 임상 이익을 갖는 표적화된 영역, 예컨대 한선에의 항콜린제의 국소 투여는, 바람직한 치료 전략일 것이다. 그러나, 현재 사용되는 국소 항콜린제는 안전하게 투여될 수 있는 투여량을 제한할 수 있는, 원치 않는 전신 부작용을 나타낼 수 있다.
- [0002] 글리코피롤레이트는 혈액-뇌 장벽을 가로지를 수 없기 때문에 감소된 CNS-관련 부작용을 갖는 4급 암모늄 항콜린제에 속하지만; 글리코피롤레이트가 주로 변화가 없는 약물 또는 활성 대사물로서 제거되기 때문에, 그의 국소 투여는 종종 혼한 바람직하지 않은 항콜린제 전신 부작용과 연관되어 있다. 항콜린제의 치료 지수를 증가시키기 위해, 연성 약물 접근법(soft drug approach)이 다양한 선도 화합물로부터 출발하는 다수의 상이한 설계로 적용된 바 있지만, 임상적으로 의미있는 생물학적 활성을 갖는 다른 신규 연성 항콜린제가 여전히 필요하다. 이들 신규 무스카린성 길항제는, 모든 다른 모든 연성 약물과 마찬가지로, 적용 부위에서 그의 의도된 약리학적 효과를 도출하지만, 체순환으로 진입 시에 그의 설계된 불활성 대사물로 신속하게 대사되고, 신체로부터 급속하게 제거되어, 감소된 전신 부작용 및 증가된 치료 지수를 유발하도록 설계된다.
- [0003] 연성 항콜린제 쓰비테이온은 미국 특허 공개 번호 2012/0141401 (현재 USP 8,568,699), 및 그의 관련 특허인 USP 8,071,693; 7,538,219; 및 7,417,147에 기재된 바 있다. 연성 항콜린제 에스테르는 미국 특허 공개 번호 2012/0177590 (현재 USP 8,628,759) 및 그의 관련 특허인 USP 8,147,809; 7,576,210; 및 7,399,861에 기재된 바 있다. 이들 공개된 출원 및 특허는 다한증을 치료하기 위해 사용되는 항콜린제의 쓰비테이온 또는 에스테르 형태의 잠재력을 확인하기는 했지만, 공개된 동공확대 데이터에 대한 비교에 기초하여, 다한증에 대한 활성 및 작용 지속기간이 예상외로 높다는 사실은 공지되지 않거나 또는 이전에 기재되지 않았다.
- [0004] 미국 특허 공개 번호 2012/0141401 (USP 8,568,699) 및 2012/0177590 (USP 8,628,759), 및 그의 관련 특허인 USP 8,147,809; 8,071,693; 7,576,210; 7,538,219; 7,417,147; 및 7,399,861 각각은 그 전문이 본원에 참조로

포함된다.

[0005] 다한증은 신체를 냉각시키는데 필요한 것을 넘도록 과도한 제어불가능한 발汗을 특징으로 하는 특발성 병리학적 상태이다. 한선의 기능항진 및 그의 콜린성 자극 장애는 이러한 상태의 가능한 원인인 것으로 기재된 바 있다. 인구의 대략 3%에 이환된 것으로 공지되어 있다. 다한증은 극심한 사회적 곤란을 유발할 수 있을 뿐만 아니라, 심지어 사람의 직업을 방해할 수 있다.

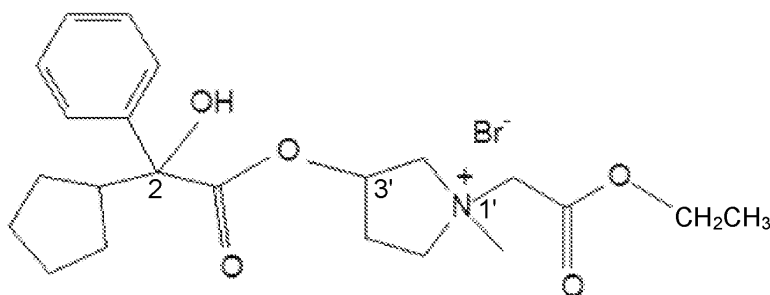
[0006] 다한증은 심지어 전신을 수반할 수 있기는 하지만, 가장 종종은 1개 또는 여러 영역, 특히 손, 겨드랑이, 발 또는 얼굴을 수반한다. 액와 다한증이 가장 흔한 형태이고, 이어서 손바닥 다한증이다. 항발汗제 단독은 일반적으로 이러한 과도한 발汗을 치료하기에 효과적이지 않다. 경구 의약이 때때로 유익하지만, 부작용을 가질 수 있다. 다른 치료 대안은 외과적 절차 예컨대 내시경 흉부 교감신경절제술을 포함한다. 수술은 이환 개체의 일부인 40% 내지 90%에서 영구적 이익을 제공하기는 하지만, 침습적이고, 전신 마취를 필요로 하고, 잠재적 부작용이 없는 것은 아니다. 흉부 교감신경절제술을 겪은 사람 중 많게는 50%에서, 몸통 또는 허벅지의 보상성인 성가신 발汗이 발생한다. 자율 신경에 의해 방출되는 아세틸콜린의 한선에 대한 작용을 차단하는 보툴리눔 A 신경독소 (보톡스(BOTOX))는 다한증에 효과적인 것으로 입증된 바 있다. 이환 개체의 손바닥 또는 겨드랑이에 주사되는 미량의 보톡스는 통계적으로 유의한 이익을 유발한다. 효과는 수개월 동안 지속되지만, 반복 주사를 필요로 하며, 종종 소아과 환자에게는 적합한 대안이 아니다. 이온영동은 제한된 효능을 가지며, 겨드랑이 영역에 사용될 수 없다.

[0007] 땀 감소 활성, 장기 지속기간 및 더 적은 부작용을 갖는 비-침습적이고 편리하고 효과적인 치료법, 다한증을 치료하는 것에 대한 반가운 대안일 것이다. 다한증을 치료하는 개선된 방법은 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 2014년 3월 14일에 출원된 동시계류 미국 특허 출원 번호 14/213,242 (발명자들 보도르(BODOR) 및 안굴로(ANGULO))에 최근에 기재된 바 있다.

[0008] 연성 향콜린제 유사체, 예컨대 글리코피롤레이트의 연성 에스테르 유사체를 포함하는 국소 제제는 이전에 다한증을 치료하기 위한 용도로 제안된 바 있지만; 규제 요건을 충족시키거나 또는 이러한 제품에 대해 상업적으로 실행가능한 보관-수명을 제공할 수 있는, 이러한 에스테르의 안정한 제약상 허용되는 제제는 달성하기 어려웠다. 따라서, 관련 기술분야에서 필요한 것은, 연성 향콜린제 유사체를 포함하는 국소로 투여되는 조성물을 위한 안정하고 제약상 허용되고 상업적으로 실행가능한 제제이다.

발명의 내용

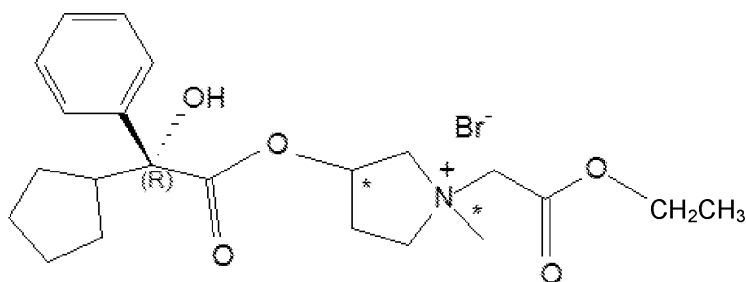
[0009] 본 출원은 대상체, 예컨대 다한증을 앓고 있는 인간에서 과도한 발汗 상태를 치료하기 위한 국소 제제에 관한 것이다. 본원의 조성물은 글리코피롤레이트의 연성 에스테르 유사체인 적어도 1종의 연성 향콜린제를, 다한증과 같은 상태로 인한 과도한 발汗을 억제할 수 있는 유효량 또는 유효 농도로 포함한다. 한 실시양태는 (a) 2 위치 및 1' 및 3' 위치에서 R, S 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 또는 그의 혼합물인 화학식 (1)을 갖는 적어도 1종의 화합물, 및 (b) 무수 에탄올을 포함하며, 단 무수인 국소 조성물이다.



(1)

[0010]

[0011] 국소 조성물의 하나의 바람직한 실시양태는 (a) 2 위치에서 R 입체이성질체 배위를 갖고, 1' 및 3' 위치 (별표에 의해 지정됨)에서 R, S, 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 또는 그의 혼합물인 하기 입체특이적 화학식 (2)를 갖는 적어도 1종의 화합물, 및 (b) 무수 에탄올을 포함하며, 단 무수인 국소 조성물을 포함한다.



(2)

[0012]

[0013]

또 다른 실시양태는 (a) 상기 화학식 (2)의 1종 이상의 화합물, (b) 무수 에탄올, 및 (c) 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하며, 단 무수인 국소 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 상기 (a) 및 (b); (c) 임의로, 적어도 1종의 겔화 또는 점도-제어 성분; 및 (d) 임의로, 적어도 1종의 추가의 담체 또는 부형제를 포함하며; 단 무수이고, 약 1% 내지 약 25%의 화학식 (2)의 화합물을 포함하고, 수성 용매 또는 수성 완충제를 포함하는 조성물에 비해 더 큰 저장 안정성을 갖는 국소 조성물을 제공한다.

[0014]

본원에 기재된 바와 같은 국소 조성물을 사용하여 다한증과 같은 상태를 포함한 과도한 발汗을 치료 또는 억제 또는 호전시키는 방법이 또한 포함된다. 2014년 3월 14일에 출원된 동시계류 미국 특허 출원 번호 14/213,242의 방법이 특히 관심대상이고, 상기 화학식 (2)의 에틸 에스테르 및 무수 에탄올을 포함하며, 단 무수인 국소 제제를 투여함으로써 수행되는 경우에 유리하다.

[0015]

본 출원의 조성물은 고체 또는 반고체, 분말, 겔, 크림, 로션, 폼, 용액, 현탁액, 에어로졸, 패치, 와이프 또는 에멀전 등으로서 제제화될 수 있으며, 다한증의 치료, 억제 또는 호전을 위한 국소 적용을 위해 제제화된다. 보다 바람직하게는, 상기 정의된 바와 같은 조성물은, 조성물에 대한 우월한 안정성 또는 증가된 보관-수명을 포함한 특정 이점, 뿐만 아니라 조성물 중 별도의 보존제에 대한 필요성을 최소화 또는 제거하는 이익을 제공할 수 있는 무수 에탄올 국소 겔로서 제제화된다.

[0016]

본원의 국소 무수 에탄올 겔 조성물에 대한 추가의 이점은 빠른 건조 시간, 피부 또는 의류 상의 제한적 잔류물, 및 적용마다 계량된 양의 생성물로 분배되는 능력의 촉진과 같은 특성을 포함한다. 특정한 제제는 일부 연성 향콜린제, 예컨대 본원에 기재된 특정 화합물이 가질 수 있는 점착성 특성을 추가로 차폐할 수 있다.

[0017]

1종의 제제는 약 0.1% 내지 약 30%의 화합물을 70-99.9%의 비-수성 용매인 에탄올 중에 포함한다. 제제는, 그 자체로 무수, 즉 비-수성인 겔화 또는 점도-제어 부형제를 포함한 1종 이상의 추가의 담체 또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0018]

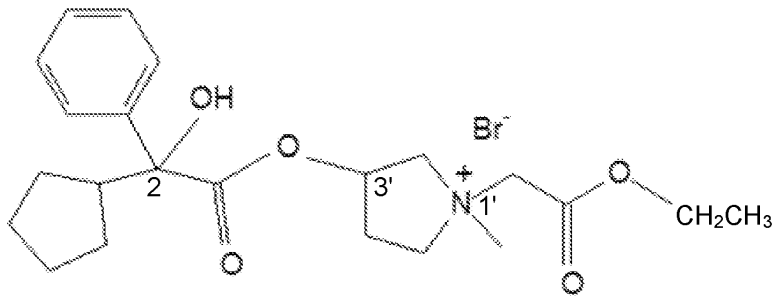
화학식 (1) 및 (2)의 화합물은 에틸 에스테르이다. 에스테르로서, 이들 화합물은 에스테르의 알킬 기를 알콜/알칸올의 알킬 기와 교환하는 과정인 에스테르교환에 적용된다. 이러한 반응은 산 또는 염기에 의해 또는 심지어 효소적으로 촉매된다. 불행하게도, 에스테르교환은 상당한 양의 약물 에스테르 기의, 덜 바람직하고 생물학적으로 덜 허용되는 기로의 상호교환을 초래할 수 있다. 예를 들어, 에틸 에스테르에 대한 용매로서의 무수 메탄올의 사용은 에틸 에스테르와 혼합된 상당한 양의 메틸 에스테르의 허용되지 않는 형성을 초래한다. 다른 한편으로는, 무수 에탄올의 사용은 에스테르교환 생성물로서의 에틸 에스테르의 형성만으로 이어진다. 추가로, 무수 에탄올을 사용함으로써, 및 조성물 그 자체를 무수인 것으로 확실히 함으로써, 활성 성분의 에틸 에스테르 기의 가수분해를 회피하는 것이 가능하다.

[0019]

따라서, 본원의 한 측면에서,

[0020]

(A) (a) 2 위치 및 1' 및 3' 위치에서 R, S 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 또는 그의 혼합물인, 약 1% 내지 약 25%의 화학식 (1)을 갖는 화합물; (b) 무수 에탄올; (c) 임의로, 적어도 1종의 겔화 또는 점도-제어 성분; 및 (d) 임의로, 적어도 1종의 추가의 담체 또는 부형제를 포함하며; 단 무수인 국소 조성물을 제공하고;



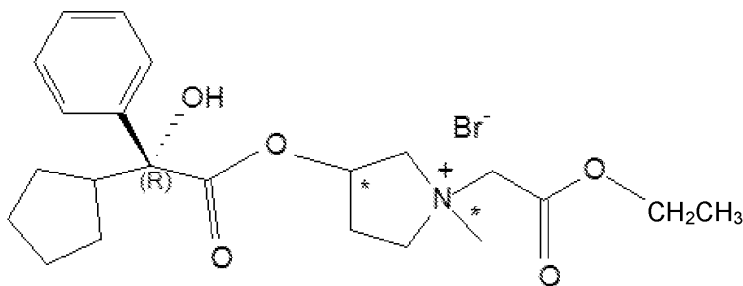
(1)

(B) 과도한 발한, 예컨대 다한증을 앓고 있는 대상체에게 상기 조성물을 국소로 투여하는 것

을 포함하는, 대상체에서 다한증을 치료, 억제 또는 호전시키는 방법이 제공된다.

본원의 또 다른 측면에서,

(A) (a) 2 위치에서 R 입체이성질체 배위를 갖고, 1' 및 3' 위치에서 R, S, 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 또는 그의 혼합물인, 약 1% 내지 약 25%의 화학식 (2)를 갖는 화합물; (b) 무수 에탄올; (c) 임의로, 적어도 1종의 겔화 또는 점도-제어 성분; 및 (d) 임의로, 적어도 1종의 추가의 담체 또는 부형제를 포함하며; 단 무수인 국소 조성물을 제공하고;



(2)

(B) 과도한 발한, 예컨대 다한증을 앓고 있는 대상체에게 상기 조성물을 국소로 투여하는 것

을 포함하는, 대상체에서 다한증을 치료, 억제 또는 호전시키는 방법이 추가로 제공된다.

유리하게는, 방법은 최대 약 48시간 동안 과도한 발한의 감소를 제공할 수 있다. 더욱이 놀랍게도, 조성물의 국소 투여는 예상외로 기저 상태에 비한 땀 생산의 감소를, 증가 농도의 글리코피롤레이트를 포함하는 조성물의 투여로부터 생성된 또한 기저 상태에 비한 땀 생산의 감소와 실질적으로 등가인 양만큼 적어도 약 6시간 동안 제공할 수 있다. 글리코피롤레이트의 연성 에스테르 유사체는 이전에는 실질적으로 등가인 활성을 제공하기 위해 글리코피롤레이트 농도의 최대 5-10배를 필요로 하는 것으로 여겨졌다.

다한증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 다한증을 치료하거나 또는 그에서 과도한 발한을 치료, 억제 또는 호전시키는 바람직한 방법은, 본 발명의 조성물을 미국 특허 출원 번호 14/213,242의 방법에 따라 투여하는 것을 포함한다. 그에 따르면, 상기 화학식 (2)의 화합물을 포함하는 본원에 정의된 바와 같은 조성물은, 비치료된 기저 상태에 비해 땀 생산이 적어도 6시간 동안 적어도 25%만큼 감소되도록; 및 땀 생산이, 동일한 농도의 글리코피롤레이트를 포함하는 조성물의 투여 후에 비치료된 기저 상태에 비해 땀 생산이 감소된 양과 실질적으로 등가인 양만큼 감소되도록, 및 국소 글리코피롤레이트에 비해 개선된 안전성 프로파일로, 취침시간 전에 다한증을 앓고 있는 대상체의 피부에 투여된다. 특히, 5% 약물 농도에서, '242 출원에 기재된 시험 시에 연성 에스테르에 대한 전신 항콜린제 부작용은 관찰되지 않았다. 또한, 하기 기재된 바와 같은 5% 또는 10%에서 임상 연구 시에 전신 항콜린제 부작용은 관찰되지 않았다.

- [0031] 본 발명의 방법은 바람직하게는 인간 대상체에게, 땀 감소를 필요로 하는 표재성 해부학적 영역 내의 대상체의 피부에 조성물을 국소로 투여함으로써 수행된다. 바람직하게는, 조성물의 적용 또는 투여를 위한 해부학적 영역은 대상체의 손바닥 영역, 발바닥 영역, 사타구니 영역, 겨드랑이 영역, 및 얼굴 영역으로부터 선택된다.
- [0032] 본 발명의 방법은 땀 생산을 약 25% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 30% 내지 약 90%, 보다 바람직하게는 적어도 50%만큼 감소시킬 수 있으며, 이는 다한증을 치료하는 것에 대한 지표의 임상적으로 유의한 종점일 수 있다.
- [0033] 상기 기재된 바와 같이, 방법은 고체 또는 반고체, 분말, 겔, 크림, 로션, 폼, 용액, 현탁액, 에어로졸, 패치, 와이프 또는 에멀전 등으로서 제제화된 조성물을 사용할 수 있으며, 약 0.1% 내지 약 30% 농도, 바람직하게는 약 1% 내지 약 25% 농도, 보다 바람직하게는 약 1% 내지 약 20% 농도, 및 가장 바람직하게는 약 2% 내지 약 10% 농도의 상기 화학식 (1), 바람직하게는 화학식 (2)의 화합물을 포함할 수 있다.
- [0034] 본 명세서에 따른 방법은 대상체에게 필요에 따라 (prn) 본원에 정의된 바와 같은 조성물을 국소로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 투여는 바람직하게는 1주에 적어도 1회, 보다 바람직하게는 1주에 적어도 3 내지 4회 (예를 들어, 격일)로 이루어지거나, 또는 더 빈번하게 예컨대 1일 1회 (QD), 예를 들어 취침시간 전에 (전형적으로, 밤에) 또는 대상체가 기상한 후에 (전형적으로 아침에, 및 바람직하게는 목욕 또는 샤워 후에); 1일 2회 (BID), 예를 들어 10-12시간마다; 1일 3회 (TID), 예를 들어 6-9시간마다; 1일 4회 (QID), 예를 들어 3-5시간마다 투여될 수 있으며; 바람직한 상한치는 1일에 약 6-8회 용량 또는 적용이다.
- [0035] 놀랍게도, 본 발명의 방법은 단일 또는 다중 적용 후, 땀 생산을 약 4시간 내지 약 24시간의 기간 동안, 및 바람직하게는 약 6시간 내지 약 12시간의 기간 동안 감소시킬 수 있다.
- [0036] 본원의 바람직한 조성물은
- [0037] 활성 성분으로서 화학식 (1) 또는 (2)의 1종 이상의 연성 글리코피롤레이트 유사체; 및
- [0038] (상기 활성 성분에 대한 비-수성 용매로서) 무수 에탄올
- [0039] 을 포함하며, 단 상기 조성물은 무수이다.
- [0040] 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 제제는 바람직하게는 겔이다. 따라서, 보다 바람직한 조성물은
- [0041] 활성 성분으로서 화학식 (1) 또는 (2)의 1종 이상의 연성 글리코피롤레이트 유사체;
- [0042] (상기 활성 성분에 대한 비-수성 제약상 허용되는 용매로서) 무수 에탄올; 및
- [0043] 1종 이상의 겔화제 또는 점도-제어제
- [0044] 를 포함하며, 단 상기 제제는 무수이다.
- [0045] 화학식 (1) 또는 (2)의 연성 글리코피롤레이트 유사체는 연성 향콜린제 에틸 에스테르이다. 매칭 비-수성 용매 에탄올의 사용은, 메탄올과 같은 알콜을 에틸 에스테르에 대한 용매로서 사용하는 경우에 에스테르교환으로부터 생성될 수 있는 에스테르의 혼합물을 회피한다. 더욱이, 물의 부재는 훨씬 더 큰 저장 안정성을 유발한다.
- [0046] 유리하게는, 무수 에탄올은, 보존제 첨가 없이 조성물에 미생물 안정성을 제공할 수 있는 자기-보존 조성물을 제공할 수 있다.
- [0047] 무수 에탄올은 또한 박테리아 성장을 억제하고, 조성물에 탈취 특성을 제공할 수 있다.
- [0048] 본 명세서에 따른 조성물의 추가의 이점은 비-수성 용매인 무수 에탄올이, 특히 체열에 의해 생성된 국부 온도에서 휘발성이므로, 대상체에게 국소로 적용되는 경우에 급속 건조 조성물을 제공한다는 사실에 의해 제공된다.
- [0049] 바람직한 겔화제 또는 점도-제어제는 변형된 셀룰로스, 예를 들어 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 예컨대 바람직하게는 상업적으로 입수가 가능한 클루셀(KLUCEL)TM일 수 있으며, 이는 바람직하게는 약 100 내지 약 10,000 cps의 조성물의 점도를 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0050] 본 명세서 전반에 걸쳐, 하기 정의, 일반적 진술 및 설명이 적용가능하다.
- [0051] 본원에 언급된 특허, 공개된 출원 및 과학 문헌은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 지식을 확립하며, 각각이 참조로 포함되는 것으로 구체적으로 및 개별적으로 제시된 것처럼 동일한 정도로 그 전문이 본원에 참조로 포함

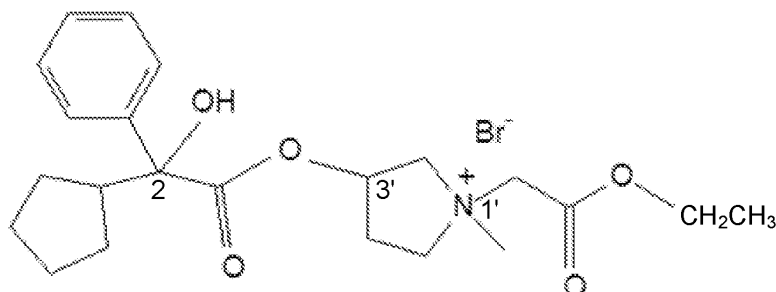
된다. 본원에 인용된 임의의 참고문헌과 본 명세서의 구체적 교시 사이의 임의의 상충은 본 명세서에 따라 판단될 것이다. 마찬가지로, 관련 기술분야에서 이해되는 단어 또는 어구의 정의와 본 명세서에 구체적으로 교시된 바와 같은 단어 또는 어구의 정의 사이의 임의의 상충은 본 명세서에 따라 판단될 것이다.

- [0052] 전환 어구에서이든지 또는 청구범위의 본문에서이든지 간에, 본원에 사용된 용어 "포함한다" 및 "포함하는"은 개방형 의미를 갖는 것으로서 해석되어야 한다. 즉, 상기 용어는 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함한다"과 동의어로 해석되어야 한다. 방법과 관련하여 사용된 경우에, 용어 "포함하는"은 방법이 열거된 단계를 적어도 포함하지만, 추가의 단계를 포함할 수 있음을 의미한다. 조성물과 관련하여 사용된 경우에, 용어 "포함하는"은 조성물이 열거된 특색 또는 성분을 적어도 포함하지만, 추가의 특색 또는 성분을 또한 포함할 수 있음을 의미한다.
- [0053] 용어 "로 본질적으로 이루어진다" 또는 "로 본질적으로 이루어진"은 부분 폐쇄형 의미를 가지며, 즉 이들은 방법 또는 조성물의 본질적인 특징을 실질적으로 변화시키는 단계 또는 특색 또는 성분; 예를 들어 본원에 기재된 화합물 또는 조성물의 원하는 특성을 유의하게 방해하는 단계 또는 특색 또는 성분의 포함을 허용하지 않으며, 즉 방법 또는 조성물은 명시된 단계 또는 물질, 및 방법 또는 조성물의 기본적인 신규 특징에 실질적으로 영향을 미치는 않는 것들에 제한된다.
- [0054] 용어 "로 이루어진다" 및 "이루어진다"는 폐쇄형 용어이며, 단지 열거된 단계 또는 특색 또는 성분의 포함을 허용한다.
- [0055] 본원에 사용된 단수 형태는 내용이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 이들이 지칭하는 용어의 복수 형태를 구체적으로 또한 포괄한다.
- [0056] 용어 "약"은 대략, 정도, 거의, 또는 썬을 의미하기 위해 본원에 사용된다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우에, 이는 해당 경계를 제시된 수치 값 초과 및 미만으로 확장시킴으로써 그 범위를 변형시킨다. 일반적으로, 용어 "약" 또는 "대략"은 수치 값을 20%의 가변도만큼 언급된 값 초과 및 미만으로 변형시키기 위해 본원에 사용된다.
- [0057] 본원에 사용된 변수에 대한 수치 범위의 열거는 해당 변수가 그 범위 내의 임의의 값과 동일할 수 있음을 전달하도록 의도된다. 따라서, 본래 별개인 변수의 경우에, 변수는 범위의 종점을 포함한 수치 범위의 임의의 정수 값과 동일할 수 있다. 유사하게, 본래 연속적인 변수의 경우에, 변수는 범위의 종점을 포함한 수치 범위의 임의의 실수 값과 동일할 수 있다. 예로서, 0 내지 2의 값을 갖는 것으로 기재된 변수는, 본래 별개인 변수의 경우에는 0, 1 또는 2일 수 있고, 본래 연속적인 변수의 경우에는 0.0, 0.1, 0.01, 0.001, 또는 임의의 다른 실수 값일 수 있다.
- [0058] 본 명세서 및 청구범위에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 복수 지시대상을 포함한다. 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 단어 "또는"은 "둘 중 어느 하나/또는"의 "배타적" 관점이 아니라 "및/또는"의 "포함적" 관점으로 사용된다.
- [0059] 본원에 사용된 기술 과학 용어는 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서가 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 흔히 이해되는 의미를 갖는다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법론 및 물질이 본원에 언급되어 있다. 약리학의 일반적 원리를 제시하는 표준 참고서는 문헌 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001)]을 포함한다.
- [0060] 본원에 사용된 "치료하는"은 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물을 포함하는 조성물이 투여된 개체에서, 화합물 또는 조성물이 투여되지 않는 개체의 증상에 비해 증상의 발생을 감소, 저해 또는 억제하는 것, 증상을 제어, 억제, 완화 및/또는 역전시키는 것을 의미한다. 진료의는, 본원에 기재된 조합, 조성물, 투여 형태 및 방법이 후속 요법을 결정하기 위해 숙련된 진료의 (의사 또는 수의사)에 의해 연속 임상 평가와 병용으로 사용되어야 함을 인지할 것이다. 이러한 평가는 특정한 치료 용량을 증가, 감소 또는 지속할지, 및/또는 투여 방식을 변경시킬지를 평가하는 것을 보조 및 통지할 것이다.
- [0061] 본 발명의 화합물 또는 조성물은 또한 상기 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물을 포함하는 조성물이 투여된 개체에서, 화합물 또는 조성물이 투여되지 않는 개체의 증상에 비해 증상을 예방하거나, 또는 증상의 발병을 예방할 수 있다. 이는 절대적 관점에서의 다한증 또는 과도한 발한의 예방이 아니며, 심지어 상태의 원인을 해결하지도 않기 때문에 의학적 상태를 예방하는 것이 아니라; 오히려 투여된 용량이 유효한 시간 기간 (시간) 동안 상

태의 징후를 억제한다.

[0062] 본원에 기재된 방법은 그의 이익을 경험할 수 있는 임의의 대상체/환자와 사용하도록 의도된다. 따라서, 용어 "대상체" 뿐만 아니라 "환자", "개체" 및 "온혈 동물"은 과도한 발汗을 경험할 수 있는 인간 뿐만 아니라 비-인간 대상체, 예컨대 동물을 포함한다.

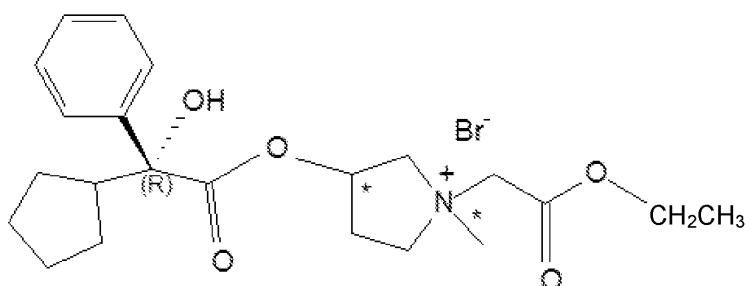
[0063] 본원의 조성물에 유용한 화합물은, 2 위치 및 1' 및 3' 위치에서 R, S 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 또는 그의 혼합물인 화학식 (1)의 화합물을 포함한다.



(1)

[0064]

[0065] 본 발명의 조성물에 사용하기 위해 키랄 중심 2에 대해 R 배위를 갖는 화합물이 특히 관심대상이다. 예를 들어, 본원의 조성물에 유용한 바람직한 화합물은, 2 위치에서 R 입체이성질체 배위를 갖고, 1' 및 3' 위치 (별표에 의해 지정됨)에서 R, S, 또는 RS 입체이성질체 배위를 갖거나, 또는 그의 혼합물인 입체특이적 화학식 (2)를 갖는다.



(2)

[0066]

[0067] 본 명세서의 조성물에 사용하기 위해 하기 화합물이 특히 관심대상이다:

- [0068] (i) 3-(2-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시)-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0069] (ii) 3-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0070] (iii) 3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0071] (iv) 3'(S)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0072] (v) 1'(R)-3'(S)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0073] (vi) 1'(S)-3'(S)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0074] (vii) 1'(R)-3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸피롤리디늄 브로마이드; 및

- [0075] (viii) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-시클로펜틸페닐히드록시아세톡시]-1'-메틸-1'-에톡시카르보닐메틸피롤리디늄 브로마이드.
- [0076] 상기 화합물은 2014년 3월 13일에 미국 특허 가출원 번호 61/952,505에 정확하지만 상이한 명명 방식으로 최초로 개시된 것들과 동일하다는 것에 유의한다. 화합물은 이전에 각각 하기와 같이 개시되었다:
- [0077] (i) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0078] (ii) (2R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0079] (iii) (2R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0080] (iv) (2R,3'S) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0081] (v) (2R,1'R,3'S) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0082] (vi) (2R,1'S,3'S) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드;
- [0083] (vii) (2R,1'R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드; 및
- [0084] (viii) (2R,1'S,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드.
- [0085] 상기 화합물 (i)-(viii)은 단독으로 사용될 수 있거나, 또는 상기 화합물 중 2종 이상이 단일 조성물로 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는 다양한 방법은 관련 기술분야에 기재되어 있다.
- [0086] 항콜린성 유효량의 이러한 작용제는 뉴로이펙터 부위에서 아세틸콜린의 무스카린성 콜린성 수용체와의 결합을 차단함으로써 아세틸콜린의 효과를 억제한다. 항콜린성 반응을 도출하는 방법을 필요로 하는 대상체는, 과도한 발한 또는 다한증을 앓고 있는 대상체를 포함한 항콜린제로의 치료에 반응하는 상태를 앓고 있는 대상체이다.
- [0087] 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물은 전형적으로 항콜린성 유효량의 화합물, 무수 에탄올, 및 비-독성 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 형태로 투여되며, 단 상기 조성물 그 자체는 또한 무수이다. 제약상 허용되는 담체 또는 희석제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 담체는 투여에 적합한 임의의 불활성 물질, 유기 또는 무기, 분말, 액체, 또는 기체, 예컨대: 알콜 예컨대 헥실렌 글리콜, 젤라틴, 아라비아 검, 락토스, 미세결정성 셀룰로스, 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 인산수소칼슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 콜로이드성 이산화규소 등일 수 있으며, 단 상기 성분은 무수이다.
- [0088] 물 또는 수성 담체가 제제에 첨가되지 않는 경우에 유리한 특성을 갖는 본 발명의 제제가 생성됨이 발견되었다. 따라서, 본원의 조성물은 무수 제제이다. 용어 "무수"는 해당 단어의 통상의 과학적 의미, 즉 물 또는 수성 부형제가 제제에 첨가되지 않는 것을 의미한다.
- [0089] 이러한 조성물은 첨가제 및 조성물이 무수인 한, 즉 (에스테르 약물의 가수분해에 의한) 조성물의 저장 안정성에 대한 유의한 부정적인 영향을 회피하는데 필요한 정도로 물을 함유하지 않는 한, 통상적인 첨가제 예컨대 용매, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제, 결합제, 붕해제, 향료, 윤활제, 활택제, 부착방지제, 추진제 등을 또한 함유할 수 있다.
- [0090] 활성 성분은 용매로서의 무수 에탄올 중에 용해되며, 그 중에서 화합물은 가용성 또는 적어도 약간 가용성이다. 조성물의 겔보기 pH는 산성 (즉, 겔보기 pH <7)인 것이 바람직하다.
- [0091] 본원의 조성물은 고체, 반고체, 또는 액체로서, 예컨대 분말, 용액, 로션, 크림, 젤, 반고체 스틱, 폼, 스프레이, 에어로졸, 용액, 현탁액 또는 에멀전, 패치, 와이프 등의 형태로 제제화될 수 있으며, 국소 투여를 위해 제제화된다. 단지 예시로서, 다한증을 치료하기 위해, 무수 항발한 스틱, 젤, 스프레이, 크림, 용액, 폼, 에멀전 등으로서 제제화된 국소 제제가 바람직할 수 있다.
- [0092] 제제의 제조 시에는, 다른 성분과 조합하기 전에 적절한 입자 크기를 제공하기 위해 활성 화합물을 밀링하는 것

이 필요할 수 있다. 활성 화합물은 200 메쉬 미만의 입자 크기로 밀링될 수 있다.

- [0093] 무수 에탄올 중 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물에 첨가되기에 적합한 국소 담체 또는 부형제의 일부 예는, 알콜 예컨대 핵실렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜, 디메티콘, 예를 들어 디메티콘 350 cSt, 디메티콘 코폴리올, 디메티콘을 블렌드 20, 디메티콘을 20 cSt, 시클로메티콘, 예를 들어 시클로메티콘 5-NF, PGE, 알란토인, 글리세린, 비타민 A 및 E 오일, 미네랄 오일, PPG2, 미리스틸 프로피오네이트, 이소프로필 미리스테이트, C₁₂₋₁₅ 알킬 락테이트, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 및 메틸 셀룰로스, 및 그의 혼합물을 포함한다. 제제는 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산마그네슘, 및 미네랄 오일; 습윤제; 유화제 및 현탁화제; 및 보존제 예컨대 메틸- 및 프로필히드록시-벤조에이트를 추가로 포함할 수 있다. 조성물은 관련 기술분야에 공지된 절차를 사용함으로써 대상체에게 투여 및/또는 적용한 후 활성 성분의 신속, 변형, 지속 또는 지연 방출 또는 활성을 제공하도록 제제화될 수 있다. 별도의 보존제의 사용은 하기에 더 상세하게 논의된 바와 같이 다른 성분의 신중한 선택에 의해 회피될 수 있다.
- [0094] 조성물은 1종 이상의 임의적인 첨가제 예컨대 착색제, 퍼프 등을 추가로 함유할 수 있다. 실제로, 이들 임의적인 첨가제 각각은 활성 화합물과 상용성이어야 한다. 상용성 첨가제는, 화합물의 사용을 막지 않으며 본원에 기재된 방식의 화합물의 분해를 유발하지 않는 것들이다.
- [0095] 예시의 목적을 위해, 액체 제제 투여량은 달리 언급되지 않는 한, 퍼센트 용액 (g/100 ml) 또는 퍼센트 농도 (w/v)를 기준으로 하여 표현된다. 고체 제제 투여량의 경우에, 퍼센트 농도는 달리 언급되지 않는 한, mg/mg 또는 w/w 농도로서 표현될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 기재된 제제의 유형과 관련하여 퍼센트 농도를 용이하게 이해할 것이다.
- [0096] 일반적으로, 치료 유효량 또는 항콜린성 유효량의 본원의 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물은 약 1% 용액 (10 mg/ml) 내지 약 30% 용액 (300 mg/ml)이다. 바람직하게는, 국소 조성물 용량은 약 1% 농도 내지 약 25% 농도, 또는 보다 바람직하게는 약 1% 농도 내지 약 20% 농도, 특히 2% 내지 10%이며, 치료 영역당 약 3% 내지 약 6%, 예를 들어 약 5%의 화합물을 포함하는 대략 0.5 내지 약 1.0 ml 또는 2.0 ml의 용량 적용 부피의 조성물을 사용하는 것이 가장 바람직하다. 본 발명의 조성물 중 화합물의 정확한 투여량은 그의 효력, 투여 방식, 적용 영역, 대상체의 연령 및 체중, 및 치료될 상태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 1일 투여량은 1일 1 내지 4회 또는 그 초과로 단독으로 또는 다중으로 투여될 수 있다.
- [0097] 취침시간 전의 투여 (본원의 다한증을 치료하는 바람직한 방법에 따름)는 밤에 또는 하루의 특정한 시간 또는 시점을 함축하는 것이 아니라; 오히려 취침시간 이전 또는 전은 조성물이 바람직하게는 일반적으로 사람의 통상적인 휴식 또는 수면 (전형적으로 4 내지 10-시간) 기간 전 약 1-2시간 이내에 투여되는 것을 의미한다. 취침시간 전 투여 시점은 선행 동시계류 미국 특허 출원 번호 14/213,242의 방법에 따라, 화학식 (1) 및 (2)의 활성 화합물의 바람직한 반응 또는 활성을 제공할 수 있다.
- [0098] 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 투여는 동일한 농도의 글리코피롤레이트를 함유하는 조성물의 투여에 비해, 대상체에서 실질적으로 동일하거나 유사한 임상 (땀 감소) 반응을 제공할 수 있다. 따라서, 이러한 발견의 결과는, 조성물 중 본 발명의 화합물이 유사하거나 실질적으로 동일한 임상 반응을 나타내는 글리코피롤레이트 조성물의 농도의 5배 내지 10배의 농도로 존재하는 것이 필요하였음을 시사한 이전에 공개된 동공확대 연구를 고려하면 놀라운 것이다.
- [0099] 추가로, 초기 용량 후 약 6-10시간 이내의 제2 용량의 투여가 또한 바람직한 투여 방법 또는 투여 요법일 수 있다.
- [0100] 다한증을 치료하기 위한 국소 조성물은 액체 용액, 반고체, 또는 고체일 수 있다. 용액은 통상적인 방식으로, 예를 들어 부형제 뿐만 아니라 무수 에탄올 용매의 첨가로 제조되고, 임의로 유화제 및/또는 분산제를 사용하여 보존제 예컨대 p-히드록시벤조에이트, 또는 안정화제 예컨대 에틸렌디아민 테트라아세트산의 알칼리 금속 염을 포함할 수 있고, 다른 유기 용매가 용매화제 또는 용해 보조제로서 임의로 사용될 수 있고, 바이알, 앰플, 병, 튜브, 시린지 등에 옮겨질 수 있다.
- [0101] 그러나, 무수 조성물은 추가의 보존제가 제제에 포함될 필요성을 최소화 또는 제거하는 이점을 가질 수 있다. 따라서, 조성물의 하나의 바람직한 실시양태는 실질적으로 "보존제-무함유" 조성물이다. "보존제-무함유"는, 조성물이 일부 보존 특성을 제공할 수 있는 에탄올 및 심지어 가능하게는 또 다른 유기 용매를 함유하기는 하지

만, 구체적으로 그의 조성물에 대해 보존제 특성을 부가하는 추가의 보존제 성분을 갖지 않는 것을 의미한다.

- [0102] 예를 들어 제약상 허용되는 유기 용매 예컨대 파라핀 (예를 들어 석유 분획), 식물성 오일 (예를 들어 땅콩 또는 참깨 오일), 일관능성 또는 다관능성 알콜 (예를 들어 헥실렌 글리콜 또는 글리세롤), 담체 예컨대 천연 미네랄 분말 (예를 들어 카올린, 점토, 활석, 백악), 합성 미네랄 분말 (예를 들어 고분산 규산 및 실리케이트), 당 (예를 들어 사탕수수당, 락토스 및 글루코스), 유화제 (예를 들어 리그닌, 술파이트 페액, 메틸셀룰로스, 전분 및 폴리비닐피롤리돈) 및 윤활제 (예를 들어 스테아르산마그네슘, 활석, 스테아르산 및 소듐 라우릴 술페이트)를 포함한 추가의 담체 또는 부형제가 본원의 조성물에 사용될 수 있다.
- [0103] 본원의 조성물은 공지된 기술을 사용하여 제제화될 수 있으며, 필요한 경우에 보존제를 포함한 흔히 공지된 부형제와 함께 제제화되는 것으로 일반적으로 허용된다. 예를 들어, 특허 문헌은 연성 글리코피롤레이트 화합물이 적어도 부분적으로 수용성임을 기재하고 있다. 따라서, 연성 글리코피롤레이트 화합물, 예컨대 연성 향콜린제 유사체 (예를 들어, 에스테르)는 더 이전에는 완충 (수성 또는 수계) 용액 중에 제제화될 수 있는 것으로 기재되었다. 그러나, 제제에 첨가되는 수성 성분은 조성물에서 발견되는 가수분해 생성물을 증가시키고, 활성 화합물의 안정성을 감소시키며, 결과적으로 활성 성분으로서 연성 향콜린제 유사체 (에스테르)를 포함하는 무수 제제에 비해 제품의 보관-수명을 감소시킨다.
- [0104] 더욱이, 수성 또는 수계 조성물로 제제화된 연성 향콜린제 유사체 (에스테르)에 대해 발견되는 감소된 안정성 및 증가된 가수분해 생성물은 조성물에 포함되도록 첨가된 보존제를 시사하거나 또는 심지어 그를 필요로 할 것이다.
- [0105] 일반적으로 바람직하거나 필요한 치료될 대상체에 의한 보존제 화학물질에 대한 노출을 감소시키는 것 이외에도, 특정 성분, 예컨대 항산화제/pH 조정제 아스코르브산이 국소로 적용되는 경우에 추가의 단점을 가질 수 있다. 예를 들어, 아스코르브산을 포함하는 수성 제제는 제제에 노출되고 나서 몇시간 내지 수시간 후에 개체의 피부 상에 분홍색 잔류물을 생성시키는 것으로 밝혀졌다.
- [0106] 따라서, 아스코르브산-무함유 조성물이기도 한 보존제-무함유 조성물이 대상체의 피부 상에 적용 후 및 체류 동안 무색 제제를 유지하는 추가의 이점을 제공할 수 있다. 항산화제/pH 조정제로서 시트르산을 포함하는 조성물은, 조성물의 피부에의 적용 후 분홍색 잔류물을 생성시키지 않으며; 따라서 본원의 조성물은 항산화제로서 시트르산을 포함할 수 있다.
- [0107] 실험 데이터는 수성 또는 수계 조성물이 조성물 중 증가된 가수분해 생성물의 존재, 및 조성물의 감소된 안정성을 유발하며, 이는 조성물을 포함하는 제품에 대해 감소된 보관-수명을 초래함을 증명한다. 적절한 보관-수명은 국소 겔 조성물에 대한 규제 승인 뿐만 아니라 상업적 성공에 유리한 인자이다.
- [0108] 하기 실시예 1에 제시된 HPLC 실험 데이터는 또한, 본 명세서에 따라 무수 국소 겔을 포함하는 제품에 대해 확인된 가수분해 생성물의 감소, 및 증가된 안정성을 증명한다.
- [0109] 실시예 1 - 개념 증명
- [0110] 물과 상호작용하여 히드로겔을 형성하는 겔-형성 성분의 이용가능성을 고려하면, 수성 또는 수계 국소 제제가 가장 흔하다. 하기 실험은 언급 편의상 "BBI-4000"으로 지정된 화합물인 (2R,3'R) 3-(2-시클로펜틸-2-페닐-2-히드록시아세톡시)-1-(에톡시카르보닐메틸)-1-메틸피롤리디늄 브로마이드 (상기 목록에서 화합물 (iii))를 사용하여 수행하였다.
- [0111] 대략 2% BBI-4000의 다양한 제제를 제조하고, 그의 안정성을 평가하였다. 용매계는 하기와 같았다:
- [0112] (a) 용매 함량: 100% 물;
- [0113] (b) 용매 함량: 60% 물/40% 에탄올;
- [0114] (c) 용매 함량: 30% 물/70% 에탄올;
- [0115] (d) 용매 함량: 100% 에탄올.
- [0116] 각각의 샘플을 기준선에서; 25℃/60% 습도에서 7일 후에; 및 40℃/75% 습도에서 7일 후에 평가하였다. 각 경우에 40℃에서 7일 후에 대한 기준선으로부터의 백분율 변화를 계산하였다. HPLC 분석은 하기 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행하였다.
- [0117] 시험은 결론적으로, 시험된 4종의 용매계 중, 단지 100% 에탄올 (즉, 무수 에탄올)만이 40℃의 승온에서 심지어

7일 후에도 BBI-4000의 기준선 양을 본질적으로 유지한 조성물을 제공할 수 있었음을 제시하였다. 물-함유 제제에 비해 무수 에탄올 제제의 안정성에서 극적인 차이가 명백하게 존재하였다. 결과는 하기 표 I에 제시되어 있다.

표 I

제제	용매 함량: 100% 물			
조건 / 시점	기준선	제7일 @ 25°C/60 %	제7일 @ 40°C/75 %	기준선으로부터 의 변화 (40°C/75%)
BBI-4000 검정	1.99%	1.91%	1.80%	감소 9.5%
BBI-4000 주요 가수분해 생성물 (RRT-0.79-0.84)	0	1.90%	7.42%	
제제	용매 함량: 60% 물, 40% 에탄올			
조건 / 시점	기준선	제7일 @ 25°C/60 %	제7일 @ 40°C/75 %	기준선으로부터 의 변화 (40°C/75%)
BBI-4000 검정	1.99%	1.94%	1.89%	감소 5%
BBI-4000 주요 가수분해 생성물 (RRT-0.79-0.84)	0	0.83%	3.40%	
제제	용매 함량: 30% 물, 70% 에탄올			
조건 / 시점	기준선	제7일 @ 25°C/60 %	제7일 @ 40°C/75 %	기준선으로부터 의 변화 (40°C/75%)
BBI-4000 검정	1.99%	1.95%	1.89%	감소 5%
BBI-4000 주요 가수분해 생성물 (RRT-0.79-0.84)	0	0.84%	3.50%	
제제	용매 함량: 100% 에탄올			
조건 / 시점	기준선	제7일 @ 25°C/60 %	제7일 @ 40°C/75 %	기준선으로부터 의 변화 (40°C/75%)
BBI-4000 검정	2.02%	2%	2.01%	감소 <1%
BBI-4000 주요 가수분해 생성물 (RRT-0.79-0.84)	0	0	0	

실시예 2 - 수성 제제

하기 표 II는 제조되고 가수분해 및 안정성 시험에 적용된, BBI-4000인 연성 항콜린제 에틸 에스테르를 포함하는 수성 제제 중에 포함된 성분을 제시한다.

[0122] 표 II

물질	로트 번호 (% w/w)				
	BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
히드록시에틸 셀룰로스	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
헥실렌 글리콜	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
벤질 알콜	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
에탄올 95%	26.31	26.32	26.32	26.32	26.32
폴리소르베이트 80	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
디메티콘올 블렌드 20	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
건조된 이염기성 인산나트륨		0.09	0.09	0.09	
무수 일염기성 인산나트륨		0.53	0.53	0.53	
무수 시트르산					0.20
시트르산삼나트륨 2수화물					1.16
물	61.19	60.56	60.56	60.56	59.83
2N HCl	pH 5까지	pH 4.5까지	pH 5까지	pH 5.5까지	pH 5까지
2N NaOH	pH 5까지	pH 4.5까지	pH 5까지	pH 5.5까지	pH 5까지

[0123]

[0124] HPLC 방법은 연성 향콜린제 유사체 및 관련 물질 (가수분해 생성물 포함)을 검정하기 위해 상업적 실험실에서 개발되었다:

[0125] 장치

[0126] • 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 시스템 크로마토그래피 데이터 시스템

[0127] • 엑스브리지 쉴드(XBridge Shield) RP18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm HPLC 칼럼

[0128] • 0.00001 g까지 칭량할 수 있는 분석용 저울

[0129] • 초음파 조

[0130] • 부피 플라스크, 1, 5 mL

[0131] • 시린지 필터: 25 mm, 0.45 μm, HPF 밀렉스(Millex)-HV, 밀리포어(Millipore) 또는 적합한 대안

- [0132] 시약, 공급물, 매질 및 용액:
- [0133]
 - BBI-4000 표준
- [0134]
 - 물, HPLC 등급
- [0135]
 - 아세토니트릴 (칸), 옵티마(Optima) 등급
- [0136]
 - 트리플루오로아세트산 (TFA), 피셔(Fisher)
- [0137]
 - 이동상 "A": 물 중 0.1% TFA
- [0138]
 - 이동상 "B": 아세토니트릴 중 0.1% TFA
- [0139]
 - 오토 샘플러 플러시: 1:1 물:아세토니트릴
- [0140]
 - 희석제 : 아세토니트릴
- [0141] BBI-4000 표준 제조 (희석제 중 2 mg/mL):
- [0142] BBI-4000 2.0 ± 0.1 mg을 1 mL 부피 플라스크에 칭량해 넣음으로써 표준을 이중으로 제조하였다. 용해시키고, 아세토니트릴로 부피 희석하고, 반전에 의해 혼합하였다.
- [0143] 샘플 제조 (BBI-4000 겔):
- [0144] 겔 샘플을 5-mL 부피 플라스크 내에서 2 mg/mL의 표적 농도로 이중으로 제조하였다. H₂O 1.5 mL를 첨가하고, 혼합하여 샘플을 분산시켰다. 아세토니트릴로 부피 희석하고, 시린지 필터를 통해 분취물을 여과하였다.
- [0145] HPLC 조건:
- [0146] 액체 크로마토그래피 시스템은 하기와 같이 설정되었다:
- [0147] HPLC 칼럼: 엑스브리지 쉘드 RP18, 4.6 x 150 mm, 3.5 μm
- [0148] 칼럼 온도: 25 ± 1°C
- [0149] 샘플 온도: 주위
- [0150] 유량: 1.5 mL/분
- [0151] 주입 부피: 10 μL
- [0152] UV 검출: 220 nm
- [0153] 실행 시간: 20분
- [0154] HPLC 검정을 다양한 pH 값에서 제제에 대해 수행하고, 결과를 "제0 시점"에 대해 및 40°C에서 7일에 검토하였다:
- [0155] BBI-4000 함량을 결정하였다. 제7일까지, 검정 수는 감소되었으며, 이는 BBI-4000의 가수분해 및 일부 가수분해성 분해 생성물이 현저하게 증가되었음 (RRT 0.84 및 RRT 0.80에 의해 확인되는, 2종의 쓰비터이온 입체이성질체)을 나타내어, 이러한 제제 시스템의 안정성 결여를 나타낸다. pH의 조정은 그 자체로, 완충된 제제에서 더 낮은 퍼센트의 가수분해성 분해를 제공하기는 하지만, 문제를 해결하지는 않았다.
- [0156] 제2 실험은 수성 완충제 시스템 중 2%의 연성 글리코피롤레이트 에틸 에스테르 (SGE)를 포함하는 제제를 사용하여, 이를 냉장, 25°C (RT) 및 40°C에서 7일 동안 안정성에 대해 시험하여 수행되었으며, 동일한 경향 또는 유사한 결과를 나타내었다.
- [0157] 따라서, pH와는 독립적으로, 물 또는 수성 완충제가 존재하는 경우에, SGE는 가수분해에 의해 비교적 급속하게 분해되고, 1주 미만에서 실질적으로 감소되었다.
- [0158] 실시예 3 - 무수 제제

- [0159] 무수 제제를 제조하기 위해, 물 또는 수용액을 제제에 첨가하지 않는다는 것에 유의한다.
- [0160] 무수 제제는 다양한 양 또는 비의 에탄올 (용매), 핵실렌 글리콜 (보습제) 및 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC, 겔화제)를 기재로 한다. 각각의 제제에는 하기와 같은 식별 번호가 주어졌다:
- [0161] 69-1 = 항산화제 불포함
- [0162] 73-2 = 항산화제 불포함 그러나 폴리소르베이트 80 포함
- [0163] 72-2 = 프로필렌 글리콜 및 폴리소르베이트 80 첨가
- [0164] 78-1 및 78-2 = 상이한 양의 HPC
- [0165] 79-1 = 항산화제/산성화제로서 아스코르브산 포함
- [0166] 79-2 = 항산화제로서 비타민 E 포함
- [0167] 84-1 = 항산화제/산성화제로서 시트르산 포함
- [0168] 14일까지의 반복-용량 연구
- [0169] 내약성을 시험하기 위해, 괴팅겐(Goettingen) 미니피그에서 14-일 피부 및 전신 독성 및 독성동태학 연구를, 상기 제제 79-1 및 84-1을 기재로 하지만 비교적 높은 농도의 활성 약물을 갖는 제제를 사용하여 수행 및 완료하였다. 구체적으로, 본 연구에 사용된 제제의 조성물은 활성 성분으로서 BBI-4000 (비히클-단독 대조군 제외), 겔화제로서 히드록시프로필 셀룰로스, 피부연화제로서 핵실렌 글리콜, 항산화제/pH 조정제로서 아스코르브산 또는 시트르산, 및 무수 비히클로서 에탄올을 포함하였다.
- [0170] 1마리의 수컷 및 1마리의 암컷 동물의 3개 군은 주요 연구에서, 비히클을 제공받은 군 1, 10% 농도의 BBI-4000 겔을 제공받은 군 2, 및 20% 농도의 BBI-4000 겔을 제공받은 군 3을 포함하였다. 모든 군은 그의 등 위에 그의 체표면적의 대략 10%로 적용되도록, 겔 제제 2 mL를 연속 14일 동안 1일 1회 제공받았다.
- [0171] 연구는 적용 부위의 매일 관찰 및 홍반 및 부종 (존재하는 경우)의 점수화, 제1일, 제2일, 제3일, 제5일, 제7일, 제10일 및 제14일에서의 심박수 뿐만 아니라 동공 크기 평가를 포함한 매일 일반적 검사를 포함하였다. 심박수 및 동공 크기의 빈번한 관찰은 임의의 잠재적 전신 항콜린제 효과를 확인하도록 의도되었다. 주요 기관을 부검 중에 평가하였으며, 치료된 및 비치료된 피부에 대해 조직병리학 평가를 완료하였다. 화학 및 혈액학 분석을 위한 혈액 샘플 뿐만 아니라 PK 샘플을 수집하였다.
- [0172] 결과는, 조성물을 잘 견뎌내었으며, 동물 중 어느 것의 치료된 피부에서도 홍반 또는 부종의 증거가 없었음을 나타내었다. 매일 관찰에서는 심박수 또는 어떠한 다른 파라미터의 어떠한 이상도 보고되지 않았다. 동공 크기 평가는 모든 동물에서 모든 시점에서 정상인 것으로 보고되었다. 혈액 화학 및 혈액학 파라미터는 정상 범위 내인 것으로 보고되었다. 부검은 동물 중 어느 것에서도 어떠한 이상도 밝혀내지 못했다.
- [0173] BBI-4000을 포함하는 무수 조성물로 치료된 피부에 대한 조직병리학 분석은 특별한 것이 없었고, 비치료된 및 비히클 치료된 피부와 동일하였다. 상이한 군으로부터의 모든 피부 샘플은 유사하였으며, 치료와 관련된 것으로 보이지 않는 부차적인 비특이적 변화를 가졌다. 모든 군으로부터의 및 비치료된 영역으로부터의 대부분의 피부 샘플의 진피에서 보고된 정도의 표재성 염증은, 이러한 발견이 약물 또는 조성물과 관련된 것이 아니라 동물의 케이지와 연관된 것임을 시사한다.
- [0174] 본 연구에서 피부에 적용된 추정 BBI-4000 용량은 군 3에 대해 40 mg/kg/일 및 군 2에 대해 20 mg/kg/일이었다.
- [0175] PK 분석은 BBI-4000의 가변적 용량 관련 전신 노출을 밝혀내었다. 최고 농도는 20% BBI-4000 농도를 제공받은 미니피그에서 제14일 투여 후 2시간에서 관찰되었다. 카복실산 대사물에 대한 대부분의 PK 값은 최저 정량 한계 (본 검정의 경우 LLOQ = 4.75 ng/mL) 미만이었으며, 이러한 대사물의 짧은 반감기와 일치하였다. 예상된 바와 같이, 군 1 (비히클)에서는 LLOQ를 초과하는 어떠한 값도 보고되지 않았다.
- [0176] 연구 동안, 적색빛 제제 잔류물이 아스코르브산-함유 제제를 제공받은 모든 동물의 피부에서 관찰되었다는 것에 유의한다. 잔류물은 피부로부터 와이핑으로 제거될 수 있기는 하지만, 이러한 유형의 잔류물은 인간 대상체에 게 허용되지 않을 것이며; 따라서, 추가의 제제를 평가하였다. 새로운 실험을 2마리의 새로운 피그에서, 아스코르브산을 제거한 대신에 시트르산을 첨가한 새로운 제제를 사용하여 수행하였다. 시트르산-함유 제제의 시험을 또한 잘 견뎌내었으며, 적색빛 또는 분홍색 잔류물이 관찰되지 않았다.

[0177] 표 III에 제시된 하기 제제를 안정성에 대해 시험하였다.

[0178] 표 III

성분	A 84-1 %	B 84-2 %	C 84-3 %
(w/w)	(w/w)	(w/w)	(w/w)
BBI-4000	10	10	10
클루셀™ MF (히드록시프로필 셀룰로스)	1.25	1.25	1.25
헥실렌 글리콜	10	10	10
디메티콘올 블렌드 20	2.5	2.5	2.5
BHT	--	0.1	--
프로필 갈레이트	--	--	0.05
무수 시트르산	0.1	0.1	0.1
에탄올 (200 프루프) (무수 에탄올)	76.15	76.05	76.1

[0179]

[0180] 클루셀™ MF 히드록실프로필 셀룰로스 (HPC)는 다양한 공급원으로부터 상업적으로 입수가 가능하다. 다우 코닝 (DOW CORNING)® 디메티콘올 블렌드 20은 디메티콘 중 실리콘 겜 (6%)의 독특한 블렌드이다. BHT는 디부틸히드록시톨루엔으로도 공지된 부틸화 히드록시톨루엔이다.

[0181] "제0 시점"에 결정된 BBI-4000 및 비-BBI-4000 수준은 하기 표 IV에 제시되어 있다.

[0182] 표 IV

제0일 결과		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	검정 (중량%)	9.81%		9.89%		9.72%	
	TAN %	98.19%		95.15%		92.17%	
HPLC에 의한 비-BBI-4000 (%)		RRT	면적%	RRT	면적%	RRT	면적%
		RRT 0.80	0.67%				
		RRT 0.96	0.10%	RRT 0.80	0.62%	RRT 0.64	6.07%
		RRT 1.09	0.86%	RRT 0.96	0.07%	RRT 0.80	0.69%
		RRT 1.48	0.19%	RRT 1.09	0.79%	RRT 0.96	0.09%
				RRT 1.49	0.16%	RRT 1.09	0.81%
				RRT 2.05	0.90%	RRT 1.49	0.17%
				RRT 2.07	2.31%		
HPLC에 의한 총 비-BBI-4000 (%)		1.82%		4.85%		7.83%	

[0183]

[0184] 가속된 조건인 40℃ 하에 7일에 결정된 BBI-4000 및 비-BBI-4000 수준은 하기 표 V에 제시되어 있다.

[0185] 표 V

제7일 결과		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	검정 (중량%)	10.32%		10.18%		10.08%	
	TAN %	97.89%		94.75%		93.84%	
HPLC에 의한 비- BBI-4000 (%)		RRT	면적%	RRT	면적%	RRT	면적%
		RRT 0.80	0.59%	RRT 0.80	0.42%	RRT 0.64	4.28%
		RRT 0.82	0.03%	RRT 0.91	0.16%		
		RRT 0.91	0.17%	RRT 0.96	0.15%	RRT 0.80	0.58%
		RRT 0.96	0.29%	RRT 1.09	0.96%	RRT 0.96	0.20%
		RRT 1.08	0.04%	RRT 1.49	0.18%	RRT 1.09	0.90%
		RRT 1.09	0.80%	RRT 1.50	0.02%	RRT 1.49	0.18%
		RRT 1.49	0.19%	RRT 2.05	0.88%	RRT 1.50	0.02%
		RRT 1.50	0.01%	RRT 2.07	2.49%		
HPLC에 의한 총 비-BBI- 4000 (%)		2.11%		5.25%		6.16%	

[0186]

[0187] 모든 제제는 우수한 안정성을 나타내었지만, 제제 중 항산화제 프로필 갈레이트 또는 BHT가 부재하는 제제 중에서 더 적은 비-BBI-4000 물질이 확인되었다.

[0188] 추가의 안정성 시험을, 제제 번호 84-1을 사용하여 3종의 온도: 가속된 온도 (40℃), 실온 (25℃), 및 냉장 (약 4℃)에서 시험하여, 3-개월 시간-프레임 동안 완료하였다. 제제 번호 84-1은 구체적으로 하기 제조 지침을 사용하여 제조되었다:

[0189] a) 적합한 용기 내에서 헥실렌 글리콜 및 에탄올을 합하고, 혼합한다.

[0190] b) 시트르산을 첨가하고, 교반하여 용해시킨다.

[0191] c) 활성제 (BBI-4000)를 첨가하고, 교반하여 용해시킨다.

[0192] d) 클루셀™ MF를 첨가하고, 교반하여 용해시켜, 생성물의 점도를 증가시킨다.

[0193] e) 마지막으로, 디메티콘을 블렌드 20을 첨가하고, 단기 분산시킨다.

[0194] f) 단계 a) 내지 e)의 혼합물을 균질화시킨다. 작은 배치의 경우에, 균질화는 마이크로-유화 바늘과 접촉된 2개의 시린지 사이에서 통과/혼합함으로써 수행될 수 있다. 더 큰 배치의 경우에, 오버헤드 또는 인라인 균질화

기가 필요할 수 있다.

[0195] 3-개월 안정성 연구의 결과는 하기 표 VI에 제공되어 있다.

[0196] 표 VI 제제 A 84-1의 안정성

일수/ 온도	0	7D- 40C	14D- 40C	30D- 40C	30D- 5C	90D- 5C	30D- 25C	90D- 25C
검정 BBI- 4000 (%)	9.81	10.32	10.21	10.25	9.32	10.50	10.26	10.63
HPLC에 의한 총 비-BBI- 4000 (%)	1.82	2.12	2.12	3.48	2.77	2.35	3.29	3.87

[0197]

[0198] 표 VII에 제시된 조성을 갖는 제제 84-1은 우수한 안정성을 나타내었으며, 생체내 시험되었다

[0199] 표 VII

성분	A 84-1 % (w/w)
BBI-4000	10
클루셀™ MF (히드록시프로필 셀룰로스)	1.25
헥실렌 글리콜	10
디메티콘을 블렌드 20	2.5
무수 시트르산	0.1
에탄올 (200 프루프) (무수 에탄올)	76.15

[0200]

[0201] 하기 임상 연구에서, 상기 A 84-1 제제를 약간 변형시켰다. 각각 5% 및 10% BBI-4000 겔에 대해, 0.001% 무수 시트르산을 사용하고, 에탄올의 양을 그에 따라 조정하였다 (5% 겔에 대해 81.25% 및 10% 겔에 대해 76.25%).

[0202] 실시예 4 - 임상 연구

[0203] 연구 BBI-4000-CL-101: 다한증을 갖는 대상체에서 국소로 적용된 BBI-4000 겔의 안전성 및 땀 생산에 대한 효과를 평가하기 위한 단일-기관, 무작위화, 이중-맹검, 비히클 대조군 연구

[0204] 연구 설계 및 포함 기준

[0205] 연구 BBI-4000-CL-101은 액와 다한증을 갖는 24명의 대상체에서 수행된 BBI-4000 겔의 1상, 무작위화, 이중-맹검, 비히클-대조군 연구였다. 연구는 도미니카 공화국에서 단일 기관에서 수행되었다. 본 연구는 US IND에서 수행되지는 않았지만, 도미니카 공화국의 적용가능한 규정 및 우수한 임상 실시 가이드라인을 완전히 준수하여 수행되었다.

[0206] 본 탐색적 연구의 목적은 국소로 적용된 BBI-4000 겔의 안전성, 국부 내약성, 및 땀 생산에 대한 효과를 평가하는 것이었다. 겔의 국소 적용 후, BBI-4000의 약동학에 기초한 전신 노출의 예비 평가가 또한 수행되었다.

[0207] 본 연구에 사용된 약물 제품은 BBI-4000, 히드록시프로필셀룰로스, 헥실렌 글리콜, 디메티콘을 블렌드 20, 시트르산, 및 에탄올을 포함한 조성을 갖는 무수 반투명 겔이었다.

[0208] 연구는 2개의 연속 코호트로 이루어졌으며, 여기서 코호트 1은 대상체의 개별 군을 코호트 2에 등록하기 전에

5% BBI-4000 겔 (한쪽 겨드랑이에 적용됨)의 허용 내약성을 확립하였다:

- [0209] • 코호트 1: 무작위화 분할-신체 설계에 기초하여, 6명의 대상체에게 한쪽 겨드랑이에는 5% BBI-4000 겔 및 다른 쪽에는 비히클을 연속 14일 동안 1일 1회 (밤에) 제공하였다.
- [0210] • 코호트 2: 병행-군 설계에 기초하여, 18명의 대상체 (각 치료군 중 6명)를 무작위화하여 양쪽 겨드랑이에 5% BBI-4000 겔, 10% BBI-4000 겔, 또는 비히클 (대조군)을 연속 14일 동안 1일 1회 (밤에) 제공하였다.
- [0211] 대상체는 기준선에서 하기 기준에 기초하여 원발성 액와 다한증으로 진단된, 전반적 건강이 우수한 18 내지 45 세였다:
- [0212] • 3 또는 4의 HDSS (HDSS = 다한증 질환 중증도 점수)
- [0213] • 휴식 시에 (25℃ 내지 27℃에서) 5분 이내에 각 겨드랑이에서 적어도 평균 100 mg의 땀 생산을 나타내는 중량측정 시험
- [0214] • 양측 및 대칭성 다한증
- [0215] 보툴리눔 독소의 선행 액와 사용 (2년 이내)을 갖거나 또는 임의의 항콜린제 의약을 제공받은 대상체는, 연구에 참여하기에 적격이 아니었다. 모든 가임 여성 대상체는 적극 치료 중 동안에 의학적으로 허용되는 피임 방법을 사용하도록 요구되었다.
- [0216] 대상체는 기준선 평가 7일 전 및 연구 지속기간 동안에 어떠한 항발한제도 사용하지 않도록 허용되지 않았다.
- [0217] 연구 평가 및 종점
- [0218] 국부 내약성의 평가
- [0219] 국소 BBI-4000에 대한 국부 내약성은 조사자 (홍반, 건조도 및 낙설) 및 연구 대상체 (작열감 및 가려움증)에 의해 평가되었다.
- [0220] 조사자는 4-점 척도를 기준으로 하여 각 겨드랑이에 대한 홍반, 건조도 및 비늘화의 중증도를 등급화하였으며, 여기서 "0"은 부재이고, "1"은 최소 (거의 지각가능하지 않음)이고, "2"는 경도이고, "3"은 중등도이고, "4"는 중증이었다.
- [0221] 대상체는 4-점 척도를 기준으로 하여 임의의 작열감 또는 가려움증의 중증도를 등급화하였으며, 여기서 "0"은 부재이고, "1"은 최소 (인식되지만, 불편하지 않음), "2"는 경도이고, "3"은 중등도이고, "4"는 중증이었다.
- [0222] 안전성의 평가
- [0223] 안전성은 AE, 심각한 AE (SAE) 또는 예상외의 AE; 활력 징후 (혈압 및 심박수); 및 임상 실험실 측정 (혈액학, 화학 및 효분석)에 의해 평가되었다. 임상적으로 관련된 실험실 소견은 AE (AE = 유해 사건)로서 수집되어야 한다.
- [0224] 효능의 평가
- [0225] 효능은 기준선으로부터 제15일 (요법의 종료)까지의 중량측정으로 측정된 땀 생산의 변화 및 다한증 질환 중증도 척도 (HDSS)의 변화에 의해 평가되었다.
- [0226] 중량측정 평가를 위해, 땀 생산을, 대상체가 실온에서 반기좌위 상태인 동안 여과지 (미리 칭량됨)를 5분 동안 겨드랑이에 넣음으로써 측정하였다. 여과지를 겨드랑이에의 노출 동안 플라스틱으로 덮은 다음, 5-분 노출 기간 후 칭량하여 생산된 땀의 양을 계산하였다.
- [0227] HDSS를 위해, 대상체에서 그의 다한증의 중증도를 그의 일상 활동 방해의 수준을 기준으로 하여 4-점 척도 (1, 2, 3, 또는 4)로 점수화하였다. 점수 1은 "본인의 발한이 전혀 인식가능하지 않고, 본인의 일상 활동을 전혀 방해하지 않음"을 나타내고, 점수 4는 "본인의 발한을 견딜 수 없고, 본인의 일상 활동을 항상 방해함"을 나타내었다.
- [0228] 연구 BBI-4000-CL-101의 주요 결과
- [0229] 모든 대상체는 제16일에서의 추적 방문을 포함한 연구가 완료되었으며, 연구 프로토콜에 따라 14일의 연구 치료

를 받았다. 모든 대상체는 연구 평가 (평가가능한 집단)의 분석에 포함되었다. 코호트 1 (분할-신체)의 대상체에서는 AE가 보고되지 않았고, 5% BBI-4000 겔 및 비히클을 잘 견뎌내었으며, 연구 동안 2명의 대상체에서 단지 최소 내지 정도의 건조도 및 홍반이 보고되었다.

- [0230] 병행 설계에서 양쪽 겨드랑이 영역에 연구 약물을 제공받은 코호트 2 대상체로부터의 결과는, 본 연구로부터의 가장 유익한 데이터인 것으로 여겨지며, 하기 섹션의 포커스이다.
- [0231] 이는, 측정된 효능 파라미터에서 통계적으로 유의한 차이를 달성하는 것에 대해 검정력을 갖지 않지만, 국소로 적용된 BBI-4000의 안전성, 내약성 및 잠재적 치료적 효과에 대한 조기 지표를 제공하는 것에 대해 검정력을 갖는 탐색적 연구였다.
- [0232] 기준선 인구통계 및 질환 특징
- [0233] 코호트 2의 대상체는 각 치료군에서 중앙 연령이 ≤ 31 세인, 18.6 내지 43.7세 범위였다. 모든 대상체는 히스패닉/라티노였다. 성별, 인종 또는 민족성에 대한 치료군 간의 불균형에는 주목하지 않았다.
- [0234] 기준선에서의 땀 생산의 측정치는 일반적으로 치료군 간에 유사하며, 액와 다한증과 일치하였다. 중앙 땀 생산은 기준선 중량측정 평가에 기초하여 모든 치료군에 대해 5-분 기간에서 > 200 mg (양쪽 겨드랑이)이었다. 모든 대상체는 기준선에서 3 또는 4의 HDSS 점수를 가졌다.
- [0235] 국부 내약성
- [0236] 국부 내약성의 조사자 및 대상체-기반 평가는 겨드랑이 영역에 국소로 적용된 5% 및 10% BBI-4000 겔을 14-일 치료 기간에 걸쳐 잘 견뎌내었음을 나타내었다. 건조도, 홍반, 가려움증 및 작열감이 때때로 1 또는 2명의 대상체에 의해 보고되었으며, 이들은 최소였고, 어떠한 개체에서도 요법의 중단을 초래하지 않았다.
- [0237] 안전성
- [0238] 연구 수행 동안 어떠한 대상체에 의해서도 AE가 보고되지 않았고, 사망 또는 심각한 AE도 보고되지 않았다.
- [0239] 조사자에 의해 실험실-관련 AE가 보고되지 않은 것으로 제시된 바와 같이, 추적 기간 (제16일)에 걸쳐 임상적으로 관련된 것으로 여겨지는 실험실 파라미터의 변화는 없었다.
- [0240] 연구 동안 둘 중 어느 하나의 코호트의 어떠한 치료군에 대해서도 임상적으로 관련된 활력 징후 (혈압 및 심박수)의 기준선으로부터의 변화는 없었다.
- [0241] 효능
- [0242] BBI-4000 제제는 비히클에 비해, 중량측정으로 측정된 땀 생산의 더 큰 감소 및 HDSS 평가의 더 큰 개선의 달성을 나타내었다. 땀 생산의 전반적인 감소 및 HDSS 개선 중점은 BBI-4000 10% 겔이 BBI-4000 5% 겔보다 더 우수한 성능이었음을 시사하기는 하지만, 이러한 작은 샘플 크기를 갖는 2개의 활성 부문의 효과의 크기 차이를 고려하면 결정적인 결론을 내리기 어렵다. 임상적으로 의미있는 개선 (즉, 적어도 50%의 땀 생산 감소 및 HDSS의 ≥ 2 -점 개선)과 흔히 연관된 바 있는 주요 중점에 대한 결과는 본원에서 비히클에 비해 BBI-4000에 노출된 대상체의 총수에 대해 제공되어 있다.
- [0243] 비히클을 제공받은 대상체에 대해서는 33% (6명 중 2명)인 것에 비해, 제15일에서 적어도 50%의 땀 생산 감소를 갖는 BBI-4000으로 치료된 대상체의 비율은 75% (12명 중 9명)였다. 추가로, 비히클 군에서는 6명 중 2명 (33%)인 것에 비해, BBI-4000을 제공받은 대상체 12명 중 8명 (67%)에서 제15일에서 HDSS의 ≥ 2 -점 개선이 보고되었다. 이러한 HDSS 점수의 감소는 이들 대상체에 대해, 견딜 수 없거나 거의 견딜 수 없는 다한증으로부터 견딜 수 있거나 전혀 인지가능하지 않은 다한증으로의 의미있는 변화를 나타낸다.
- [0244] 실시예 5 - 추가의 무수 제제
- [0245] 하기 표에 제시된 바와 같은 다른 제제가 개발되었다.

[0246] 표 VIII

성분	조성 (% w/w)				
	겔 2	겔 3	겔 4	겔 5	겔 6
히드록시프로필 셀룰로스	1.250	1.250	1.250	1.250	1.250
BBI-4000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000
헥실렌 글리콜	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
무수 시트르산	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
활석	0.500	-	-	-	-
C12-15 알킬 락테이트	-	2.500	-	-	-
디메티콘 코폴리올	-	-	1.000	-	-
스테아르산마그네슘	-	-	-	0.001	-
이소프로필 미리스테이트 (IPM)	-	-	-	-	2.500
무수 에탄올	100까지의 충분량	100까지의 충분량	100까지의 충분량	100까지의 충분량	100까지의 충분량
t=0에서의 가시적 외관	반투명, 중-고점도, 평활함	투명한 무색, 저점도, 평활함	투명한 무색, 저점도, 평활함	투명한 무색, 저점도, 평활함	투명한 무색, 저점도, 평활함
단기 안정성에 대한 평가치	√	√	√	√	√

[0247]

[0248] 예로서, BBI-4000의 양은 대안적으로 10.000, 15.000 또는 20.000 (% w/w)일 수 있으며, 무수 에탄올의 양은 그에 따라 조정된다.

[0249] 그에 따른 다른 제제는 하기 표 IX에 열거되어 있다.

[0250] 표 IX

성분	조성 (% w/w)				
	젤 AA	젤 BB	젤 CC	젤 DD	젤 EE
히드록시프로필 셀룰로스	1.250	1.250	1.250	1.250	1.250
BBI-4000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
헥실렌 글리콜	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
무수 시트르산	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
디메티콘, 예를 들어 350 cSt	1.000	0.500	-	1.000	1.000
시클로메티콘, 예를 들어 5-NF	1.000	1.000	1.000	-	-
이소프로필 미리스테이트	-	-	2.500	-	2.500
미리스틸 프로피오네이트	-	-	-	2.500	-
무수 에탄올	100까지의 충분량	100까지의 충분량	100까지의 충분량	100까지의 충분량	100까지의 충분량

[0251]

[0252] 예로서, BBI-4000의 양은 대안적으로 5.000% w/w, 15.000% w/w 또는 20.000% w/w일 수 있으며, 무수 에탄올의 양은 그에 따라 조정된다.

[0253] 하기는 본 발명의 조성물의 특히 바람직한 실시양태의 일반적 제제이다.

[0254] 제제

성분	양
BBI-4000	1% 내지 20% w/w
헥실렌 글리콜	10% w/w
히드록시프로필 셀룰로스	1.25% w/w
무수 시트르산	0.001 % w/w
디메티콘을 블렌드 20 또는 이소프로필 미리스테이트	2.5% w/w
무수 에탄올	100% w/w까지의 충분량

[0255]

[0256] 추가의 바람직한 실시양태는 상기 제제 중에 디메티콘을 블렌드 20 대신에, 디메티콘 또는 시클로메티콘을 개별적으로 또는 조합하여, 임의로 이소프로필 미리스테이트와 함께 포함한다.

[0257] 이들 조성물에서, 이소프로필 미리스테이트가 2가지 이유로 디메티콘을 블렌드 20에 비해 바람직하다. 첫 번째 이유는 제조 공정의 이송 및 스케일-업이다. 배치 크기를 증가시키고 제조 공정을 이송시키는 것을 시도하는 경우에는 제제 중에 디메티콘을 블렌드 20의 액적을 안정화시키기 어려운 것으로 발견된 바 있다. 시간 경과에 따라, 소량의 디메티콘을 블렌드 20이 작은 액적으로 용기의 바닥에 유착된다. 이소프로필 미리스테이트 (IPM)로의 변경은 이를 배제한다. 두 번째 이유는 디메티콘을 블렌드 20의 FDA 허용에 관한 것이다. 디메티콘을 블렌드 20은 화장품 제제에서는 허용되는 성분인 반면에, 제약 제제에서는 이전에 승인된 바 없다. FDA는 임상

연구에서 그의 사용을 허용하였지만, 최종 제제에서 적격화하기 위해 추가의 연구가 필요할 수 있다. 이소프로필 미리스테이트로의 변경은 IPM이 다른 제약 제제에서 승인된 바 있기 때문에 이러한 추가의 시험을 수행할 필요성을 배제하며, 디메티콘을 블렌드 20은 제제의 기능에 유해하지 않았지만; 이소프로필 미리스테이트는 스케일-업 및 상업화에 대한 이익을 제공한다. 다수의 대안을 평가한 후, 이소프로필 미리스테이트가, 건조 동안 점착을 감소시킬 뿐만 아니라 유사한 시험관내 투과성을 제공하는 그의 능력에 기초하여 선택되었다. 이는 또한 디메티콘을 블렌드 20과 유사한 화학적 안정성 프로파일을 갖는 제제를 제공하였다. 이소프로필 미리스테이트 제제를 전임상 동물 연구에서 디메티콘을 블렌드 20 제제와 비교하였다. 이소프로필 미리스테이트 제제는 디메티콘을 블렌드 20 제제에 대해 상대적인, 미니피그에서의 투과의 증가를 증명하였다. 인간에서 2종의 앞으로의 연구를 계획한다. 첫 번째 연구에서는 이소프로필 미리스테이트를 함유하는 5% 및 15% BBI-4000 겔과, 디메티콘을 블렌드 20을 함유하는 15% BBI-4000 겔의 약동학을 비교할 것이다. 두 번째 연구에서는 이소프로필 미리스테이트를 함유하는 BBI-4000 겔의 효능을 평가/확인할 것이다.

[0258] 특정의 바람직한 및 대안적 실시양태가 개시 목적을 위해 제시되었지만, 개시된 실시양태에 대한 변형이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 일어날 수 있다. 따라서, 본 명세서는 하기 청구범위의 취지 및 범주로부터 벗어나지 않는 모든 실시양태 및 그의 조합 및 변형을 포괄하도록 의도된다.