



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년02월07일

(11) 등록번호 10-1827043

(24) 등록일자 2018년02월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/26 (2006.01) A61K 31/21 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7000684

(22) 출원일자(국제) 2012년06월28일

심사청구일자 2016년12월23일

(85) 번역문제출일자 2014년01월10일

(65) 공개번호 10-2014-0063566

(43) 공개일자 2014년05월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/044593

(87) 국제공개번호 WO 2013/003560

국제공개일자 2013년01월03일

(30) 우선권주장

13/348,821 2012년01월12일 미국(US)

61/502,113 2011년06월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

KR1020080111814 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 1 항

심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 습진을 치료하는 방법

(57) 요 약

습진에 걸린 부위에 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제를 제공하는 단계를 포함하는 습진 치료 방법, 이때 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제의 지방족 및/또는 방향족 탄소원자와 결합된 최소한 하나의 이소티오시아네이트 기능기를 포함한다.

(56) 선행기술조사문현
JP2008115133 A
KR1020110001279 A
US20090186853 A1
JP2011079856 A
US7615657 B2
JP2009515910 A

명세서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

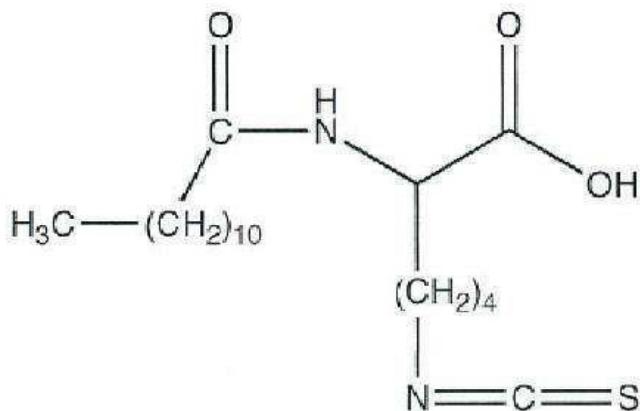
청구항 8

삭제

청구항 9

다음을 포함하는 계면활성제:

-계면활성제 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 이때 계면활성제의 양성자화된 형태는 다음의 화학 구조로 나타내어짐:



청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

관련 출원의 교차-참조

본 출원은 2011년 1월 12일자로 제출된 "습진을 치료하는 방법"을 제목으로 하는 미국 출원 번호 61/431,977과 2011년 6월 28일자로 제출된 "습진을 치료하는 방법"을 제목으로 하는 미국 출원 번호 61/502,113을 우선권으로 주장하며, 본 명세서에서 언급된 모든 자료들을 포함하여, 이를 각각은 전문이 여기에 참고자료로 편입된다.

1. 발명의 분야

본 발명은 습진 (가령, 피부염)을 치료하는 방법에 일반적으로 관계하며, 더 구체적으로, 아토피성 습진을 포함하거나 이에 한정되지 않는 다양한 형태의 습진을 치료하는 방법에 관계한다.

배경 기술

2. 배경 기술

습진은 피부염으로도 알려진 많은 유형의 피부 염증의 총칭이다. 습진의 가장 흔한 형태는 아토피성 습진 또는 피부염 (주의: 많은 실무자들은 습진과 피부염 용어를 혼용한다). 그러나, 많은 가운데서 접촉 습진, 알레르기성 접촉 습진, 지루성 습진, 원형 습진, 신경피부염, 울체 피부염, 한포진을 포함하나 이에 한정되지 않는 많은 다른 형태들이 있다.

습진은 모든 인종에서 일어나며, 유아에서 가장 흔하기는 하지만, 임의의 연령의 사람에게 영향을 끼치고, 약 85%는 5세 전에 발병된다. 전형적으로, 습진은 습진에 걸린 유아의 단지 약 절반만이 3세까지 영구적으로 해결된다. 다른 경우들에서 습진은 인생에 걸쳐 재발하는 경향이 있다. 습진이 있는 사람들은 흔히 가족력을 가지거나 또는 천식 및/또는 건초열과 같은 다른 알레르기성 질환의 가족력을 가진다. 어린이의 대략 20%와 성인의 대략 1%-5%는 습진을 가지고 있다고 본다. 이것은 미국에서만 대략 천오백만명 이상의 사람들이 이 질환의 증상을 나타낸다는 뜻이다. 습진은 접촉전염성은 아닌 것으로 알려져 있지만, 최소한 부분적으로 유전된다. 이와 같이, 같은 가족에서 병에 걸린 구성원을 찾는 것은 흔한 일이다.

의사들은 습진의 정확한 원인은 알지 못하지만, 면역계의 비정상적인 기능과 아마도 복합되어, 피부가 장벽으로 써의 기능을 하지 못하는 피부 결함이 가장 중요한 원인으로 본다. 아토피성 피부염을 가진 사람들의 연구에서, 정상적인 피부의 장벽을 유지하는데 중요한 특정 단백질(가령, 필라그린)에서 비정상으로 이어지는 유전자 결함이 있다는 것이 밝혀졌다. 일부 형태의 습진은 피부와 접촉하게 되는 물질들, 이를 테면 비누, 화장품, 옷, 계면활성제, 보석 또는 땀에 의해 촉발될 수 있다. 환경적 알레르겐 (알레르기성 반응의 원인이 되는 물질)은 습진 발생의 또한 원인이 될 수 있다. 온도 또는 습도의 변화, 또는 심지어 심리적 스트레스 또한 일부 사람들에게서 습진으로 이어질 수 있다.

습진의 모양은 사람마다 각양각색이고, 특정 유형의 습진에 따라 달라지지만, 습진은 가장 흔하게 가렵거나 및/ 또는 화끈거리며 건조하고, 붉어지는 피부의 원인이다. 격렬한 가려움은 일반적으로 습진이 있는 대부분의 사람의 첫 번째 증상이다. 일부 경우, 습진은 물집 및 분비물이 흘러나오는 병소로 이어질 수 있지만, 그러나, 습진은 건조하고 비늘형(scaly) 피부를 만들 수도 있다. 반복된 긁기로 인하여 두꺼워지고, 외각질로 덮힌 피부가 될 수 있다.

어린이 및 성인 신체의 임의의 부위가 습진에 걸릴 수 있지만, 습진은 전형적으로 얼굴, 목 그리고 팔꿈치, 무릎 및 발목 안쪽에 발생된다. 영아의 경우 습진은 전형적으로 이마, 뺨, 팔뚝, 다리, 머리가죽 및 목에서 발생된다.

- [0011] 습진은 몇 시간 내지 몇 일 동안 증상만 나타나는 간단한 반응으로 발생되는 경우도 있지만, 다른 경우들에 있어서 이 증상들은 오랜 기간 지속되며, 이는 만성 피부염이라고 부른다.
- [0012] 아토피성 습진 또는 피부염, 접촉 습진, 알레르기성 접촉 습진, 지루성 습진, 원형 습진, 신경피부염, 울체 피부염, 및 한포진을 포함하나 이에 한정되지 않는 상이한 많은 형태의 습진이 있다.
- [0013] 아토피성 피부염은 가려움, 발갛게 부은 피부를 특징으로 하는 만성 피부 질환이며, 습진의 가장 흔한 원인이다. 이 상태는 기폭제 또는 원인이 되는 인자들에 노출되는 지에 따라 나타났다 사라지는 경향이 있다. 아토피성 피부염(알레르겐)의 원인이 되는 인자들은 환경 인자들 가령, 곰팡이, 꽃가루, 또는 오염물질; 비누, 세제, 니켈(보석에 있는), 또는 향수와 같은 접촉 자극제; 음식 알레르기; 또는 기타 알레르기를 포함한다. 이 질환이 발생되는 사람들의 대략 2/3는 1세 이전 이전이다. 이 질환이 유아기에 시작될 때, 흔히 유아성 습진이라고 한다.
- [0014] 접촉 습진(가령, 접촉 피부염)은 알레르겐(개인이 민감하게 반응하는 알레르기-원인 물질) 또는 일반적인 자극제 이를 테면 산, 세정제, 또는 기타 화학물질과 접촉되는 부위에 붉어짐, 가려움, 그리고 타는 듯한 느낌(buring)을 포함하는 국소화된 반응이다. 접촉 습진의 다른 예로는 세탁 세제, 비누, 니켈(보석에 있는), 화장품, 직물, 옷, 그리고 향수에 대한 반응을 포함한다. 개인이 접촉하는 물질의 수가 방대하기 때문에, 접촉 피부염에 대한 기폭제를 결정하는 것은 어려운 일이다. 기폭제(trigger)가 알레르겐인 경우 이 질환은 알레르기성 접촉 습진(가령, 알레르기성 접촉 피부염)이라고 칭하고, 그리고 기폭제가 자극제인 경우, 자극제 접촉 습진(가령, 자극제 접촉 피부염)이라고 한다. 포이즌 아이비(poison ivy), 오크 및/또는 옻나무의 피부 반응이 알레르기성 접촉 습진의 예가 된다. 알레르기 병력을 가진 사람들은 접촉 습진의 발생 위험이 높다.
- [0015] 지루성 습진(가령, 지루성 피부염)은 원인을 모르는 피부 염증 형태다. 지루성 습진의 신호 및 징후들은 두피, 안면 및 일부 경우 신체의 다른 부위에서 누런 빛깔을 띠고, 기름기가 많고, 비늘형 피부 영역을 포함한다. 비듬 및 유아에서 "두피의 지루성 피부염(cradle cap)"이 지루성 습진의 예가된다. 뺨의 접힌 부문 및/또는 코 주름 부위에서 얼굴을 자극시키는 것이 지루성 피부염에서 흔한 일이다. 지루성 피부염은 가려움을 반드시 동반하지는 않는다. 이 질환은 가족에서 일어나는 경향이 있다. 감정적 스트레스, 기름기가 많은 피부, 부정기적인 삼푸, 그리고 날씨 상태가 모두 개인의 지루성 습진의 발생 위험을 증가시킬 수 있다. 지루성 습진의 한 가지 유형은 AIDS에 걸린 사람에게서 또한 흔하다.
- [0016] 원형 습진(가령, 원형 피부염)은 동전 모양의 벌겋게 된 피부를 특징으로 하는데 -가장 흔한 위치는 팔, 등, 엉덩이 및 하지-굳어버리거나(crusted), 비늘이 일고(scaling), 그리고 상당히 가려울 수 있다. 이런 형태의 습진은 상대적으로 흔하지 않고, 노인들에게서 더 빈번하게 발생된다. 원형 습진은 보통 만성 질환이다. 아토피성 피부염, 친식, 또는 알레르기의 개인 병력 또는 가족 병력은 이 질환 발생 위험을 증가시킨다.
- [0017] 만성 단순 태선으로도 알려진 신경피부염은 긁었을 때 강렬하게 벌겋게 되는 국소적 가려움(가령, 벌레가 문)으로 시작되는 긁고-가려운 주기가 원인이 되는 만성 피부 염증이다. 여성이 남성보다 신경피부염에 더 흔하게 걸리고, 이 상태는 20-50세 연령에서 가장 흔하다. 이 형태의 습진은 머리, 아래쪽 다리, 손목 또는 팔뚝에서 비늘형 피부편(patches)을 야기한다. 시간이 경과함에 따라, 피부는 두꺼워지고 가죽처럼 될 수 있다. 스트레스는 신경피부염의 증상을 악화시킬 수 있다.
- [0018] 울체 피부염은 정맥내 벨브의 기능이 제대로 발휘되지 않게되는 일반적으로 정맥 부전으로 알려진 순환 문제와 관련된 하지에서의 피부 자극이다. 울체 피부염은 중년 및 노년에서 거의 앞도적으로 발생되는데, 50세 이상의 대략 6-7%가 이 질환에 걸리게 된다. 울체 피부염의 발생 위험은 나이가 들수록 증가된다. 증상은 한쪽 또는 양다리 모두에서 피부의 가려움 및/또는 적-갈색 탈색을 포함한다.
- [0019] 이 상태의 진행은 다른 형태의 습진에서 볼 수 있는 물집이 생기고, 분비물이 흘어나오는 피부 병소로 이어질 수 있으며, 궤양이 습진에 걸린 부위에서 발생될 수 있다. 만성 순환성 문제는 다리에 유체가 차거나(fluid buildup) 또는 부종의 증가로 이어진다. 울체 피부염은 정맥류 습진이라고도 한다.
- [0020] 한포진(가령, 땀흘림이상 피부염)은 가렵고 타는 듯한 투명하고, 깊은 물집을 특징으로 하는 손마박 및 발바닥의 피부 자극이다. 한포진의 원인은 모른다. 한포진은 수포성 손발바닥 피부염, 발한이상증, 또는 한포로도 또한 알려져 있다. 이러한 형태의 습진은 손에 습진이 있는 사람의 최대 20%까지 발생하며, 봄과 여름 그리고 따뜻한 기후에서 더 흔하다.
- [0021] 출원인이 아는 한, 현재까지 습진 치료의 통상적인 목적은 가려움, 염증을 단순히 최소화시키거나 및/또는 상

태의 악화를 최소화시키는 것이었다. 습진 치료는 전형적으로 생활방식의 변화 및 약물의 이용 모두를 포함한다.

[0022] 일부 경우, 코르티코스테로이드 크림은 피부에 염증 반응을 감소시키기 위하여 처방되어 왔었다. 그러나, 이러한 크림은 단점이 있다. 추가로, 습진 치료용으로 U.S. FDA는 두 가지 국소(크림) 약물이 승인되었다: 타크로리무스 (Protopic) 및 피메크로리무스 (Elidel). 이들 약물은 칼시뉴린 억제제로 알려진 면역 억제성 약물 분류에 속한다. 2005년, FDA는 동물 연구에서 이들 약물의 이용과 특정 유형의 암 발생 사이에 상관관계의 가능성을 언급하면서 이들 약물의 이용에 대해 경고조치하였다. 이와 같이, 칼시뉴린 억제제의 사용은 발암 및 다른 견해로부터 문제가 있는 것으로 보인다.

[0023] 상기 확인된 의학적 치료는 습진을 앓고 있는 이들에게 최소한 약간의 안도를 제공할 수 있는 것으로 보이지만, 이러한 치료는 바람직하지 않거나 및/또는 물질의 결점 없이 습진의 영향을 약화시킴으로써 충분한 치료적 안도감을 제공하는 치료가 없기 때문에 여전히 문제가 있다.

[0024] 따라서, 본 발명의 목적은 습진이 걸렸을 때 나타나는 증상들로부터 적절한 시기적 안도감을 제공하는 습진 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0025] 본 발명의 이들 목적과 다른 목적은 본 명세서, 청구범위 및 도면에서 자명할 것이다.

발명의 요약

[0027] 한 구체예에서, 본 발명은 다음의 단계를 포함하는 습진 치료 방법에 관한 것이다: 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제를 습진에 걸린 부위에 제공하고, 이때 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제의 지방족 및/또는 방향족 탄소 원자와 결합된 최소한 하나의 이소티오시아네이트 작용기를 포함한다.

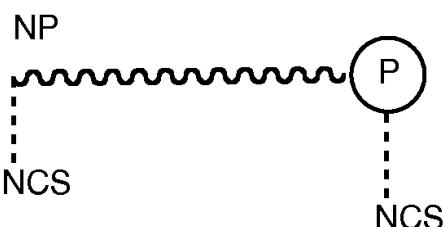
[0028] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 습진 치료 방법은 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제를 습진에 걸린 부위로부터 제거하는 단계를 더 포함한다.

[0029] 또 다른 예시적인 구체예에서, 본 발명은 다음의 단계들을 포함하는 습진 치료 방법에 관한 것으로: (a) 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제를 습진에 걸린 부위에 제공하고, 이때 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제의 지방족 및/또는 방향족 탄소 원자와 결합된 최소한 하나의 이소티오시아네이트 작용기를 포함하고; (b) 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제를 습진에 걸린 부위로부터 제거하고; 그리고 (c) 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제를 습진에 걸린 부위에 바르고, 이부위로부터 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제를 제거하는 단계를 반복하는 단계를 반복한다.

[0030] 본 발명은 습진에 걸린 부위를 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제로 세척하는 단계를 포함하는 습진 치료 방법에 또한 안내하는데, 이때 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제의 지방족 및/또는 방향족 탄소 원자와 결합된 최소한 하나의 이소티오시아네이트 작용기를 포함한다.

[0031] 본 발명은 다음 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 더 안내하는데: 리신 유도체를 습진에 걸린 부위에 제공하고, 이때 리신 유도체는 α -질소와 ϵ -질소를 포함하고, 이때 최소한 대략 8개 탄소 원자를 포함하는 알킬 및/또는 알카노일 치환체는 α -질소와 결합되며, 그리고 최소한 하나의 이소티오시아네이트 작용기는 ϵ -질소와 결합된다.

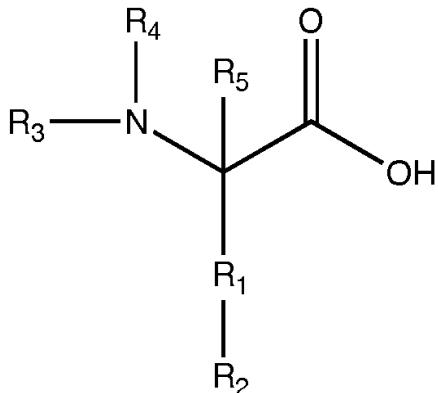
[0032] 본 발명은 다음 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 더 안내하는데: 계면활성제를 습진이 걸린 부위에 제공하고, 이때 계면활성제의 양성자화된 형태(protonated form)는 다음의 화학 구조로 나타낸다:



[0033] [0034] 이때 계면활성제는 비-극성 모이어티 (NP)와 극성 모이어티 (P)를 포함하고, 그리고 최소한 하나의 이소티오시아네이트 작용기 (NCS)는 극성 및/또는 비-극성 모이어티와 결합된다.

[0035]

또다른 구체예에서, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 안내하는데: 계면활성제 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 습진에 걸린 부위에 제공하고, 이때 계면활성제의 양성자화된 형태는 다음의 화학 구조로 나타낸다:



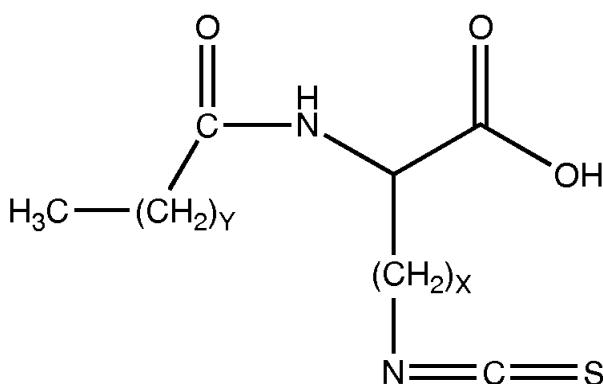
[0036]

[0037]

이때 R_1 은 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하며, 이때 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링키지(linkage); 올리고머에 대한 링키지; 및/또는 폴리머에 대한 링키지일 수 있고; R_2 는 NCS를 포함하고; 그리고 R_3-R_5 는 동일하거나 또는 상이하며 그리고 H; OH; 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하고, 이때 탄소 원자(들)은 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링키지(linkage); 올리고머에 대한 링키지; 및/또는 폴리머에 대한 링키지일 수 있고, R_3-R_5 중 최소한 하나는 대략 8 내지 대략 25개의 탄소원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함함을 조건으로 한다.

[0038]

본 발명은 다음의 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 또한 안내하는데: 계면활성제 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 습진에 걸린 부위에 제공하고, 이때 계면활성제의 양성자화된 형태는 다음의 화학 구조로 나타낸다:



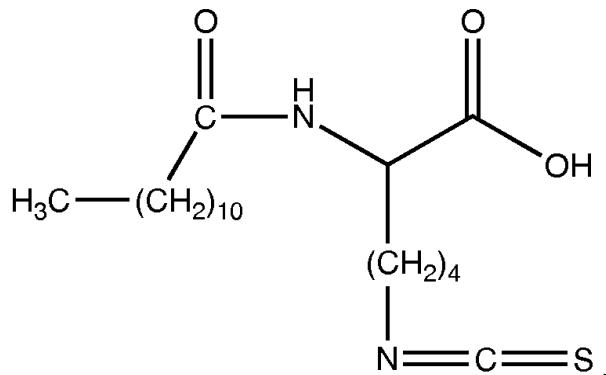
[0039]

[0040]

이때 X는 대략 1 내지 대략 25 범위의 정수를 포함하고, 그리고 Y는 대략 6 내지 대략 25 범위의 정수를 포함한다.

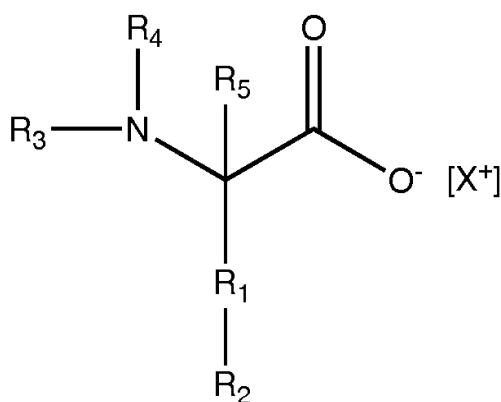
[0041]

바람직한 구체예에서, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 더 안내하는데: 계면활성제 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 습진에 걸린 부위에 제공하는 단계, 이때 계면활성제의 양성자화된 형태는 다음의 화학 구조로 나타낸다:



[0042]

또 다른 구체예에서, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 안내하는데: 계면활성제 또는 이의 제약 상 허용가능한 염을 습진에 걸린 부위에 제공하는 단계, 이때 계면활성제의 양성자화된 형태는 다음의 화학 구조로 나타낸다:



[0044]

이때 R_1 은 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하고, 이때 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링 키지(linkage); 올리고머에 대한 링 키지; 및/또는 폴리머에 대한 링 키지일 수 있고, R_2 는 NCS를 포함하고; 그리고 R_3-R_5 는 동일하거나 또는 상이하며 그리고 H; OH; 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하고, 이때 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링 키지(linkage); 올리고머에 대한 링 키지; 및/또는 폴리머에 대한 링 키지일 수 있고, R_3-R_5 중 최소한 하나는 대략 8 내지 대략 25개의 탄소원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함함을 조건으로 하고, 그리고 X는 카운터 양이온, 가령, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속, s-블록 금속, d-블록 금속, p-블록 금속, NZ_4^+ 을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 이때 Z는 H, R_6 , 및/또는 OR_6 을 포함하고, 이때 R_6 은 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하고, 이때 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링 키지(linkage); 올리고머에 대한 링 키지; 및/또는 폴리머에 대한 링 키지일 수 있다

[0046]

또 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 추가 계면활성제를 제공하는 단계를 더 포함하는 상기에서 공개된 습진 치료 방법을 안내하고, 이때 추가 계면활성제는 비-이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활

성제, 쌍성이온 계면활성제, 이의 조합을 포함하는 최소한 하나의 기에서 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047]

본 발명은 많은 상이한 형태의 구체예로 영향을 받을 수 있지만, 본 개시 내용은 본 발명의 원리를 구체화한 것으로 간주되며, 그리고 본 발명을 설명된 구체예에 한정시키지 않는다는 것을 이해하면 몇 가지 특이적 구체예와 도면으로 나타낸다.

[0048]

본 발명에 따르면, 습진을 치료하는 놀랄만한 효과적인 방법들이 본 명세서에 제공된다. 특히 아토피성 습진, 접촉 습진, 알레르기성 접촉 습진, 지루성 습진, 원형 습진, 신경피부염, 울체 피부염, 및 한포진을 포함하는 다양한 형태의 습진을 치료하는 방법들이 공개된다.

[0049]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 또는 그 이상의 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제를 습진에 걸린 부위에 제공하는 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 안내한다. 바람직하게는, 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제의 지방족 및/또는 방향족 탄소 원자와 결합된 하나 또는 그 이상의 이소티오시아네이트 작용기를 포함한다. 습진에 걸린 부위는 신체 증상의 현시가 나타나는 지역에 근접한 및/또는 인접한 지역을 포함할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 신체 증상은 예를 들어, 몇 가지 말하자면, 불편, 가려움, 타는 듯한 느낌, 홍반, 물집, 상피 괴사, 박리, 탈색, 및/또는 과다착색을 포함한다. 이의 일반적 의미와는 상관없이 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 본 명세서에서 이와 결합된 이소티오시아네이트 작용기를 보유하는 계면활성제로 정의된다는 것을 추가 인지할 것이다. 일반적 의미와는 상관없이 화학적 문맥에서 본 명세서에서 이용된 용어 "결합된(associated)"은 부착된, 공유결합, 극성 공유결합, 이온 결합, 수소 결합, 반 데르 발스 힘, 정전기적 상호작용, 직접 및/또는 간접 연결된, 등으로 본 명세서에서 정의된다.

[0050]

용어 계면활성제는 표면 활성 물질의 축약으로 유도되는데, 본 명세서에서 이들이 존재하는 액체(수성 또는 비-수성)의 계면 성질을 변형시킬 수 있는 분자 및/또는 분자 집단으로 정의된다. 이들 분자들의 계면활성제 성질은 각 계면활성제 분자는 친수성 모이어티와 소수성 (또는 친지방성) 모이어티를 모두 보유하고, 이들 모이어티 각각은 임계 미셀 농도(가령 CMC) 또는 그 이하에서 일반적으로 공기-액체 계면에서 놓축되고, 물질적으로 계면 장력을 감소시킨다는 사실로부터 유래된 양쪽성 성질에 있다. 예를 들면, 포화된 카르복실산은 최대 C8 길이까지 물에 상당히 가용성이며, 따라서 진짜 계면활성제는 아니다. 이들은 이런 분류의 화합물의 효과적인 계면활성제의 도메인인 C9부터 최대 C18 길이까지 물에서 용해성이 적어지게 된다. 카르복실산 (지방산)은 포화이거나 C16 쇠 길이에서부터 시작되는 불포화일 수도 있다.

[0051]

임의의 하나의 특정 이론에 결부되지 않고, 본 명세서에서 개시된 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 신체 면역계를 부스팅함으로써 다수의 습진 형태 치료를 촉진한다. 본 명세서에서 개시된 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 신체 안에서 염증 반응을 조절하고, 뿐만 아니라 발암물질 및/또는 활성화된 발암물질을 해독하는 것으로 생각되는 상 II 효소(가령, HAD(P)H 퀴닌 산화환원효소)의 상승을 촉진시키는 것으로 또한 생각된다.

[0052]

본 발명에 따르면, 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 하나 또는 그 이상의 계면활성제이 피부에 남게 되고, 피부로부터 즉각적으로 및/또는 영구히 씻어내지 않는 국소적으로 남게되는 제품으로 이용될 수 있다. 대안으로, 본 발명의 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 바르고-씻어내는 방식으로 이용될 수 있다. 어느 경우든 간에, 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 일반적으로 인간 피부에 순하다(가령, 비-자극 또는 저-자극). 특히, 아미노산으로부터 유도된 음이온성 N-알카노일 계면활성제는 특히 바람직한데, 완벽하게 예측 가능한 것은 아니지만, 순한 경향을 가진다. 본 발명에서 설명된 제법은 최소한 하나는 N-알카노일 기능기로 전환되며, 그리고 최소한 하나는 이소티오시아네이트 기능기로 전환되는 최소한 2개의 아민 기능기를 가진 아미노산의 이용을 포함하지만 이에 한정되지 않다. 아미노산은 α -아미노산 리신, 오르니틴, 2,4-디아미노부타논산, 2,3-디아미노프로리온산, 2,7-디아미노옥타논산, 그리고 2,8-디아미노옥타논산을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 추가적으로, α -아미노산이외의 아미노산, 이를 테면 β -아미노산, 등등이 이용될 수 있다. 아미노산 유도된 계면활성제는 순한 성질로 인하여 바람직하지만, 다수의 기타 계면활성제중 임의의 것도 본 발명에 따른 용도에 고려될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0053]

이소티오시아네이트 기능성 계면활성제 및/또는 이들의 전구물질의 제법은 아민 기능기가 이소티오시아네이트 기능기로 전환되는 것을 포함하나 이에 한정되지 않는 것과 관련될 수 있다. 아민 기능기가 이소티오시아네이트 기능기로 전환되는 방법은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: (1) 중간생성물 디티오카르바메이트를 생산하기 위하여 이황화탄소와 반응, 이어서 에틸클로로포르메이트 또는 이의 기능성 등가체 이를 테면 비스(트리

클로로메틸)카르보네이트, 트리클로로메틸 클로로포르메이트, 또는 포스젠과의 반응; (2) 티오포스겐과 반응; (3) 1,1'-티오카르보닐디이미디졸과 반응; (4) 페닐티오클로로포르메이트와 반응; (5) 중간생성물 티오우레아를 준비하기 위하여 암모니움 또는 알칼리 금속 티오시아네이트와 반응에 이어, 가열을 통하여 이소티오시아네이트로 쪼갬; 그리고 (6) 이소티오사아나토 아실 할로겐화물 $[SCN-(CH_2)_n-CO-Cl]$ 과 반응. 생성된 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 제법에 따라, 순수 물질 또는 다른 계면활성제와의 혼합물로 단리될 수 있다. 생성된 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 제법에 따라 비이온 형태, 음이온 형태, 양이온 형태, 쌍성이온 (양쪽 성) 형태로 단리되고 직접적으로 이용되거나, 및/또는 염기 이를 테면 수산화나트륨 또는 트리에탄올 아민과 복합된 중성 계면활성제-전구물질 형태로 단리되고 직접 이용될 수 있는데, 만일 중성 계면활성제-전구물질 형태가 양성자를 얻은 카르복실산 기를 보유하는 경우 염기와의 반응 (탈양성자화)은 중성 계면활성제-전구물질 형태를 음이온 계면활성제로 전환시키며, 또는 산과 복합된 중성 계면활성제-전구물질 형태의 경우, 만일 중성 계면활성제-전구물질 형태가 아민 기능기를 보유한다면, 산과의 반응 (양성자를 얻음)은 중성 계면활성제-전구물질 형태를 양이온성 계면활성제로 전환시킨다.

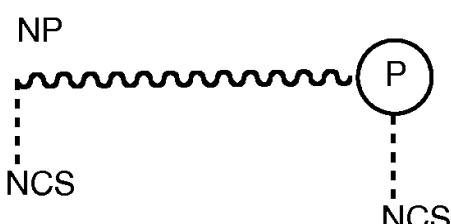
[0054] 본 발명에 따르면, 적용 방법은 분무, 적하(dripping), 두드림(dabbing), 문지름(rubbing), 덮기(blotting), 적시기(dipping), 그리고 이의 임의의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0055] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 일정 기간 이후 습진에 걸린 부위로 부터 제거된다. 이러한 기간은 초(가령, 1 초, 2 초, 5 초, 10 초, 15 초, 20 초, 30 초, 45 초, 및 60 초), 분 (가령, 1 분, 2 분, 5 분, 10 분, 15 분, 20 분, 30 분, 45 분, 및 60 분), 시간 (가령, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 5 시간, 8 시간, 10 시간, 15 시간, 24 시간, 36 시간, 48 시간, 및 60 시간), 일 (가령, 1 일, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 14 일, 21 일, 30 일), 기타 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 제거 단계는 행굼, 닦아냄 및/또는 뽑아내기-기타 몇몇 가지를 통하여 바람직하게 일어난다는 것을 이해할 것이다.

[0056] 대상 및/또는 습진의 중증도에 따라, 다중 적용이 필요할 수 있다. 이와 같이, 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제의 적용 단계 및/또는 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제의 제거 단계는 한번 또는 다중 횟수로 반복될 수 있다.

[0057] 본 발명은 리신 유도체를 습진에 걸린 부위에 제공하는 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 도한 안내하는데, 이 때 리신 유도체는 α -질소와 ε -질소를 포함한다. 바람직하게는, 최소한 대략 8개 탄소 원자를 포함하는 알킬 치환체는 α -질소와 결합된다. 바람직하게는, 최소한 하나의 이소티오시아네이트 기능기는 ε -질소와 결합된다.

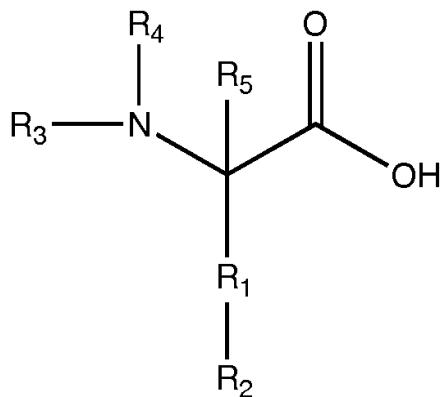
[0058] 본 발명은 계면활성제를 습진이 걸린 부위에 제공하는 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 더 안내하는데, 이 때 계면활성제는 다음의 화학 구조로 나타낸다:



[0059]

[0060] 이 때 계면활성제는 비-극성 모이어티 (NP)와 극성 모이어티 (P)를 포함하고, 최소한 하나의 이소티오시아네이트 작용기 (NCS)는 극성 및/또는 비-극성 모이어티와 결합된다.

[0061] 본 발명은 다음 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 더 안내하는데: 계면활성제 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 습진에 걸린 부위에 제공하며, 이 때 계면활성제의 양성자화된 형태는 다음의 화학 구조로 나타낸다:

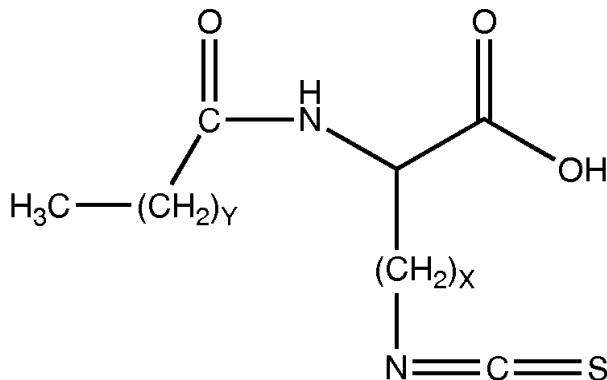


[0062]

이때 R_1 은 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하며, 이때 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링 키지(linkage); 올리고머에 대한 링 키지; 및/또는 폴리머에 대한 링 키지일 수 있고; R_2 는 NCS를 포함하고; 그리고 R_3 - R_5 는 동일하거나 또는 상이하며 그리고 H; OH; 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하고, 이때 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링 키지(linkage); 올리고머에 대한 링 키지; 및/또는 폴리머에 대한 링 키지일 수 있고, R_3 - R_5 중 최소한 하나는 대략 8 내지 대략 25개의 탄소원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤�테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함함을 조건으로 한다.

[0064]

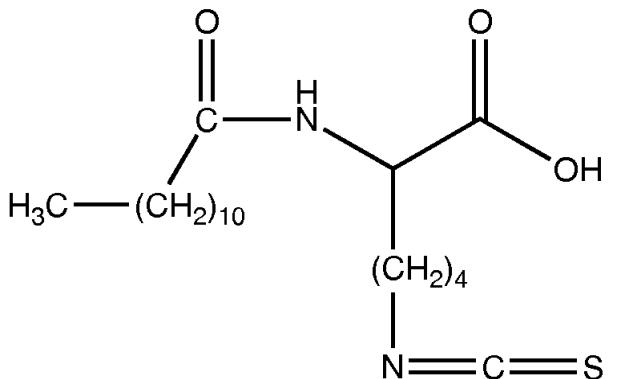
이 구체예에서, 계면활성제는 바람직하게는 다음의 화학 구조로 나타낸다:



[0065]

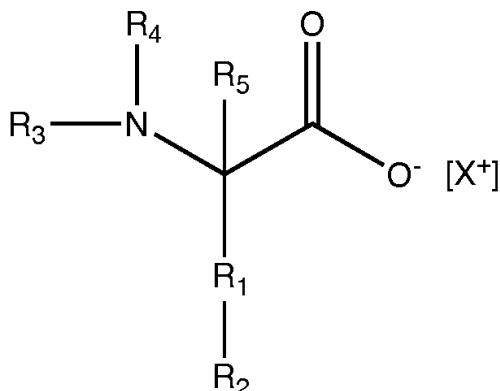
이때 X는 대략 1 내지 대략 25 범위의 정수를 포함하고, 그리고 Y는 대략 6 내지 대략 25 범위의 정수를 포함한다.

[0067] 좀더 바람직하게는 계면활성제는 다음의 화학 구조로 나타낸다:



[0068]

[0069] 또다른 구체예에서, 본 발명은 다음 단계를 포함하는 습진 치료 방법을 더 안내하는데: 계면활성제 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 습진에 걸린 부위에 제공하고, 이때 계면활성제의 양성자화된 형태는 다음의 구조로 나타낸다:



[0070]

[0071] 이때 R_1 은 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하고, 이때 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링키지(linkage); 올리고머에 대한 링키지; 및/또는 폴리머에 대한 링키지일 수 있고, R_2 는 NCS를 포함하고; 그리고 $\text{R}_3\text{--R}_5$ 는 동일하거나 또는 상이하며 그리고 H; OH; 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하고, 이때 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링키지(linkage); 올리고머에 대한 링키지; 및/또는 폴리머에 대한 링키지일 수 있고, $\text{R}_3\text{--R}_5$ 중 최소한 하나는 대략 8 내지 대략 25개의 탄소원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함함을 조건으로 하고, 그리고 X는 카운터 양이온, 가령, 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 전이 금속, s-블록 금속, d-블록 금속, p-블록 금속, NZ_4^+ 을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 이때 Z는 H, R_6 , 및/또는 OR_6 을 포함하고, 이때 R_6 은 대략 1 내지 대략 25개의 탄소 원자(들)을 포함하는 알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 알콕시, 알카노일, 아로일, 알케닐, 알키닐 및/또는 시아노 기를 포함하고, 이때 탄소 원자(들)은 할로겐, N, O, 및/또는 S 함유 모이어티, 및/또는 알코올, 에스테르, 암모늄 염, 포스포니움 염 및 이의 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 작용기 또는 이의 일부에 대한 연결기; 이합체에 대한 링키지(linkage); 올리고머에 대한 링키지; 및/또는 폴리머에 대한 링키지일 수 있다

[0072]

본 발명에 따르면, 이소티오시아네이트 기능성 계면활성제는 하나 또는 그 이상의 추가 계면활성제와 또한 결

합될 수 있는데, 이때 추가 계면활성제는 비-이온성 계면활성제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 쌍성이온 계면활성제, 이의 조합을 포함하는 최소한 하나의 기에서 선택된다.

[0073] 바람직한 음이온성 계면활성제의 비-제한적 예로는 타우레이트; 이소티오네이트; 알킬 및 알킬 에테르 술페이트; 숙시나메이트; 알킬 술포네이트, 알킬아릴 술포네이트; 올레핀 술포네이트; 알콕시 알칸 술포네이트; 천연 식물 또는 동물 원천 또는 합성에 의해 준비된 것으로부터 유도된 지방산의 나트륨 및 칼륨염; 알킬화된 그리고 아실화된 아미노산 및 웨티드의 나트륨, 칼륨, 암모니움, 및 알킬화된 암모늄 염; 알킬화된 술포아세테이트; 알킬화된 술포숙시네이트; 아실글리세리드 술포네이트, 알콕시에테르 술포네이트; 인산 에스테르; 인지질; 이의 조합을 포함한다. 이용에 고려되는 특이적 음이온성 계면활성제는 암모니움 코코일 이소티오네이트, 코코일 이소티오네이트 나트륨, 라우릴 이소티오네이트 나트륨, 스테아로일 이소티오네이트 나트륨, 라우로일 사르코시네이트 나트륨, 코코일 사르코시네이트 나트륨, 라우릴 사르코시네이트 나트륨, 라우레스 술포숙시네이트 이나트륨, 라우릴 술포아세테이트 나트륨, 코코일 글루타메이트 나트륨, TEA-코코일 글루타메이트, TEA 코코일 알라니네이트, 코코일 타우레이트 나트륨, 세틸 포스페이트 칼륨을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0074] 바람직한 양이온 계면활성제의 비-제한적 예로는 알킬화된 4가 암모늄 염 R₄NX; 알킬화된 아미노-아미드 (RCONH-(CH₂)_n)NR₃X; 알킬이미다졸린; 알콕실화된 아민; 이의 조합을 포함한다. 이용에 고려되는 음이온성 계면활성제의 특정 예는 세틸 암모니움 염화물, 세틸 암모니움 브롬화물, 라우릴 암모니움 염화물, 라우릴 암모니움 브롬화물, 스테아릴 암모니움 염화물, 스테아릴 암모니움 브롬화물, 세틸 디메틸 암모니움 염화물, 세틸 디메틸 암모니움 브롬화물, 라우릴 디메틸 암모니움 염화물, 라우릴 디메틸 암모니움 브롬화물, 스테아릴 디메틸 암모니움 염화물, 스테아릴 디메틸 암모니움 브롬화물, 세틸 트리메틸 암모니움 염화물, 세틸 트리메틸 암모니움 브롬화물, 라우릴 트리메틸 암모니움 염화물, 라우릴 트리메틸 암모니움 브롬화물, 스테아릴 트리메틸 암모니움 염화물, 스테아릴 트리메틸 암모니움 브롬화물, 라우릴 디메틸 암모니움 염화물, 디라우릴 암모니움 염화물, 디라우릴 암모니움 브롬화물, 디라우릴 암모니움 염화물, 디스테아릴 암모니움 염화물, 디스테아릴 암모니움 브롬화물, 디세틸 메틸 암모니움 염화물, 디세틸 메틸 암모니움 브롬화물, 디라우릴 메틸 암모니움 염화물, 디스테아릴 메틸 암모니움 염화물, 디스테아릴 메틸 암모니움 브롬화물, 디렐로 디메틸 암모니움 염화물, 디렐로 디메틸 암모니움 브롬화물, 디렐로 디메틸 암모니움 설페이트, 디(수소화합된 텔로) 디메틸 암모니움 염화물, 디(수소화합된 텔로) 디메틸 암모니움 아세테이트, 디렐로 디프로필 암모니움 포스페이트, 디렐로 디메틸 암모니움 니트레이트, 디(코코넛알킬) 디메틸 암모니움 염화물, 디(코코넛알킬) 디메틸 암모니움 브롬화물, 텔로 암모니움 염화물, 코코넛 암모니움 염화물, 스테아아미도프로필 PG-이모니움 염화물 포스페이트, 스테아아미도프로필 에틸디모니움 에토설페이트, 스테아르아미도프로필디메틸 (미리스틸 아세테이트) 암모니움 염화물, 스테아아미도프로필 디메틸 세트아릴 암모니움 토실레이트, 스테아아미도프로필 디메틸 암모니움 염화물, 스테아아미도프로필 디메틸 암모니움 락테이트, 디렐로일 옥시에틸 디메틸 암모니움 염화물, 베헨아미도프로필 PG 디모니움 염화물, 디라우릴 디메틸 암모니움 염화물, 디스테아릴 디메틸 암모니움 염화물, 디미리스틸 디메틸 암모니움 염화물, 디팔미틸 디메틸 암모니움 염화물, 디스테아릴 디메틸 암모니움 염화물, 스테아르아미도프로필 PG-디모니움 염화물 포스페이트, 스테아아미도프로필 에틸디암모니움 에토설페이트, 스테아아미도프로필 디메틸 (미리스틸 아세테이트) 암모니움 염화물, 스테아르아미도프로필 디메일 세타릴 암모니움 토실레이트, 스테아르아미도 프로필 디메틸 암모니움 염화물, 스테아아미도프로필 디메틸 암모니움 락테이트를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0075] 바람직한 비-이온성 계면활성제의 비-제한적 실시예는 알코올, 알카놀아미드, 아민 옥시드, 에스테르 (글리세리드, 에톡실화된 글리세리드, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 탄수화물 에스테르, 에톡실화된 카르복실산, 인산 트리에스테르 포함), 에테르 (에톡실화된 알코올, 알킬 글루코시드, 에톡실화된 폴리프로필렌 옥시드 에테르, 알킬화된 폴리에틸렌 옥시드, 알킬화된 폴리프로필렌 옥시드, 알킬화된 PEG/PPO 코폴리머 포함), 실리콘 코폴리올을 포함한다. 이용에 고려되는 비-이온성 계면활성제의 특정 예는 세트아릴 알코올, 세테아레스 (논옥시놀)-20, 논옥시놀-9, C12-15 파레스-9, POE(4) 라우릴 에테르, 코카미드 DEA, 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, 소르비탄 스테아레이트, PEG-8 라우레이트, 폴리글리세릴-10 트리라우레이트, 라우릴 글루코시드, 옥틸페녹시- 폴리에톡시에탄올, PEG-4 라우레이트, 폴리글리세릴 디이소스테아레이트, 폴리소르베이트-60, PEG-200 이소스테아릴 팔미테이트, 소르비탄 모노올레이트, 폴리소르베이트-80을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0076] 바람직한 쌍성이온 또는 양쪽성 계면활성제의 비-제한적 실시예는 베타인; 술타인; 히드록시술타인, 아미도 베타인, 아미도술포 베타인; 이의 조합을 포함한다. 이용에 고려되는 특정 양쪽성 계면활성제의 예로는 코코아미도프로필 술타인, 코코아미도프로필 히드록실 술타인, 코코아미도프로필베타인, 코코 디메틸 카르복시메틸 베타

인, 라우릴 디메틸 카르복시메틸 베타인, 라우릴 디메틸 알파카르복시에틸 베타인, 세틸 디메틸 카르복시메틸 베타인, 세틸 디메틸 베타인, 라우릴 (2-비스드록시) 카르복시메틸 베타인, 스테아릴 비스-(2-히드록시에틸) 카르복시메틸 베타인, 올레일 디메틸 감마-카르복시프로필 베타인, 라우릴 비스-(2-히드록시프로필)알파 카르복시메틸 베타인, 코코 디메틸 솔포프로필 베타인, 스테아릴 디메틸 솔포프로필 베타인, 라우릴 디메틸 솔포에틸 베타인, 라우릴 비스(2-히드록시에틸) 솔포프로필 베타인, 올레일 베타인, 코카미도프로필 베타인을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0077] 본 발명은 다음의 실시예들에 의해 더 설명된다.

[0078] 실시예 1

[0079] $\text{Na}-\text{N}\varepsilon-\text{비스}-\text{라우릴}-\text{L}-\text{리신}$ 과 $\text{Na}-\text{라우릴}-\text{N}\varepsilon-\text{이소티오사아나토}-\text{L}-\text{리신}$ 혼합물의 제조

[0080] 오버헤드 기계적 스테인레스 강 패들 교반기가 갖추어진 1 L 비아커에 100 mL 1 M NaOH (0.100 mol)를 채웠다. 교반을 개시하였고, 비아커는 염/얼음조를 이용하여 - 5°C에서 -10°C로 냉각시켰다. 그 다음, 23.4 g (0.100 mol)의 $\text{N}\varepsilon$ -벤질리덴- L -리신 (Bezas, B and Zervas, L., JACS, 83, 1961, 719-722의 방법에 의해 준비된)을 첨가하였다. 용액을 차갑게 유지시키면서, 그 다음 바로, 140 mL (0.140 mol)의 사전냉각된(염/얼음조에서) 1 M NaOH 및 26.1 mL의 라우릴 염화물을 6분에 걸쳐 2개의 동일한 비율로 추가하였다. 혼합물은 - 5°C에서 -10°C에서 10분 더 교반되었고, 그 다음 얼음조를 제거하고, 반응 혼합물은 실온이 되도록 두면서 추가 1시간 동안 교반되도록 하였다. 그 다음, 반응 혼합물은 염/얼음 조를 이용하여 냉각되었고, 그 다음 충분히 농축된 HCl을 첨가하여 pH를 7.5-7.8로 조정하였다. pH 7.8-7.8과 냉각 및 교반을 지속하면서, 4.6 mL (화학양론의 60%, 0.068 mol)의 티오포스겐을 1시간에 걸쳐 첨가 칼대기를 통하여 점적시켰다. 이 시기 동안 충분한 1 M NaOH를 추가하여 pH 범위를 7.5-7.8에 유지시켰다. 티오포스겐 첨가가 완료된 후, 추가 1 M NaOH는 pH가 7.5-7.8 범위에서 안정화될 때까지 필요할 때 추가되었다. 그 다음, 충분한 30% NaOH를 추가하여 pH는 대략 8.5로 조정되었다. 그 다음, 12 mL (0.051 mol)의 라우릴 염화물을 신속하게 추가하고, 이어서 충분한 1 M NaOH를 추가하여, pH는 8.00 ~ 8.50 범위로 유지시켰다. 그 다음, 충분한 농축된 HCl을 첨가하여 pH는 1.5로 조정되었다. 반응 혼합물은 진공 여과를 통하여 여과되었고, 침전물은 희석 HCl (pH = 2)로 세척되었다. 흰색의 수분이 있는 고체 산물은 60 °C로 가열되는 동안 진공에서 건조되었다. 45.19 g의 백색 고체 산물, 주로 $\text{Na}-\text{라우릴}-\text{N}\varepsilon-\text{이소티오사아나토}-\text{L}-\text{리신}$ 및 $\text{Na}\varepsilon-\text{비스}-\text{라우릴}-\text{L}-\text{리신}$ 의 혼합물(LC-MS 분석을 통하여 결정됨)이 회수되었다. 이 혼합물 안에 두 화합물 모두 수성 NaOH와의 반응을 통하여 음이온성(카르복실레이트) 계면활성제로 동시에 전환되어, 맑은 수성 용액의 계면활성제를 얻을 수 있다.

[0081] 실시예 II

[0082] 순수한 $\text{Na}-\text{라우릴}-\text{N}\varepsilon-\text{이소티오사아나토}-\text{L}-\text{리신}$ 의 제조

[0083] 단계 1: $\text{Na}-\text{라우릴}-\text{N}\varepsilon-\text{카르보벤조옥시}-\text{L}-\text{리신}$ 의 제조

[0084] Atomole Scientific Company, LTD로부터 구입한 60.0 g의 $\text{N}\varepsilon-\text{cbz}-\text{L}-\text{리신}$ (cbz는 카르보벤조옥시)를 1200 mL의 RO 물과 함께 3L 비아커에 첨가하고, 혼합물을 교반시켰다. 그 다음, 39 mL의 30% 수성 NaOH를 첨가하면, $\text{N}\varepsilon-\text{cbz}-\text{L}-\text{리신}$ 이 분해되었다. 생성된 용액을 얼음조에서 냉각시키고, 52.5 mL의 라우릴 염화물을 추가하였다. 얼음조는 30분 후에 제거하였고, 추가 6시간 동안 교반을 지속하였고, 이때 18 mL의 농축된 염산이 추가되었다. 그 다음 반응 혼합물은 진공 여과를 통하여 여과되었고, 1 M 수성 HCl로 백색 고형 산물을 세척하고, 그리고 고형 산물은 대략 85°C로 가열하는 동안 진공 건조되었다. 96.5 g의 건조한 백색 고형 산물이 획득되었다. 이 산물은 메탄올에 용해시키고, 임의의 불용성 침전물을 걸러내고, 진공에서 메탄올을 제거하여 백색 고형 산물을 회수함으로써 추가 정제된다(mp 99.5 ~ 103.0 °C)

[0085] 단계 2: $\text{Na}-\text{라우릴}-\text{N}\varepsilon-\text{암모니움 염화물}-\text{L}-\text{리신}$ 의 제조

[0086] 10.0 g의 $\text{Na}-\text{라우릴}-\text{N}\varepsilon-\text{카르보벤조옥시}-\text{L}-\text{리신}$ 는 자석 교반 막대가 구비된 1L Erlenmeyer 플라스크에 무게를 달아 넣었다. 150 mL의 농축된 염산이 첨가되었고, 용액은 오일조 안에서 교반되고, 104°C로 가열된 후, 오일조 안에서 다시 실온으로 냉각되었다. 그 다음 용액을 약 4시간 동안 9°C로 냉각시키고, 이 시간 동안 다양한 백색 침전이 형성되었다. 반응 혼합물은 진공에서 여과되었고, 소량의 냉각 1 M HCl로 세척되었다. 백색 고형 반응 산물은 78°C로 가열되는 동안 진공에서 건조되어, 7.89 g의 백색 고형 산물 (mp 191 ~ 193°C)을 얻었다.

[0087] 단계 3: $\text{Na}-\text{라우릴}-\text{N}\varepsilon-\text{이소티오사아나토}-\text{L}-\text{리신}$ 의 제조

[0088] 0.46 mL의 티오포스겐은 자석 교반 막대가 구비된 125 mL Erlenmeyer 플라스크 안 30 mL의 디클로로메탄에 추가

하였다. 이 용액에 15분에 걸쳐 2.00 g $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-암모니움}$ 염화물-L-리신, 10 mL RO 물, 그리고 2.7 mL 20% 수성 NaOH를 포함하는 용액을 점적하였다. 교반은 추가 30분 동안 지속되었고, 그 다음 pHdriion 페이퍼로 테스트하였을 때 pH가 1로 낮아지도록 농축된 염산을 충분히 첨가하였다. 반응 용액을 별도 깔대기로 이동하고, 바닥의 탁한 디클로로메탄 층은 분리해내고, 무수 설페이트 마그네슘으로 건조시키고, 중력 여과시켰다. 이 여과물에 50 mL의 헥산을 추가하였다. 그 다음 이 용액은 트랩-대-트랩(trap-to-trap) 중류를 통하여 용매 34mL 제거를 통하여 농축되며, -19°C 냉동기에 넣어두었다. 몇 시간 후 백색 침전물이 형성되는데, 이는 진공 여과를 통하여 분리되며, 2 시간 동안 진공에서 건조되었다. 1.130 g의 약한 회백색 백색 고형 분말 산물이 수득되었다 [mp 37.0 - 39.0 $^{\circ}\text{C}$; IR (cm^{-1}), 3301 sb, 2923s, 2852s, 2184m, 2099s, 1721s, 1650s, 1531s, 1456m, 1416w, 1347m, 1216m, 1136w]. 분석 (Midwest Microlab, LLC): 계산치: C, 61.58%; H 9.25%; N, 7.56%; O, 12.95%; S, 8.65%. 실제: C, 61.64%; H, 9.21%; N, 7.58%; O, 13.01%; S, 8.55%.

[0089] 단계 4: 동결건조를 통한 $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리시네이트}$ 나트륨의 분리.

[0090] 50 mL 단일 목 밀둥근 플라스크 안에서 0.147 g의 $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리신}$ 은 2 g의 RO 물과 0.39 mL의 1.00 M NaOH와 복합되고, 교반되어, 맑은 옅은 호박색 용액이 수득되었다. 그 다음 플라스크를 드라이아이스/아세톤 조에 담고 회전시켜 플라스크의 벽에 고체 피복이 생성되도록 하고 이때 플라스크는 진공으로 만들고(0.10 mm Hg) 열음조로부터 빼낸다. 1시간 진공화(evacuation)로 건조한 백색 고형 분말의 물 가용성 계면활성제 $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리시네이트}$ 나트륨이 만들어졌다. [mp 47 - 55 $^{\circ}\text{C}$ 맑은 무색 점성 액체의 작은 방울; IR (미네랄 오일 멀(mull), cm^{-1}), 3300m 아미드 N-H str; 2188s, 2107s N=C str; 1627s, 아미드 C=O str; 1593s 카르복실레이트 C=O str]

[0091] 실시예 III

[0092] 습진 치료용 2-파트 제제 준비

[0093] 피부에 국소 적용 2-파트 제제는 다음과 같이 제조되었다:

[0094] 파트 I: Dow Corning DC344 유체(옥타메틸-시클로테트라실옥산 및 데카메틸-시클로펜타실옥산의 혼합물) 안에 25중량 % $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리신}$ 혼합물을 사발 공이에서 준비하여, 5 mL 플라스틱 1회용 주사기에 로딩되는 반죽을 만들었다. 주사기 바늘은 이용되지 않았다. 다만, 주사기의 분배 단부는 손바닥에 주사기 바늘없이 분배하는 경우를 제외하고 뚜껑을 씌워두었다.

[0095] 파트 II: 파트 II는 추가 트리에탄올 아민 (TEA)이 추가되는 Cetaphil 모이스춰라이징 로션으로 구성되는데, 추가 트리에탄올 아민의 농도는 로션 g 당 0.006 g 트리에탄올 아민이며, Cetaphil 로션의 pH는 7.74에서 8.77로 상승되었다.

[0096] 피부에 제제의 제공을 위한 바람직한 지침: 주사기로부터 0.2 mL의 $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리신}$ /DC344 혼합물을 손바닥에 분배한다(대략 0.13 g의 혼합물). 그 다음, Cetaphil/TEA 로션 2회 최대 분출(full squirts)을 $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리신}$ /DC344 혼합물 위에 분배한다(대략 2.8 g의 로션). 그 다음, 또다른 손의 집게 손가락을 이용하여, 성분들을 대략 30 초 동안 충분히 혼합하고, 이때 물 불용성 $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리신}$ 계면활성제-전구물질은 탈양성자화되어 물-가용성 음이온성 (카르복실레이트) 계면활성제를 얻고, 균일한 부드러운 백색 로션이 얻어진다(pH로 7.4로 감소된다). 그 다음 이 혼합물을 아픈 부위에 임의의 모이스춰라이딩 로션을 바를 때처럼 부드럽게 문지르면서 제공된다. 습진 증상이 가라앉을 때까지 매일 2 내지 3회 치료를 권장한다.

[0097] 실시예 IV

[0098] 습진 치료용 1-파트 제제의 준비

[0099] 피부에 국소 적용 1-파트 제제는 다음과 같이 제조되었다:

[0100] 우선, 실시예 II의 단계 3에서 제공된 물질의 나트륨 염인, 0.00025% (wt.; 5.0 micromolar)의 $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오시아네이트-L-리시네이트}$ 나트륨은 2, 6, 10, 15, 19, 23-헥사메틸테트라코산(Sigma-Aldrich에서 시판되는 것 이용가능)과 함께 100% 획득되는데 충분한 양으로 2% 라우릴 PEG-10 메틸 에테르 디메티콘(Clear Chemical Corporation, Holland, Michigan에서 시판되는 것 이용가능)과 혼합되었다. $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오시아네이트-L-리시네이트}$ 나트륨의 농도는 대략 0.000001% 내지 대략 50% 범위임을 인지할 것이다. 추가 농도의 비-제한적 실시예는 0.0005%, 0.005%, 0.005%, 0.005%, 0.05%, 0.5%, 5% - 이밖에도 몇몇을 포함한다. 라우릴 PEG-10 메

틸 에테르 디메티콘의 농도는 대략 0.00001% 내지 대략 50% 범위임을 인지할 것이다.

[0101] 피부에 1-파트 제제의 제공을 위한 바람직한 지침: 0.1-1.0 mL의 1-파트 제제를 습진에 걸린 부위에 투여하기 위하여 용기로부터 손바닥으로 분배하고 및/또는 임의의 모이스춰라이딩 로션을 바를 때처럼 부드럽게 문지르면서 습진에 걸린 부위에 직접 제공된다. 습진 증상이 가라앉을 때까지 매일 1 내지 4회 치료를 권장한다.

[0102] 실시예 V

[0103] 습진 치료용 1-파트 제제의 준비

[0104] 피부에 국소 적용 1-파트 오일-기반 제제는 다음과 같이 제조되었다:

[0105] 동결건조된 $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리시네이트}$ 나트륨(0.15 g)은 정제된 호호바 오일 29.85 g에 용해되고, 그 동안 교반 및 50°C로 가열되어, $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리시네이트}$ 나트륨 0.50 질량%인 맑은 무색 용액을 얻는다. 그 다음, 0.10 g의 이 용액은 69.90 g의 정제된 호호바 오일, 20.0 g의 무거운 광유, 그리고 10.0 g의 스쿠알렌과 복합되어 $\text{Na-라우릴-N}\varepsilon\text{-이소티오사아나토-L-리시네이트}$ 나트륨이 0.00050 질량%인 오일-기반 제제를 얻었다. 이 오일은 설명을 위해 제공된 것이며, 본 발명을 어떠한 방식으로든 이에 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 이와 같이, 오일은 액체, 고체, 또는 겔일 수 있고, 합성 또는 천연 기원일 수 있는데, 밀납, 에스테르, 지질, 지방, 글리세리드, 사이클 실리콘, 선형 실리콘, 가교연결된 실리콘, 알킬실리콘, 실리콘 코폴리올, 알킬화된 실리콘 코폴리올, 및/또는 탄화수소, 및/또는 이들 모두의 에톡실화된 상태를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0106] 전술한 설명은 단지 본 발명을 설명하기 위함이며, 이에 제한되지 않으며, 당업자는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 임의의 변형을 할 수 있기 때문에, 첨부된 청구범위에만 한정된다.