



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월18일

(11) 등록번호 10-1769637

(24) 등록일자 2017년08월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/5575* (2006.01) *A61K 31/16* (2006.01)  
*A61K 8/04* (2006.01) *A61K 8/34* (2006.01)  
*A61K 8/41* (2006.01) *A61K 8/42* (2006.01)  
*A61K 8/81* (2006.01) *A61Q 7/00* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-7014662  
(22) 출원일자(국제) 2010년11월05일  
심사청구일자 2015년11월03일  
(85) 번역문제출일자 2012년06월07일  
(65) 공개번호 10-2012-0099454  
(43) 공개일자 2012년09월10일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/055712  
(87) 국제공개번호 WO 2011/057129  
국제공개일자 2011년05월12일  
(30) 우선권주장  
61/259,368 2009년11월09일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20080070988 A1\*  
KR1020080078795 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
알러간, 인코포레이티드  
미합중국92612  
캘리포니아앨마인두폰트드라이브2525  
(72) 발명자  
트로그덴, 존 티.  
미합중국 캘리포니아주 92861, 빌라 파크, 세로  
빌라 드라이브 18671  
살라메, 아드난  
미합중국 캘리포니아주 92614, 엘마인, 페어사이드 23  
푸자라, 체탄 피.  
미합중국 캘리포니아주 92620, 엘마인, 월러 6  
(74) 대리인  
최경준

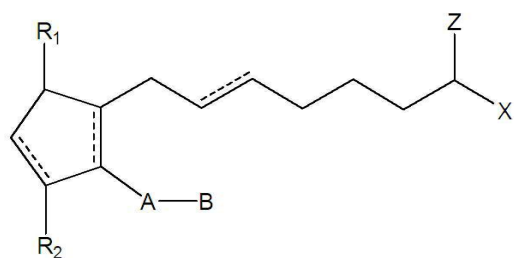
전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 모발 성장을 촉진하기 위한 조성물 및 방법

### (57) 요약

모발의 성장을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 개시되며 여기서 상기 조성물은 화학식 (I)



로 표현되는 시클로펜탄 헵탄산, 2-시클로알킬 또는 아릴알킬 화합물 및 피부투과 촉진제(penetration enhancer)를 포함하며, 여기서 점선 결합은 시스(cis) 또는 트랜스(trans) 배열로 되어 있을 수 있는 이중 결합의 존재 또는 부재를 표시하며, A, B, Z, X, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 본 명세서에 명시된 바와 같다. 그러한 조성물은 사람 또는 사람을 제외한(non-human) 동물의 모발 성장을 촉진하는데 사용된다.

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음을 포함하는, 국소 도포에 의해 모발을 성장시키기 위한 조성물:

적어도 하나의 피부투과 촉진제;

0.01% 내지 5% w/w 비마토프로스트; 및

방부제로서 벤질 알코올;

여기서 상기 조성물은 피부에 국소 투여를 위해 제형화되고,

여기서 상기 피부투과 촉진제는 에탄올, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 글리세롤 모노올레이트 및 올레산으로 이루어진 군에서 선택된 2종 이상의 화합물임.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물은 1% w/w 비마토프로스트를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 젤, 연고, 폼(foam), 필름, 도포제(liniment), 크림, 샴푸, 로션, 페이스트, 젤리, 스프레이 및 에어로졸로 이루어진 군에서 선택된 하나의 형태인 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 피부에 도포하기 위한 도포기(applicator)를 갖는 키트에 포장되는 것인 조성물.

#### 청구항 5

모발 성장을 촉진하기 위한 방법에 유용한 적어도 하나의 피부투과 촉진제, 0.01% 내지 5% w/w 비마토프로스트, 및 방부제로서 벤질 알코올을 포함하는 조성물에 있어서,

여기서 상기 모발 성장을 촉진하기 위한 방법은 상기 조성물을 국소적으로 투여하는 단계를 포함하고,

여기서 상기 조성물은 피부에 국소 투여를 위해 제형화되고,

여기서 상기 피부투과 촉진제는 에탄올, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 글리세롤 모노올레이트 및 올레산으로 이루어진 군에서 선택된 2종 이상의 화합물인 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 비마토프로스트를 0.03% w/w 내지 5% w/w의 농도로 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 7

제5항에 있어서, 상기 조성물은 적어도 하루에 한 번 두피에 도포되는 것인 조성물.

#### 청구항 8

제5항에 있어서, 상기 조성물은 다음으로 이루어진 군에서 선택된 병태 중 하나의 치료를 위해 적어도 하루에 한 번 두피에 도포되는 것인 조성물: 원형 탈모증, 휴지기 탈모(telogen effluvium), 성장기 탈모(anagen effluvium), 흉터성 탈모증(cicatricial alopecia) 상흔성 탈모증(scarring alopecia); 모간 이상(hair shaft abnormalities), 결절성 열모증(trichorrhexis nodosa), 성장기 모발탈락 증후군(loose anagen syndrome), 발모벽(trichotillomania), 견인성 탈모증(traction alopecia); 감염성 모발 장애, 두부 백선(tinea capitis), 지루성 피부염(seborrheic dermatitis), 두피의 모낭염(folliculitis) 및 안드로젠성 탈모(androgenetic alopecia).

#### 청구항 9

제5항에 있어서, 조성물은 약물치료, 호르몬 불균형, 두피의 진균 감염, 항응고제(anti-coagulant), 통풍(gout) 의약, 우울증, 고혈압 및 심장병으로 인한 탈모를 겪는 환자의 두피 및 눈썹 모두에 적어도 하루에 한 번 도포 되는 것인 조성물.

#### 청구항 10

제5항에 있어서, 비마토프로스트를 0.3% w/w의 농도로 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 11

제5항에 있어서, 비마토프로스트를 1% w/w의 농도로 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

삭제

### 발명의 설명

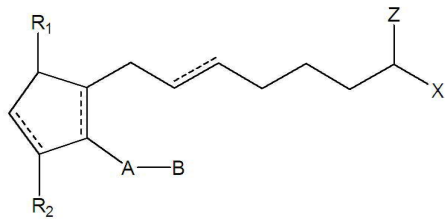
### 기술 분야

#### [0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2009년 11월 9일자로 출원된 미국 특허 가출원 일련 번호 제61/259,368호의 이익을 주장하며, 상기 출원의 개시는 본 명세서에 전체로서 참고 문헌으로 포함된다.

#### [0003] 발명의 분야

[0004] 본 명세서에 개시된 것은 모발의 성장을 촉진하고 탈모를 야기하는 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법이며 여기서 상기 조성물은 화학식 I:



[0005]

[0006]

로 표현되는 시클로펜탄 헵탄산, 2-시클로알킬 또는 아릴알킬 화합물 및 피부투과 촉진제(penetration enhancer)를 포함하며, 여기서 점선 결합은 시스(cis) 또는 트랜스(trans) 배열로 되어 있을 수 있는 이중 결합의 존재 또는 부재를 표시하며, A, B, Z, X, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 본 명세서에 명시된 바와 같다. 그러한 조성물은 사람 또는 사람을 제외한(non-human) 동물의 모발 성장을 촉진하는데 사용된다.

## 배경 기술

[0007]

### 발명의 배경

[0008]

피부과 전문의는 여러 상이한 유형의 탈모를 인식하며, 가장 흔한 것은 "탈모증(alopecia)" 또는 "대머리(baldness)"이며 여기서 사람은(대부분 남성) 머리의 관자놀이 및 정수리의 두피 모발이 빠지기 시작한다. 그러나, 탈모는 여러 다른 장애로 인한 것일 수 있다.

[0009]

탈모는 종종 모발 성장 주기의 변화를 동반한다. 모든 포유류의 모발은 생장기(anagen phase), 퇴행기(catagen phase) 및 휴지기(telogen phase)를 포함하는 생명 주기를 통과한다. 생장기는 활발한 모발 성장의 기간이다. 두피에서, 이 시기는 3-5 년간 지속된다. 퇴행기는 생장기와 휴지기 사이의 짧은 1-2 주 전환기이다. 마지막의 휴지기는 모든 성장이 멈추는 "휴식기"로 간주된다. 이 시기는 또한 모발이 빠지고 새로운 모발이 자라기 시작하기 전 약 3 - 4 달간 비교적 짧게 지속된다. 대머리의 발병으로, 연속적으로 더 많은 비율의 모발이 휴지기이고 상대적으로 더 적은 모발이 활발한 성장의 생장기에 있다.

[0010]

게다가, 성모(terminal hair), 솜털(vellus hair) 및 변형 성모(modified terminal hair)를 비롯한 상이한 유형의 모발이 존재한다. 성모는 모낭의 모구(bulb)가 진피 깊숙히 위치하는 굵고, 색이 진하고, 긴 모발이다. 솜털은, 이와 다르게, 모구가 진피에 표면적으로 위치하는 미세하고, 얇고, 색이 없는 짧은 모발이다. 변형 성모는 속눈썹 및 눈썹에 나타난다. 탈모증이 진행되면서, 모발이 스스로 성모에서 솜털 유형으로 변하는 전이가 일어난다. 따라서, 탈모증(대머리)는 또한 성모의 결핍을 포함한다.

[0011]

탈모증을 위한 한 비-약물 치료는 모발 이식이다. 모발을 포함하는 피부의 플러그(plugin)가 모발이 성장하고 있는 두피 부위로부터 모발이 없는 부분으로 이식된다. 이 접근법은 상당히 성공적일 수 있지만, 비싸고, 시간이 오래 걸리며 통증이 있다. 탈모증의 치료를 위한 다른 비-약물 관련 접근법은 자외선(ultra-violet radiation), 마사지(massage), 정신과적 치료 및 운동 요법을 포함한다. 그러나 이들 접근법 중 어떤 것도 효과적인 것으로 일반적으로 수용되지 않았다. 심지어 혈관재형성술(revascularization surgery) 또는 침술(acupuncture)과 같은 것도, 만약 효과가 있다 해도, 효과를 거의 보이지 않는다.

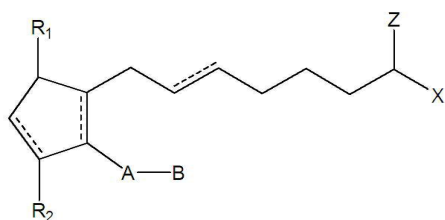
## 발명의 내용

[0012]

### 발명의 요약

[0013]

본 명세서에 개시된 것은 유효량의 적어도 하나의 피부투과 촉진제 및 화학식 I:

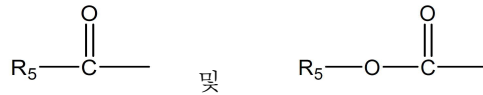


[0014]

[0015]

로 표현되는 시클로펜탄 헵탄산, 2-시클로알킬 또는 아릴알킬 화합물의 국소 도포를 위한 조성물 및 방법, 여기서 점선 결합은 시스 또는 트랜스 배열로 되어 있을 수 있는 이중 결합의 존재 또는 부재를 나타내고, A는 들내지 여섯 개 탄소 원자를 가지는 알킬렌 또는 알케닐렌 라디칼이고, 상기 라디칼에 하나 이상의 옥소 라디칼이

끼어 들 수 있고 상기 라디칼은 하나 이상의 히드록시, 옥소, 알킬옥시 또는 알킬카르복시 기로 치환될 수 있으며, 여기서 알킬 라디칼은 하나 내지 여섯 개 탄소 원자를 포함하고; B는 셋 내지 일곱 개 탄소 원자를 가지는 시클로알킬 라디칼, 또는, 수소, 넷 내지 열 개 탄소 원자를 가지는 저급 알킬 라디칼로 이루어진 군에서 선택된 아릴 라디칼이고, 여기서 헤테로원자는 질소, 산소 및 황 원자로 이루어진 군에서 선택되고; X는  $-N(R_4)_2$ 이고, 여기서  $R_4$ 는 수소, 하나 내지 여섯 개 탄소 원자를 가지는 저급 알킬 라디칼,



로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서  $R_5$ 는 하나 내지 여섯 개 탄소 원자를 가지는 저급 알킬 라디칼이고; Z는 =O이고;  $R_1$  및  $R_2$  중 하나는 =O,  $-OH$  또는  $-O(CO)R_6$  기이고, 다른 하나는  $-OH$  또는  $-O(CO)R_6$ 이거나,  $R_1$ 은 =O이고  $R_2$ 는 H이고, 여기서  $R_6$ 는 1 내지 약 20개 탄소 원자를 가지는 포화 또는 불포화 아시클릭(acyclic) 탄화수소 기, 또는  $-(CH_2)_mR_7$ 이고 여기서 m은 0 또는 1 내지 10 중의 한 정수이고,  $R_7$ 는 셋 내지 일곱 개 탄소 원자를 가지는 시클로알킬 라디칼, 또는 히드로카르빌 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼이고, 포유동물 피부에 국소 도포하기 위해 채택되는 특정 제형 내 피부투과 촉진제와 함께, 상기 명시된 바와 같은 이의 유리 형태 또는 약제학적으로 허용가능한 염이다.

한 구체예에서, 화학식 I로 표현되는 시클로펜탄 헵탄산, 2-시클로알킬 또는 아릴알킬 화합물은 화합물 비마토프로스트(bimatoprost)이다.

또다른 구체예는 비마토프로스트를 약 0.001 - 1.5% w/w, 0.01 - 1.0% w/w, 0.02 - 1.0% w/w, 0.03 내지 약 1.0 % w/w, 0.03 내지 0.9% w/w, 0.04 내지 0.8% w/w, 0.05 - 0.7% w/w, 0.06% - 0.6% w/w, 0.07% - 0.5% w/w, 0.08 - 0.4% w/w, 0.09 - 0.3% w/w, 0.1% w/w, 0.2% w/w, 0.3% w/w, 0.4% w/w, 0.5% w/w, 0.6% w/w, 0.7% w/w, 0.8% w/w, 0.9% w/w 및 1.0 % w/w의 농도로 포함하는 조성물을 포함한다. 다음의 부형제가 또한 포함될 수 있다: 약 0.05 - 1.0 % w/w의 농도의 카보머(Carbomer); 약 0.01 내지 약 2.0 % w/w의 농도의 염기; 약 10 내지 약 90 % w/w의 농도의 에탄올; 약 1.0 내지 약 20 % w/w의 농도의 글리세린; 약 1.0 내지 약 50 % w/w의 농도의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w의 농도의 폴리소르베이트 20; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w의 농도의 폴리소르베이트 40; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w의 농도의 폴리소르베이트 60; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w의 농도의 폴리소르베이트 80; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w의 농도의 PPG-5 세테스-20; 약 0.1 내지 약 5.0 % w/w 농도의 올레산; 약 0.1 내지 약 10 % w/w의 농도의 이소스테아릴 이소스테아레이트; 약 0.1 내지 약 10 % w/w의 농도의 이소프로필 미리스테이트; 약 1 내지 약 50 % w/w의 농도의 디프로필렌 글리콜 디메틸 에테르; 약 1 내지 약 50 % w/w의 농도의 디에틸렌 글리콜; 약 1 내지 약 50 % w/w의 농도의 디프로필렌 글리콜; 약 0.1 내지 약 10 % w/w의 농도의 카프릴릭/카프릭; 약 0.1 내지 약 2.0 % w/w의 농도의 벤질 알코올; 약 0.1 내지 약 10 % w/w의 농도의 규소; 및/또는 약 0 내지 약 90 % w/w의 농도의 물.

또다른 구체예는 약 0.1 % w/w의 비마토프로스트; 약 0.10 % w/w의 카보머; 약 0.035 % w/w의 NaOH; 약 15.0 % w/w의 에탄올; 약 10.0 % w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 및 약 74.8 % w/w의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

또다른 구체예는 약 0.1 % w/w의 비마토프로스트; 약 0.15 % w/w의 카보머; 약 0.22 % w/w의 트리에틸아민 (TEA); 약 15.0 % w/w의 에탄올; 약 10.0 % w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 약 4.0 % w/w의 폴리소르베이트 20; 및 약 70.5 % w/w의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

또다른 구체예는 약 0.1 % w/w의 비마토프로스트; 약 0.125 % w/w의 카보머; 약 0.18 % w/w의 TEA; 약 30.0 % w/w의 에탄올; 약 20.0 % w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 및 약 49.59 % w/w의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

또다른 구체예는 약 0.1 % w/w의 비마토프로스트; 약 0.10 % w/w의 카보머; 약 0.15 % w/w의 TEA; 약 30.0 % w/w의 에탄올; 약 20 % w/w의 프로필렌 글리콜; 및 약 49.7 % w/w의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

또다른 구체예는 약 0.1 % w/w의 비마토프로스트; 약 0.20 % w/w의 카보머; 약 0.22 % w/w의 TEA; 약 60.0 % w/w의 에탄올; 약 5.0 % w/w의 글리세린; 및 약 34.48 % w/w의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

또다른 구체예는 약 0.1 % w/w의 비마토프로스트; 약 0.25 % w/w의 카보머; 약 0.38 % w/w의 TEA; 약 60.0 %

w/w의 에탄올; 약 4.0 % w/w의 폴리소르베이트 20; 및 약 35.27 % w/w의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0026] 또다른 구체예는 약 0.1 % w/w의 비마토프로스트; 약 0.25 % w/w의 카보머; 약 0.38 % w/w의 TEA; 약 50.0 % w/w의 에탄올; 약 10 % w/w의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르; 약 4.0 % w/w의 폴리소르베이트 20; 및 약 35.27 % w/w의 물을 포함하는 조성물을 포함한다.

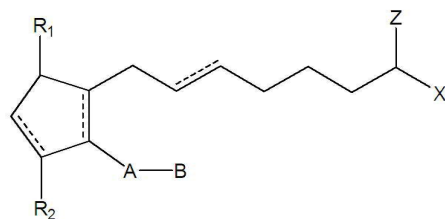
[0027] 본 조성물은 다음의 일반 절차를 이용하여 제조하였다. 비-수성 성분(예를 들면 비마토프로스트, 에탄올, 글리콜)을 비커에서 조합하고 프로펠러 유형 오버헤드 믹서(overhead mixer)를 이용하여 용액이 투명해질 때까지 교반했다. 물을 상기 비-수성 혼합물에 부가하고 이후 증점제를 부가했다. 증점제를 분산시키면서, 염기를 부가하여 중합체를 중화하고 용액을 젤 다른 바람직한 조성물로 증점했다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 상세한 설명

[0029] 비마토프로스트는 모발 성장을 촉진하기 위한 피부로의 국소 수송을 위해 의도되는 적절하게 가용성인 화합물이다. 모발 성장은 제한 없이, 숄에서 성모로 성장하는 전환을 촉진하는 것뿐 아니라 성모의 성장 속도를 증가시키는 것을 포함한다. 본 명세서에 개시된 구체예는 피부투과 촉진제를 갖는 비마토프로스트 및 유사한 화합물의 제형을 제공한다. 이들 피부투과 촉진제는 활성 성분의 침투 및/또는 피부에서 이들이 활성 위치에 유지되는 것을 촉진한다. 본 명세서에 개시된 제형은 자기-보존(self-preserved)되거나 벤질 알코올과 같은 항생제를 함유할 수 있다.

[0030] 본 명세서에 개시된 구체예와 관련하여, 활성 성분은



[0031]

[0032] 으로 표현된다.

[0033] 활성 성분은 피부투과 촉진제를 포함하는 특정한 제형으로 제공된다. 본 명세서에 개시된 구체예의 실시에서 유용한 대표적인 화합물의 일부 예는 표 1에 나타난 화합물을 포함한다:

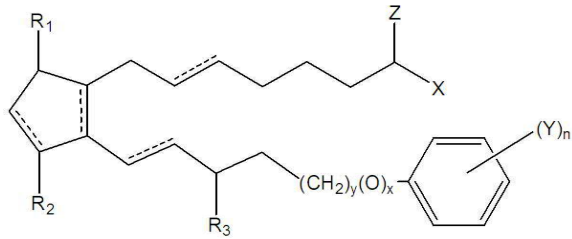
[0034] [표 1]

[0035] 대표적인 화합물

|                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 시클로펜탄 헵텐아미드-5-시스-2-(3 $\alpha$ -히드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히드록시, [1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ] 시클로펜탄 N,N-디메틸헵텐아미드-5-시스-2-(3 $\alpha$ -히드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히드록시, [1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ] |
| 시클로펜탄 헵테닐아미드-5-시스-2-(3 $\alpha$ -히드록시-4-메타-클로로페녹시-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히드록시, [1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]                                                                                                                 |
| 시클로펜탄 헵테닐아미드-5-시스-2-(3 $\alpha$ -히드록시-4-트리플루오로메틸페녹시-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히드록시, [1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]                                                                                                               |
| 시클로펜탄 N-이소프로필 헵텐아미드-5-시스-2-(3 $\alpha$ -히드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히드록시, [1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]                                                                                                                 |
| 시클로펜탄 N-에틸 헵텐아미드-5-시스-2-(3 $\alpha$ -히드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히드록시, [1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]                                                                                                                    |
| 시클로펜탄 N-메틸 헵텐아미드-5-시스-2-(3 $\alpha$ -히드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히드록시, [1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]                                                                                                                    |
| 시클로펜탄 헵텐아미드-5-시스-2-(3 $\alpha$ -히드록시-4-메타-클로로페녹시-1-트랜스-부텐-일)-3,5-디히드록시, [1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]                                                                                                                 |

[0036]

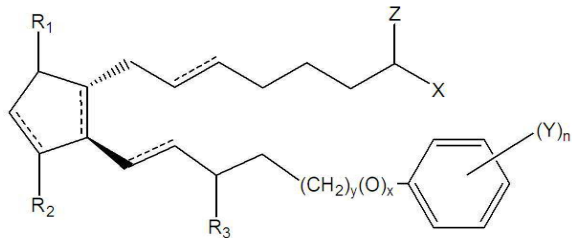
[0037] 한 구체예에서, 화합물은 화학식 II:



[0038]

[0039] 로 표현되는 시클로펜탄 헵탄산, 2-(페닐 알킬 또는 페닐옥시알킬), 여기서 y는 0 또는 1이고, x는 0 또는 1이고 x 및 y가 둘 다 1은 아니며, Y는 알킬, 할로, 예를 들면 플루오로, 클로로, 등, 니트로, 아미노, 티올, 히드록시, 알킬옥시, 알킬카르복시, 할로 치환된 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 알킬 라디칼은 하나 내지 여섯 개 탄소 원자, 등을 포함하고 n은 0 또는 1 내지 3 중의 한 정수이고 R<sub>3</sub>는 =O, --OH 또는 --O(CO)R<sub>6</sub>이고 여기서 R<sub>6</sub>는 상기 명시된 바와 같고, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

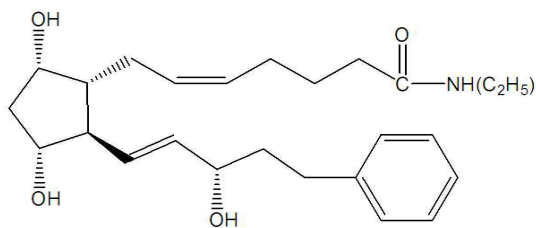
[0040] 또다른 구체예에서, 화합물은 화학식 III의 화합물이고:



[0041]

[0042] 여기서 빗금 선은 α 배열을 나타내고, 짝찬 삼각형은 β 배열을 나타내기 위해 사용된다. 또다른 구체예에서, y는 1이고 x는 0이고 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 히드록시이다.

[0043] 한 예시적인 화합물은 비마토프로스트로도 또한 공지인 시클로펜탄 N-에틸 헵탄아미드-5-시스-2-(3α-히드록시-5-페닐-1-트랜스-펜테닐)-3,5-디히-드록시, [1<sub>α</sub>,2<sub>β</sub>,3<sub>α</sub>,5<sub>α</sub>]이고, 알러젠(Allergan, Inc., California, USA)에서 루미간(LUMIGAN®)이란 명칭으로 판매된다. 상기 화합물은 다음 구조를 갖는다:



[0044]

[0045] 상기 화합물의 합성은 미국 특허 제5,607,978호에 개시되어 있고, 이 문헌은 전체가 참고문헌으로 포함된다.

[0046] 활성 화합물의 유효량은 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있지만, 사용되는 화합물, 도포의 빈도 및 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 화합물은 일반적으로 조성물의 약  $1 \times 10^{-7}$  내지 약 50% w/w, 한 구체예에서는 조성물의 약 0.001 내지 약 50% w/w 및 또다른 구체예에서는 조성물의 약 0.1 내지 약 30% w/w의 범위일 것이다. 약 10-50% w/w; 약 20-50% w/w; 약 30-40% w/w 및 약 35% 이내의 범위가 또한 포함된다.

[0047] 본 명세서에 개시된 약제학적 제형은 하나 이상의 피부투과 촉진제를 포함할 수 있다. 구절 "피부투과 촉진제"는 활성 성분이 이들의 작용 부위로 전달되는 것을 촉진하거나 해당 작용 부위에 유지시키는 임의의 제제를 포함한다. 적절한 피부투과 촉진제 부류의 비-제한적인 예는 알코올, 글리콜, 지방산, 에테르, 에스테르, 폐색제(occlusive agent) 및 표면활성제(surface active agent)를 포함한다. 이들 부류의 대표적인 예가 하기에 제공된다.

[0048] 알코올은 한 구체예에서, 미국 특허 제5,789,244호에 기술된 바와 같이, 제한 없이, 에탄올, 프로판올, N-프로판올, 이소프로판올, 부틸 알코올, 옥탄올, 벤질 알코올 및 아세틸 알코올을 포함하고, 상기 문헌의 전체 내용

은 본 명세서에 참고 문헌으로 포함된다. 지방 알코올은 예를 들어, 스테아릴 알코올 및 올레일 알코올을 포함한다.

- [0049] 글리콜은 제한 없이, 글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜 및, 글리세롤 및 티오글리세롤과 같은 다른 저분자량 글리콜을 포함한다.
- [0050] 지방산, 에스테르 및 에테르는 제한 없이, 올레산, 팔미톨레산, 끈은 사슬  $C_4$  - $C_{20}$  포화 모노카르복실산 및 디카르복실산, 옥탄산 및 데칸산, 메틸 라우레이트, 에틸 올레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트, 프로필렌 글리세롤 디라우레이트, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노올레이트, 이소프로필 n-데카노에이트, 옥틸도데실 미리스테이트, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 및  $C_2$ - $C_4$  알칸 디올 또는 트리올이 하나 또는 두 개의 지방 에테르 치환기로 치환된 화합물을 포함한다.
- [0051] 폐색제는 제한 없이, 규소, 미네랄 오일 및 그리스(grease), 긴사슬 산, 동물성 지방 및 그리스, 식물성 지방 및 그리스, 수불용성 중합체, 파라핀, 파라핀 오일, 액체 파라핀, 페트롤라툼(petrolatum), 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 황색 페트롤라툼, 미세결정질 왁스 및 세레신(ceresin)을 포함한다.
- [0052] 표면활성제는 제한 없이, 폴리소르베이트 20, 40, 60 및 80, 트윈(TWEEN)<sup>®</sup> (20, 40, 60, 80), 폴록사머(PLOXAMER)<sup>®</sup> (231, 182, 184), 소듐 도데실 설페이트(SDS), 레시틴, 리소레시틴, 노닐페녹시폴리옥시에틸렌, 리소포스페티딜콜린, 폴리에틸렌글리콜 400, 폴리옥시에틸렌 에테르, 폴리글리콜 에테르 계면활성제, DMSO, 소듐 라우레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 및 벤잘코늄 클로라이드를 포함한다.
- [0053] 추가적인 피부투과 촉진제는 국소 약물 수송 분야의 숙련가에게 공지될 수 있고, 및/또는 관계된 문서 및 문헌에 기술된다.
- [0054] 본 명세서에 개시된 구체에는 또한 점증제(viscosity increasing agent)를 포함할 수 있다. 적절한 제제는 제한 없이, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 히알루론산 및 콘드로이틴 설페이트를 포함한다.
- [0055] 본 명세서에 개시된 특정 구체에는 제한 없이, 벤질 알코올, 벤잘코늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 메틸-, 프로필-, 또는 부틸-파라히드록시벤조산, 및 제한 없이, 니트레이트, 클로라이드, 아세테이트, 및 보레이트 및 베타인(betain)을 포함하는 페닐수은(II)염(mercuric salt)을 비롯한 방부제를 포함할 수 있다.
- [0056] 상기 나타난 것 외에도 다양한 다른 첨가제가 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 이들은 향산화제, 수렴제(astringent), 향료, 연화제(emollient), 색소, 염료, 보습제, 추진제(propellant), 및 자외선차단제, 뿐만 아니라 이의 존재가 미용적으로, 의학적으로 또는 달리 바람직할 수 있는 다른 부류의 물질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 조성물 및 제형은 또한 미녹시딜(minoxidil) 및 프로페시아(propecia)와 함께 사용될 수 있다.
- [0057] 조성물은 또한 "서방성(slow-releasing)" 제형으로 제형화될 수 있어 활성 성분의 활성이 치료 사이에 더 긴 시간 동안 지속된다.
- [0058] 본 명세서에 개시된 특정 구체에가 상기 논의된 각각의 성분을 포함할 수 있는 반면, 다른 특정 구체에는 다양한 조합에서 이들 성분 중 하나 이상이 "실질적으로 없는(substantially free)" 것을 필요로 할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "실질적으로 없음"은 해당 성분이 제형에 부가되지 않으며 약 1% w/w 이상의 어떠한 양으로도 존재할 수 없음을 의미한다.
- [0059] 앞문단의 명시적 배제의 범위를 제한하지 않으면서, 본 명세서에 개시된 특정 구체에는 비마토프로스트, 카보머, NaOH(s), TEA, 에탄올, 글리세린, 디에틸렌 글리콜, 모노에틸 에테르, 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, PPG-5 세테스-20, 올레산, 이소스테아릴 이소스테아레이트, 이소프로필 미리스테이트, 디프로필렌 글리콜 디메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 트리글리세라이드, 카프릴릭/카프릭, 벤질 알코올, 규소 및 물 중 하나 이상이 실질적으로 없을 수 있다.
- [0060] 본 명세서에 기술된 제형의 모든 성분은 피부과적으로-허용가능한(dermatologically-acceptable) 양으로 포함될 것이다. 본 명세서에 사용된 "피부과적으로-허용가능한"은 조성물 또는 이의 성분이 과도한 독성, 비적합성, 불안정성, 알러지 반응, 등이 없이 사람의 피부에 접촉하여 사용하기 위해 적절함을 의미한다. 본명세서에 사용된 바와 같이 활성 제제 및 부형제에 적용되는 용어 "약"은 생물학적으로 동등한(bioequivalent) 것으로 간주되는

농도의 변화를 가리킨다.

- [0061] 본 명세서에 개시된 구체예는 사람과 동물을 모두 포함하는 포유류 중에서 용도를 갖는다. 사람에서, 본 명세서에 개시된 구체예의 화합물은 제한 없이, 두피, 얼굴, 턱수염, 머리, 음부(pubic area), 인중, 눈썹, 및 눈꺼풀에 도포될 수 있다. 본 발명의 조성물은 원형 탈모증, 휴지기 탈모(telogen effluvium), 생장기 탈모(anagen effluvium), 흉터성 탈모증(cicatricial alopecia) 및 상흔성 탈모증(scarring alopecia); 모간 이상(hair shaft abnormalities) 가령 결절성 열모증(trichorrexis nodosa), 생장기 모발탈락 증후군(loose anagen syndrome), 발모벽(trichotillomania) 및 견인성 탈모증(traction alopecia); 감염성 모발 장애 가령 두부 백선(tinea capitis), 지루성 피부염(seborrheic dermatitis), 및 두피의 모낭염(folliculitis); 유전성 장애 가령 안드로젠성 탈모(androgenetic alopecia) 및 약물치료, 호르몬 불균형(예를 들면, 갑상선 기능 저하증(hypothyroidism) 및 갑상선 기능 항진증(hyperthyroidism)과 같은 갑상선 장애, 임신, 출산, 피임약 중단 및 월경 주기의 변화), 백선(ringworm)과 같은 두피의 진균 감염, 탈모를 유발하는 의약 가령 항응고제(anti-coagulant), 통풍(gout) 의약, 우울증, 고혈압 및 특정 심장병 의약으로 인한 탈모를 겪는 환자를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 탈모 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 제형은 당뇨, 전신성 홍반성 낭창(lupus), 및 영양실조와 같은 다른 질환, 수술, 병고 및 고열로 인한 것과 같은 정신적 및 육체적 스트레스와 연관된 탈모를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 환경적 요인 및 모발 처리(염색, 착색 및 탈색)에 사용되는 화학물질.
- [0062] 가축을 위해 사육되는 동물, 예를 들면, 밍크에서, 제형은 상업적인 이유로 전반적인 가축의 개량을 위해 몸체의 전 표면에 걸쳐 도포될 수 있다. 상기 과정은 또한 동물에서 미용적인 이유로 예를 들면, 심각한 탈모증을 유발하는 개선충증(mange)또는 다른 질환을 가지는 개 및 고양이의 피부에 도포하여 사용될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 조성물 및 방법은 탈모로 고통받는 환자 또는 단순히 신체의 임의 부분에 모발 성장 증대를 원하는 건강한 환자에 사용될 수 있다.
- [0064] 본 명세서에 개시된 조성물은 국소 투여를 위해 제형화된다. 본 명세서에 사용된 용어 "국소 투여"는 본 명세서에 기술된 제형을 외부 피부 또는 모발에 도포하는 것을 포함한다. 상기 도포는 일반적으로 원하는 모발 성장의 부위에 또는 상기 부위 부근에서 발생할 것이다.
- [0065] 따라서, 적절한 제형 또는 조성물 유형은 제한 없이, 용액, 젤, 연고, 폼(foam), 필름, 도포제(liniment), 크림, 샴푸, 로션, 페이스트, 젤리, 스프레이 및 에어로졸을 포함한다. 그러한 제형 유형은 치료될 신체의 상황 및 부분에 따라 띠(swath), 패치, 도포기(applicator) 또는 함침된 붓대의 사용을 통해 도포될 수 있다.
- [0066] 전형적으로, 본 명세서에 기술된 제형은 치료될 신체의 부분에 지속적인 시간 동안 반복하여 도포될 것이다. 특정한 구체예에서, 본 명세서에 개시된 제형은 적어도 하루, 적어도 한 주, 적어도 한 달, 적어도 일년 동안 또는 치료가 성취되거나 원하는 결과를 성취하고 유지할 때까지의 치료 기간 동안 매일 한 회 이상의 도포, 매주 한 회 이상의 도포, 매달 한 회 이상의 도포 또는 매년 한 회 이상의 도포를 포함할 수 있다.
- [0067] 본 명세서에 기술된 제형은 안전하고 효과적인 양으로 투여될 것이다. 본 명세서에 사용된 "안전하고 효과적인 양"은 조성물이 임의의 의학적 치료와 함께 합리적인 이익/위험 비율로 바람직한 모발 성장 촉진 효과를 제공하기에 충분한 양을 포함한다. 이치에 맞는 의학적 판단의 범주 내에서, 사용되는 활성 성분의 양은 치료되는 특정 병태, 병태의 중증도, 병태의 원인, 병태의 경과, 사용된 특정한 활성 성분, 이의 농도, 사용된 특정 비히클(vehicle), 환자의 일반적인 건강, 투여의 다양한 효과에 대한 환자의 저항력, 환자에 투여되는 다른 약물, 및 환자 또는 담당 의사의 특정 지식 또는 전문성 내의 유사한 요인으로 다양할 수 있다.
- [0068] 매일 투여를 위해, 적절한 투여량은 제한 없이, 일일 약 0.1 ng 내지 약 100 mg, 약 1 ng 내지 약 10 mg 또는 또다른 구체예에서는 일일 약 10 ng 내지 약 1 mg를 포함할 수 있다.
- [0069] 일부 성분의 비제한적 예가 이들의 적절한 농도 범위 및 기능과 함께 하기 표 1에 제공된다. 비제한적인 제형 또는 조성물의 특정한 예가 표 2에 제공된다.

### 표 1

[0070] 예시 성분과 기능 및 농도 범위

| 성분      | 기능  | 조성물 (% w/w) |
|---------|-----|-------------|
| 비마토프로스트 | 활성  | 0.03 - 1.0  |
| 카보머     | 증점제 | 0.05 - 1.0  |

|                   |          |            |
|-------------------|----------|------------|
| 염기                | 중화제      | 0.01 - 2.0 |
| 에탄올               | 피부투과 촉진제 | 10 - 90    |
| 글리세린              |          | 1.0 - 20   |
| 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 |          | 1.0 - 50   |
| 프로필렌 글리콜          |          | 1- 50      |
| 폴리소르베이트 20        |          | 0.1 - 5.0  |
| 폴리소르베이트 40        |          | 0.1 - 5.0  |
| 폴리소르베이트 60        |          | 0.1- 5.0   |
| 폴리소르베이트 80        |          | 0.1 - 5.0  |
| PPG-5 세테스-20      |          | 0.1 - 5.0  |
| 올레산               |          | 0.1 - 5.0  |
| 이소스테아릴 이소스테아레이트   |          | 0.1 - 10   |
| 이소프로필 미리스테이트      |          | 0.1 - 10   |
| 디프로필렌 글리콜 디메틸 에테르 |          | 1-50       |
| 디에틸렌 글리콜          |          | 1-50       |
| 디프로필렌 글리콜         |          | 1-50       |
| 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드 |          | 0.1-10     |
| 벤질 알코올            | 방부제      | 0.1 - 2.0  |
| 규소                | 폐색제      | 0.1 - 10   |
| 물                 | 비히클      | 0 - 90     |

표 2

예시 조성물

| 성분                | 기능       | 조성물 (% w/w) |      |        |      |       |       |       |
|-------------------|----------|-------------|------|--------|------|-------|-------|-------|
| 비마토프로스트           | 활성       | 0.1         | 0.1  | 0.1    | 0.1  | 0.1   | 0.1   | 0.1   |
| 카보머               | 증점제      | 0.10        | 0.15 | 0.125  | 0.10 | 0.20  | 0.25  | 0.25  |
| NaOH(s)           | 중화제      | 0.035       |      |        |      |       |       |       |
| TEA               | 중화제      |             | 0.22 | 0.18   | 0.15 | 0.22  | 0.38  | 0.38  |
| 에탄올               | 피부투과 촉진제 | 15.0        | 15.0 | 30.0   | 30.0 | 60.0  | 60.0  | 50.0  |
| 글리세린              |          |             |      |        |      | 5.0   |       |       |
| 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 |          | 10.0        | 10.0 | 20.0   |      |       |       | 10    |
| 프로필렌 글리콜          |          |             |      |        | 20   |       |       |       |
| 폴리소르베이트 20        |          |             | 4.0  |        |      |       | 4.0   | 4.0   |
| 물                 | 비히클      | 74.8        | 70.5 | 49.595 | 49.7 | 34.48 | 35.27 | 35.27 |

실시예 I.

비마토프로스트 두피 모발 성장 젤 조성물의 제조

에틸 알코올을 혼합을 위해 장착된 적절한 미디어용 병(media jar)에 무게를 달아 담고, 비마토프로스트를 이후 에틸 알코올에 부가하고 비마토프로스트가 용해될 때까지 중간 속도로 교반한다. 분리 혼합 탱크에 주사용 물, 글리세린, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 프로필렌 글리콜을 부가하고 용매가 분산될 때까지 혼합한다.

에틸 알코올/비마토프로스트 용액을 이후 상기 물 혼합물에 부가하고 성분들이 균질하게 혼합될 때까지 혼합한다(약 5 분간 혼합). 상기 혼합물에 카보머 증점제를 부가하고 잘 분산될 때까지 혼합하고, 분산되면 염기를 부가하여 용액을 겔로 증점한다. 상기 방법에 따라 만들어진 대표적인 제형이 하기의 표 3에 나타난다.

표 3

비마토프로스트 두피 모발 성장 국소 젤 제형

| 성분 (% w/w) | 기능 | 비마토프로스트<br>0.03% (프로필렌<br>글리콜)용액 | 비마토프로스트<br>0.1% (프로필렌<br>글리콜)용액 | 비마토프로스트<br>0.3% (프로필렌<br>글리콜)용액 | 비마토프로스트<br>0.2% (프로필렌 글<br>리콜)용액 |
|------------|----|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 비마토프로스트    | 활성 | 0.03                             | 0.1                             | 0.3                             | 0.2                              |

|                       |          |       |       |       |       |
|-----------------------|----------|-------|-------|-------|-------|
| 프로필렌 글리콜              | 피부투과 촉진제 | 10.0  | 10.0  | 10.0  | 10.0  |
| 디에틸렌 글리콜              |          | 10.0  | 10.0  | 10.0  | 10.0  |
| 모노에틸 에테르              |          |       |       |       |       |
| 에틸 알코올                |          | 30.0  | 30.0  | 30.0  | 30.0  |
| 글리세린                  |          | 2.0   | 2.0   | 2.0   | 2.0   |
| 카보머 (울트레즈(Ultrez) 10) | 증점제      | 0.15  | 0.15  | 0.15  | 0.15  |
| 트리에타놀라민               | 중화제      | 0.16  | 0.16  | 0.16  | 0.16  |
| 정제수                   | 비히클      | 47.66 | 47.59 | 47.39 | 47.49 |

[0076] 실시예 II. 체내(In Vivo) 치료

[0077] 표 3과 같은 비마토프로스트 젤 제형을 투여한 두피 및 눈썹에서 모발의 발생을 체계적으로 평가하기 위해 연구를 개시한다. 본 연구는 5명 남성, 5명 여성인, 평균 연령 70세(50-94세의 범위)인 10명의 대상을 포함한다. 각각의 대상을 표 3의 0.3% w/w 비마토프로스트 제형을 이용한 비마토프로스트의 국소 도포를 통해 매일 처리한다.

[0078] 본 연구는 3 달 이상 비마토프로스트를 투여했던 대상에 제한된다. 대조 및 연구군 사이에 모발 또는 눈썹 성장의 파라미터를 평가하기 전에 0.3% w/w 비마토프로스트 젤 제형에 노출된 평균 기간은 129일(90-254일 범위)이다. 관찰은 세극등현미경(slit lamp biomicroscope)에서 고배율하에 진행한다. 대조 및 치료 영역 사이의 차이의 기록은 세극등현미경과의 사용을 위해 특별히 선정된 카메라를 이용하여 수행한다.

[0079] 관찰의 결과는 다음과 같을 것이다:

[0080] 모발 및 눈썹의 길이: 두 군에서 모두 모발의 길이 증가가 일반적으로 관찰된다. 길이의 차이는 대략 10% 내지 최대 30%로 달라진다.

[0081] 모발 및 눈썹의 수: 각 환자의 두피 및 눈썹에서 모발의 수 증가가 관찰된다. 모발 및 눈썹의 수 차이는 대략 5% 내지 최대 30%로 달라진다. 통계적으로 유의하진 아니건 간에, 피부투과 촉진제를 갖는 비마토프로스트는 피부투과 촉진제가 없는 비마토프로스트보다 더 나은 및/또는 더 빠른 결과를 제공할 것이다.

[0082] 전술된 관찰은 0.03% w/w 비마토프로스트 조성물이 피부에 침투하며 모발을 자라게 함을 규명할 것이다.

[0083] 실시예 III. 국소용 크림.

[0084] 국소용 0.2% w/w 비마토프로스트 크림을 다음과 같이 제조한다: 테가시드(Tegacid) 및 경납(spermaceti)을 70-80℃의 온도에서 함께 녹인다. 메틸파라벤을 약 500 gm의 물에 용해하고 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 80, 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제를 부가하여 다시, 75-80℃의 온도를 유지시킨다. 상기 메틸파라벤 혼합물을 지속적으로 교반하면서 상기 테가시드 및 경납 용해물에 천천히 부가한다. 상기 부가는 적어도 30 분 동안 추가적인 교반과 함께 온도가 40-45℃로 떨어질 때까지 계속한다. 마지막으로, 충분한 물을 부가하여 최종 중량을 1000 gm이 되게하고 제형을 냉각되고 굳을 때까지 교반하여 균질성을 유지한다.

[0085] 실시예 IV. 국소용 크림.

[0086] 0.1% w/w 비마토프로스트 국소용 크림을 다음과 같이 제조한다: 테가시드 및 경납을 70-80℃의 온도에서 함께 녹인다. 메틸파라벤을 물에 용해하고 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 80, 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제를 부가하여 다시, 75-80℃의 온도를 유지시킨다. 상기 메틸파라벤 혼합물을 지속적으로 교반하면서 상기 테가시드 및 경납 용해물에 천천히 부가한다. 상기 부가는 적어도 30 분 동안 추가적인 교반과 함께 온도가 40-45℃로 떨어질 때까지 계속한다. 마지막으로, 충분한 물을 부가하여 최종 중량을 1000 gm이 되게하고 제형을 냉각되고 굳을 때까지 교반하여 균질성을 유지한다.

[0087] 실시예 V. 국소 연고.

[0088] 2.0% w/w 비마토프로스트를 함유하는 연고를 다음과 같이 제조한다:

[0089] 백색 페트롤라툼 및 라놀린(wool fat)을 녹이고, 물기를 제거하고 액체 페트롤라툼을 여기에 부가한다. 비마토프로스트, 피부투과 촉진제, 징크 옥사이드, 및 칼라민(calamine)을 잔여 액체 페트롤라툼에 부가하고 혼합물을 분말이 미세하게 분해되고 균일하게 분산될 때까지 분쇄한다. 혼합물을 백색 페트롤라툼에 교반하고, 용해시킨 뒤 연고가 굳을 때까지 교반하면서 냉각시킨다. 다른 변형에서, 징크 옥사이드 및/또는 칼라민은 제형에 징크

옥사이드 또는 칼라민이 실질적으로 없도록 제외될 수 있다.

#### [0090] 실시예 VI. 연고.

[0091] 5% w/w 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제를 함유하는 연고는 상기 활성 화합물을 경성 액체 페트콜라툼에 부가하여 제조한다. 백색 페트콜라툼을 라놀린과 함께 녹이고, 물기를 제거하고, 온도를 45-50℃로 조정한다. 상기 액체 페트콜라툼 슬러리를 부가하고 굳을 때까지 연고를 교반한다. 연고는 30 gm 튜브에 포장할 수 있다.

#### [0092] 실시예 VII. 스프레이 제형.

[0093] 0.03%, w/w 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제를 함유하는 수성 스프레이 제형을 다음과 같이 제조한다. 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제를 물에 용해시키고 수득된 용액을 여과하여 멸균한다. 상기 용액을 무균상태로 머리 상부에 도포하기 위한 스프레이 노즐을 갖는 살균 용기에 채운다. 상기 제형은 다음과 같다:

### 표 4

실시예 VII의 비마토프로스트 스프레이 제형

| 성분 (% w/w)                                  | 기능       | 스프레이 제형 |
|---------------------------------------------|----------|---------|
| 비마토프로스트                                     | 활성       | 0.03    |
| 프로필렌 글리콜                                    | 피부투과 촉진제 | 5       |
| 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르                           |          | 5       |
| 에틸 알코올                                      |          | 15      |
| 경성 미네랄 오일                                   |          | --      |
| 세테아레스(Ceteareth) 12                         |          | --      |
| 글리세린                                        |          | 1       |
| 카보머(울트레즈 10)                                | 증점제      | --      |
| 트리에타놀라민                                     | 중화제      | --      |
| 정제수                                         | 비히클      | 24      |
| 수소화불화탄소, 탄화수소<br>추진제, CO <sub>2</sub> 또는 질소 | 추진제      | 49.97   |

#### [0095] 실시예 VIII. 로션.

[0096] 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제의 샘플을 N-메틸 피롤리돈 및 프로필렌 글리콜의 비히클에 용해시켜 모발 성장을 위해 두피 또는 신체의 다른 부분에 도포하기 위한 0.5% w/w 비마토프로스트 로션을 만든다.

#### [0097] 실시예 IX. 에어로졸

[0098] 대략 0.1% w/w 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제를 함유하는 에어로졸은 무수 알코올에 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제를 용해시켜 제조한다. 수득된 용액을 여과하여 입자 및 섬유(lint)를 제거한다. 상기 용액을 약 -30℃로 냉각한다. 디클로로디플루오로메탄 및 디클로로테트라플루오로에탄의 냉각한 혼합물을 이후 상기 용액에 부가한다. 13 ml 플라스틱-코팅된 앰버 병(amber bottle)을 11.5 gm의 각각의 수득 용액으로 차갑게 채우고 밀폐할 수 있다. 에어로졸은 모발 성장을 위해 두피 또는 신체의 다른 부분에 스프레이될 수 있다.

#### [0099] 실시예 X. 국소 폼 제형

[0100] 0.1% w/w 비마토프로스트 국소 폼 제형을 다음과 같이 제조한다: 메틸파라벤을 약 500 gm의 물에 용해시키고 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 80, 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제를 부가하고 다시, 75-80℃의 온도를 유지시킨다. 상기 메틸파라벤 혼합물을 지속적으로 교반하면서 상기 테가시드 및 경납에 천천히 부가한다. 상기 부가는 적어도 30 분 동안 추가적인 교반과 함께 온도가 40-45℃로 떨어질 때까지 계속한다. 마지막으로, 충분한 물을 부가하여 최종 중량을 1000 gm이 되게 하고 제형을 냉각되고 굳을 때까지 교반하여 균질성을 유지한다.

[0101] 표 5에서 실시예 X에 교시된 것과 유사한 방식으로 제조된 대안적인 폼 제형은 다음과 같다:

### 표 5

| 성분 (% w/w) | 기능 | 폼 제형 |
|------------|----|------|
| 비마토프로스트    | 활성 | 0.03 |

|                   |          |    |
|-------------------|----------|----|
| 프로필렌 글리콜          | 피부투과 촉진제 | -- |
| 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 |          | 5  |
| 에틸 알코올            |          | 10 |
| 경성 미네랄 오일         |          | 6  |
| 세테아레스 12          |          | 5  |
| 글리세린              |          | -- |
| 카보머(울트레즈 10)      | 중접제      | -- |

[0103] **실시예 XI. 살포 분말(Dusting Powder)**

[0104] 화합물 비마토프로스트 및 피부투과 촉진제의 분말을 토텔 분말(talcum powder)과 함께 1:1:10의 중량/중량 비율로 건조 형태로 혼합하여 제조한다.

[0105] **실시예 XII. 관련 화합물**

[0106] 앞의 실시예의 절차에 따라, 본 조성물은 앞의 실시예에 개시된 비마토프로스트에 대한 표 1의 등몰량의 화합물을 대체하여 유사하게 제조한다.

[0107] 달리 지시하지 않는 한, 본 명세서 및 청구 범위에 사용된 성분의 양, 분자량, 반응 조건, 등과 같은 특성을 나타내는 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 변형되는 것으로 이해되어야 한다. "약"은 FDA 및 다른 규제 기관에 따른 생물학적으로 동등한(bioequivalent) 것으로 간주되는 부형제의 농도 및 부형제의 유형의 변화를 가리킨다.

[0108] **실시예 XIII**

[0109] 원형 탈모증에 의한 탈모를 겪는 44세의 한 백인 남성이 6 달의 기간 동안 표 3의 0.1% w/w 비마토프로스트 조성물을 매일 한 번 자기 전에 도포한다. 도포 3달 후, 대상은 원래는 아무것도 없었고 과거 모발의 모낭의 암화(darkening)가 있었던 부위에서 새로운 모발의 성장을 발견할 것이다. 새로운 모발 성장의 관찰은 세극등현미경에서 고배율로 이루어지고 컴퓨터 보조 사진 분석을 통해 진행한다. 대조 및 치료 부위 사이의 차이의 기록은 세극등현미경과의 사용을 위해 특별히 선정된 카메라를 이용하여 수행한다.

[0110] **실시예 XIV**

[0111] 안드로겐성 탈모로 인한 남성형 패턴 대머리(male pattern baldness)로 고통받는 37세의 한 히스패닉계 남성이 표 3의 0.2% w/w 비마토프로스트 조성물을 하루에 두 번 모발이 눈에 띄게 얇아진 부위에 도포한다. 도포 63일 후, 새로운 모발 성장이 세극등현미경에서 고배율로 그리고 컴퓨터 보조 사진 분석을 통해 측정될 것과 같이 증가된 모발의 성장이 발견될 것이다. 만족스러운 수준의 모발 성장을 관찰한 후에, 이 환자는 0.2% w/w 비마토프로스트 조성물을 한 주에 두 번만 도포한다.

[0112] **실시예 XV**

[0113] 29세의 백인인 한 건강한 여성은 의사에 의해 어떠한 질환 또는 탈모 병태가 진단되지 않았음에도 불구하고 숱 많은 머리 및 더 많은 모발 성장을 가지기 원한다. 이 환자는 표 3의 0.3% w/w 비마토프로스트 조성물을 사용 약 3달 후 더 많은 모발 성장이 관찰될 때까지 하루에 한 번 도포할 것이다. 이 환자는 증가된 모발 성장을 유지하기 위해 상기 조성물을 한 주에 한 번 계속 도포한다.

[0114] **실시예 XVI**

[0115] 모낭 퇴행 증후군(follicular degeneration syndrome) 및 연관된 탈모로 진단받은 35세의 한 흑인 남성은 표 3의 0.03% w/w 비마토프로스트 조성물을 도포할 것이다. 상기 조성물을 하루에 두 번, 아침에 샤워 후 한 번 그리고 저녁에 한 번 도포할 것이다. 도포 46일 후, 증가된 모발 성장 및 모낭 퇴행 증후군의 증상이 완화되는 것이 관찰될 것이다. 이 환자는 이후 6 달 동안 도포를 지속한다.