



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0074513
 (43) 공개일자 2011년06월30일

(51) Int. Cl.
A61K 31/045 (2006.01) *A61K 31/60* (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7006688
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년09월28일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2011년03월23일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/058607
 (87) 국제공개번호 WO 2010/039654
 국제공개일자 2010년04월08일
 (30) 우선권주장
 12/244,924 2008년10월03일 미국(US)

(71) 출원인
쑤우 윈 엘
 미합중국 일리노이주 60527, 버리지, 존스톤로드 8552
 (72) 발명자
쑤우 윈 엘
 미합중국 일리노이주 60527, 버리지, 존스톤로드 8552
 (74) 대리인
특허법인지명

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 피부 감염의 국소 치료법

(57) 요약

본 발명은, 프로필렌 글리콜(propylene glycol)이 포유류의 피부질환에서 프로피오니박테리움 애크니(*Propionibacterium acnes*)를 박멸하거나 억제하는데 매우 효과가 있다는 예상외의 발견과, 피부질환치료에 있어서 프로필렌 글리콜 및 살리산의 이용에 관련된 것이다. 또한 본 발명은, 프로피오니박테리움 애크니를 박멸하거나 억제하는데 이용되는, 프로필렌 글리콜 단독의, 또는 프로필렌 글리콜과 살리산의 혼합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

포유류의 피부 질환에서 프로피오니박테리움 애크니를 박멸 및/또는 억제하기 위한 방법에 있어서, 약제학적 제형의, 치료 유효량의 프로필렌 글리콜 단독, 또는 치료 유효량의 살리실산과의 혼합물을, 피부 질환 영역에 국소 처방하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 피부 질환은 여드름이고, 상기 프로필렌 글리콜의 농도범위는 약 5 중량% 내지 약 100 중량%이고, 상기 살리실산의 농도 범위는 약 0.05 중량% 내지 약 6 중량%인 방법.

청구항 3

여드름 또는 주사(rosacea)를 치료하는 방법에 있어서, 약제학적 제형의, 치료 유효량의 프로필렌 글리콜을 포함하는 혼합물을, 여드름 또는 주사(rosacea) 병변에 국소 처방하는 것을 포함하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 혼합물은 살리실산을 더 포함하는 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 여드름 치료는 여드름 병변 영역에 대한 것인 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 주사(rosacea) 치료는 주사 병변 영역에 대한 것인 방법.

청구항 7

제 4항 또는 제6항에 있어서, 상기 프로필렌 글리콜의 농도범위는 약 5 중량% 내지 약 100 중량% 이고, 상기 살리실산의 농도 범위는 약 0.05 중량% 내지 약 6 중량%인 방법.

청구항 8

제1항, 제5항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로필렌 글리콜의 농도범위는 약 10 중량% 내지 약 100 중량%인 방법.

청구항 9

제1항, 제5항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로필렌 글리콜의 농도범위는 약 20 중량% 내지 약 100 중량%인 방법.

청구항 10

제1항, 제5항 또는 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로필렌 글리콜의 농도범위는 약 50 중량% 내지 약 100 중량%인 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 미국 시민인 윈 엘 초우 (Win L. Chiou)가 2008년 10월 3일자 미국출원번호 12/244,924에 대한 우선권을 주장하면서, 모든 지정국가를 대상으로 2009년 9월 28일 PCT 국제특허출원한 것이다.

[0002] 본 발명은, 프로필렌 글리콜(propylene glycol)이 포유류의 피부질환에서 프로피오니박테리움 애크니(Propionibacterium acnes)를 박멸하거나 억제하는데 매우 효과가 있다는 예상외의 발견과, 피부질환치료에 있

어서 프로필렌 글리콜 및 살리실산의 이용에 관련된 것이다. 또한 본 발명은, 프로피오니박테리움 애크니를 박멸하거나 억제하는데 이용되는, 프로필렌 글리콜 단독의, 또는 프로필렌 글리콜과 살리실산의 혼합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 여드름은 흔한 피부질환이다. 수많은 국소치료 또는 전신치료방법이 가능하다. (“Handbook of Nonprescription Drugs”, American Pharmaceutical Association, 2002, pages 777-791 ; Katsambas and Dessiniot, Dermatologic Therapy, 21:86-95, 2008). 기존의 치료법의 중대한 단점은, 종종 매일 처방 또는 관리를 수개월씩 요구하는 느린 반응에 있다. 또한 얻을 수 있는 만족적 결과가 종종 40% 내지 60%에 불과하다(Chiou, 2007, US Patent No. 7,258,875 B2). 다단계(3단계 또는 4단계) 치료가 종종 요구된다. 피부 건조와 자극은 흔하게 발생하고, 치료 후에 곰보자국이나 흉터가 남는 경우도 가끔 있다. 강력한 약의 경우 심각한 부작용도 가끔 발생한다. 천연 다가 금속화합물이 여드름 치료를 위해 최근 도입됐지만(Chiou, 2007, US Patent No. 7,258,875 B2), 글리세린과 증점제(thickening agent)의 채용으로 인해 제품이 딱딱한 것이 그 효능에도 불구하고 환자들이 꺼리는 큰 단점이다(미공표 연구). 이것은 주사(rosacea)를 치료하는 경우에도 마찬가지이다(Chiou, 2007, US Patent No. 7,258,875 B2).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 상기 검토에 비추어 볼 때, 여드름과 주사(rosacea)를 흉터나 곰보자국없이 국소 치료할 수 있는, 신규하고, 미용적으로 수용가능하며, 간단한 윈스텝으로서, 매우 안정되고 효능이 높은 치료방법의 개발이 요구된다. 이상적으로는, 새로운 약물 치료법은 처방전을 필요로 하지 않고, 동일한 조제물이 두 가지 질병의 치료에 사용될 수 있어야 한다. 본 발명은 이러한 목적을 달성하는 것을 목표로 하고 있다. 이것은, 여드름 감염의 주요 요인인 프로피오니박테리움 애크니에 대하여 강한 인비트로 살균력(in vitro bactericidal activity)을 지니는, 흔히 사용되고 매우 안전하며 빨리 흡수되는(미공표 연구) 화합물의 놀라운 발견으로 가능하다. 많은 다른 요인들이 여드름의 발생에 기여하는 것으로 알려져 있고, 여드름을 다루기 위한 광범위하고 다양한 접근이 시도되었다. 흥미롭게도, 동일한 화합물이 주사(rosacea) 감염을 치료하는 데에도 사용된다.

과제의 해결 수단

[0005] 프로필렌 글리콜은 무색, 무취의 단맛이 나는 가벼운 용제이다. 이것은 피부관리제품에 있어서 용제, 보습제, 피부관리제, 점도 감소제로서 거의 백년에 걸쳐 채용되어져 왔다 (“International Cosmetic Ingredients Dictionary and Handbook”, 2004, page 1536). 이것은 지금까지 마케팅 승인된 피부치료약에 있어서 불활성 첨가제로 리스트에 올라 있다. 일반적으로 사용되는 농도는 1% 내지 수%로 낮게 분포되어 있다.

[0006] 본 발명은, 고농도 인비트로(in vitro) 프로필렌 글리콜이 매우 효율적으로 프로피오니박테리움 애크니를 죽일 수 있다는 것(실시예 1)과, 어떠한 특별한 사전 클리닝이나 치료 없이도 고농도의(예를 들면 20 중량% 내지 80 중량%) 프로필렌 글리콜 수용액이 한번 또는 몇 번의 국소 치료 이후 0.5일내지 2,3일 이내에 곰보자국이나 흉터 없이 다양한 사이즈의 감염성 (화농성 또는 구진성) 여드름을 실질적으로 치료한다는(실시예 2 내지 4), 매우 놀랍고 신규한 발견을 개시한다. 75% 또는 80%까지의 프로필렌 글리콜을 포함하는 용액에서는 어떠한 부작용도 발견되지 않았다(실시예 3 내지 7). 순수(100%) 프로필렌 글리콜과 90% 프로필렌 글리콜 용액은 보통피부에 눈에 띄는 부작용을 유발하지 않았다(실시예 5). 75% 또는 80%의 프로필렌 글리콜 용액을 매일 사용하면 새로운 여드름 형성을 예방하는데 뛰어난 효과를 나타냈다(실시예 4). 75%의 프로필렌 글리콜과 0.5%의 살리실산을 포함하는 수용액은 거부반응 없이 여드름과 주사(rosacea)에 높은 효과를 나타냈다(실시예 6).

발명의 효과

[0007] 따라서 본 발명은, 포유류 피부질환에서 프로피오니박테리움 애크니를 박멸하고 억제하는 고효능의 매우 안전하고 신규한 방법을 제공한다. 상기 방법은 약제학적 제형의 치료 유효량의 프로필렌 글리콜 단독 또는 치료 유효량의 살리실산 또는 다른 항여드름 화합물의 혼합물을 피부 질환 영역에 국소처방하는 것을 본질적으로 구성하거나 또는 포함한다. 상기 방법은 주사(rosacea)의 치료에도 매우 효과적이다.

[0008] 따라서, 본 발명은 매우 신규하고, 간단하고, 윈스텝이며, 고효능이고 안전한, 여드름과 주사(rosacea)의 치료

방법을 제시한다. 상기 방법은 제형의 치료 유효량의 프로필렌 글리콜 단독 또는 치료 유효량의 살리실산 또는 다른 항여드름 화합물 또는 항주사 화합물의 혼합물을 피부 병변에 국소 처방하는 것을 본질적으로 구성하거나 또는 포함한다. 프로필렌 글리콜과 살리실산의 새로운 혼합에 관한 근거와 장점은 아래에 실시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0009] 본원에서 “치료(treatment)” 또는 “처리(treating)” 라는 단어는, 피부의 프로피오니박테리움 애크니를 박멸 및/또는 억제하는 것, 그리고 포유류의 여드름이나 주사(rosacea)의 증상을 개선하거나 해결하는 것, 치유하는 것, 진행을 방지(prevention)하는 것을 포함한다. 또한 상기 단어들은, 여드름이나 주사(rosacea) 발현을 개선하거나 해결, 치유, 진행을 방지하는 것을 돕거나 또는 잠재적으로 돕는 것을 포함한다. 또한 항여드름 또는 항주사(rosacea) 효능이나 관리를 포함한다. “유효량”이라는 단어는, 이러한 치료가 필요한 포유류에게 국소처방할 때 효과적 치료에 충분한 프로필렌 글리콜이나 살리실산의 양을 의미한다. “방지(prevention)”란 “예방”을 의미한다. “제형(dosage form)”이란, 용액이나 혼합액, 현탁액, 젤, 로션, 유화액(emulsion), 페이스트(paste), 크림, 스프레이, 의약반창고, 패드, 마스크를 포함하지만, 이것에 한정되지 않는다. 제형을 만드는 방법은 기본 원칙 및 다양한 약학문헌에 개시된 방법을 토대로 한다. “살리실산”은 살리실산이나 살리실산염을 가리킨다.
- [0010] 본 명세서에 기술된 프로필렌 글리콜 또는 다른 성분의 농도는 모두 중량대비이다. 프로필렌 글리콜의 유효 농도의 범위는, 약 5% 내지 약 100%, 약 8% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 100%, 약 15% 내지 약 100%, 약 20% 내지 약 100%, 약 25% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 100%, 약 10% 내지 약 90%, 약 15% 내지 약 90%, 약 20% 내지 약 90%, 바람직하게는 약 25% 내지 약 85%, 또는 약 50% 내지 약 90%이다. 순수한 100%의 프로필렌 글리콜을 사용하는 것은 프로피오니박테리움 애크니를 박멸하는 가장 극적인 효과를 나타낼 것으로 예상된다. 하지만, 이것은 피부 병변이나 민감한 피부에 약간의 가벼운 자극을 유발할 수 있다. 5% 내지 20%의 글리세린을 포함시키면 프로필렌 글리콜이 유발하는 가려움이나 따끔거림을 진정시키거나 제거할 수 있다 (실시예 2).
- [0011] 본 발명에 사용되는 제형은, 적당한 양의 물, 글리세린 또는 다른 용제, 전해액, pH 조절제(pH-modifiers), 계면활성제, 흡수강화제, 유화제, 농축제, 향료, 방부제, 또는 그들의 혼합물을 포함할 수도 있다.
- [0012] 본 발명의 제형은 하나 또는 그 이상의 선택적 또는 추가적 항여드름 성분을 포함할 수도 있지만, 반드시 요구되는 것은 아니다. 항여드름 성분은, 살리실산, 살리실산염, 과산화 벤조일, 메트로니다졸, 에리스로마이신, 테트라시클린과 그 유도체, 매크로라이드, 클린다마이신, 미노시클린, 메클로시클린, 클록시시클린, 아지트로마이신, 클레리트로마이신, 레티노이드, 아젤라산, 다가 금속화합물, 피콜린산, 덩손, 소염성분, 수렴제 또는 이들의 혼합물을 포함하지만, 이들에 한정되지 않는다.
- [0013] 살리실산은 그것의 면포용해(comedolytic) 특성 때문에 여드름 치료에 있어서 비처방전 약품으로 FDA의 승인을 받았다. 살리실산, 과산화벤조일, 항 프로피오니박테리움 의약품, 기타 많은 다른 성분(30개 또는 그 이상)이 종종 3, 4단계의 여드름치료요법에 채용된다. 피부건조나 자극은 상기 요법에 수반되는 주지의 문제점이다.
- [0014] 본 발명에서의 수용액에 있어서 프로필렌 글리콜과 살리실산의 신규한 배합은, 감염성 여드름(화농성 또는 구진성) 및 비감염성 여드름(실시예 6의 화이트헤드 및 블랙헤드)의 두 종류 모두에 모두 효과가 높다던가, 알레르기 및 부작용의 가능성이 매우 낮다거나(두 화합물은 천연 화합물이다), 피부에 진정, 습윤, 매끄러움, 탄력개선의 효과를 준다던가(실시예 7), 곰보자극이나 흉터를 유발하지 않고, 간단한 윈스텝으로 또는 “올인원(all-in-one)” 방법으로 여행자에게 편리함을 제공한다던가 (서너개의 병을 가지고 다니지 않아도 됨), 명백한 경제성이라던가 하는 많은 특별하고 중요한 장점을 제공한다. 더 나아가, 이것은 주사(rosacea) 치료에도 이용할 수 있다(실시예 7). 본 발명은 다른 세균성 피부 감염의 치료에도 이용할 수 있다. 살리실산 또는 살리실산염의 농도 범위는 약 0.05% 내지 약 2%, 또는 약 0.05% 내지 약 3%, 또는 약 0.05% 내지 약 6%이다. 본 발명의 제형은 피부진정효과를 위해 약 5% 내지 약 20%의 글리세린을 포함할 수 있다(실시예 2).
- [0015] 프로피오니박테리움 애크니를 박멸하거나 억제하기 위해, 또는 여드름이나 주사의 발현을 처리하기 위해, 투여제제는, 병변에, 또는 나중에 새로운 발현이 생길 수 있는 부분에 예방적으로, 하루에 수차례에 걸쳐 얇은 층으로 도포될 수 있다.
- [0016] 따라서, 본 발명은, 약제학적 제형의, 치료 유효량의 살리실산 또는 다른 항여드름 화합물 또는 항주사(rosacea) 화합물의 존재 또는 부존재 하에서, 치료 유효량의 프로필렌 글리콜을 여드름 또는 주사(rosacea) 병변에 국소 처방하는 것을 본질적으로 구성하거나 포함하는, 여드름 또는 주사(rosacea) 치료의 신규한 방법을

제공한다.

[0017] <실시예>

[0018] 본 발명은 후술하는 비제한적 실시예를 통해 예시된다.

[0019]

[0020] 실시예 1

[0021] 인비트로 시간-살균 연구(in vitro Time-Kill Studies)를 위한 20%, 65% 프로필렌 글리콜 수용액

[0022] 프로피오니박테리움 ATCC #6919를 사용한 표준 시간-살균 연구를 위하여 적당한 비율의 프로필렌 글리콜과 물을 혼합하여, 20% 또는 65% 프로필렌 글리콜 수용액을 준비했다. 20% 프로필렌 글리콜 수용액에서는 1시간에 47%의 박테리아가, 5시간에 98%의 박테리아가 박멸되었다. 65% 프로필렌 글리콜 수용액에서는 1시간에 91%의 박테리아가, 5시간에 99.6%의 박테리아가 박멸되었다. 최초 박테리아 수는 1.78×10^6 CFU/mL 였다. 더 높은 농도의 프로필렌 글리콜 용액은 더 높은 박멸율을 보일 것으로 예상된다.

[0023] 실시예 2

[0024] 여드름 치료를 위한 80% 프로필렌 글리콜 수용액 : 극적인 효과

[0025] 상기 프로필렌 글리콜 수용액은, 성인 이마에 난 감염성 구진성 여드름에 얇은 층으로 직접 도포되었다. 감염(염증)은 단지 한 번의 도포만으로 8시간 후에 실질적 치료를 의미하면서 완전히 사라진 것으로 보였다. 다른 날에, 좀 더 큰 구진성 여드름도 한 번의 도포 후 8시간 만에 흉터나 곰보자국 없이 실질적으로 치료되었다. 두 실시예 모두, 약한 가려움 및 따가움이 3분 정도 지속되었다. 이러한 경미한 부작용은 약간의 글리세린(약 10%)을 혼합물에 추가했더니 완전히 피할 수 있었다. 본 실시예 또는 후술하는 실시예에서는 병변이나 피부에 특별한 클린징은 요구되지 않는다. 따라서 이것은 진정으로 간단한 워시 또는 올인원 방법이라 할 수 있다.

[0026] 실시예 3

[0027] 여드름 치료를 위한 20%, 40%, 60% 프로필렌 글리콜 수용액

[0028] 상기 프로필렌 글리콜 용액은 피험자의 얼굴 위의 각각 다른 장소의 화농성 및 구진성 여드름을 치료하는데 사용되었다. 몇 번의 도포 후 2, 3일 이내에, 흉터나 곰보자국 없이 완벽한 치유가 되었다. 간지러움이나 따가움은 없었다.

[0029] 실시예 4

[0030] 여드름 치료를 위한 75%, 80% 프로필렌 글리콜 용액 : 극적인 예방 효과

[0031] 75% 프로필렌 글리콜 수용액이 4명의 성인의 다양한 크기의 화농성 및 구진성 여드름을 성공적으로 치료하기 위해 사용되었다. 또한 한 달 동안 2명의 성인에게 매일 사용되었는데 어떤 부작용도 없었고, 뛰어난 예방적 효과를 의미하는, 새로운 감염성 여드름을 완전히 억제하는 명백한 징후가 있었다. 이것은 10%의 글리세린을 함유한 80% 프로필렌 글리콜 용액에서도 마찬가지였다.

[0032] 실시예 5

[0033] 여드름이 없는 성인들에 대한 90% 프로필렌 글리콜 또는 100% 프로필렌 글리콜의 매일 도포

[0034] 순수한(100%) 프로필렌 글리콜 또는 90% 프로필렌 글리콜 수용액을 며칠에 걸쳐 보통피부의 얼굴과 팔에 반복적으로 도포하였다. 어떤 부작용도 발견되지 않았다.

[0035] 실시예 6

[0036] 여드름 및 주사(rosacea) 치료를 위한 75% 프로필렌 글리콜-0.5% 살리실산 용액

[0037] 상기 프로필렌 글리콜-살리실산 용액은 한 피험자의 주사(rosacea) 병변부분에 하루 두 번 도포되었고, 발현과 홍조를 빨리 조절하는 만족스러운 결과를 얻었다. 상기 용액은 두 피험자에 있어서 어떤 부작용 없이 여드름을 성공적으로 치료하는데 사용되었다. 나아가, 상기 용액은 화이트헤드에 대해 높은 효과를 지니고 블랙헤드에 대한 반응은 다소 느렸다. 고농도 살리실산이 더 효율적일 것이다. 프로필렌 글리콜은 살리실산을 위한 매우 훌륭한 용제이다.

[0038] 실시예 7

[0039] 프로필렌 글리콜의 조직치료 및 피부탄력개선 성질

[0040] 모든 실시예에서 프로필렌 글리콜 용액은 흉터나 곰보자국 없이 여드름 병변의 빠른 치료를 얻어냈다. 나아가, 프로필렌 글리콜 용액이 사용된 피부 부분은 매일 도포후 약 한 달후에 매끄럽고 탄력이 개선되었다. 이러한 결과는 프로필렌 글리콜의 조직치료 및 조직성장촉진 성질을 의미하는데, 이것은 비슷한 타입의 화합물인 글리세린에서 관찰되는 피부탄력개선현상과 비슷하다(Chiou et al., US Patent no. 6,616,923, B1 ; unpublished observations).

[0041] 상기 설명들은 예시하기 위한 것일 뿐 한정하기 위한 의도는 아니다. 당업자는 더 이상의 일반적 실험 없이도, 본 발명에 예시된 특정 실시예에 대한 많은 참조를 확신할 수 있다. 이러한 참조들은 본원의 청구항에 포함되는 것으로 의도된다.