



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2012-0117788  
 (43) 공개일자 2012년10월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/415** (2006.01) **A61K 9/12** (2006.01)  
**A61K 47/24** (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2012-7016200  
 (22) 출원일자(국제) 2010년11월23일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2012년06월22일  
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2010/002164  
 (87) 국제공개번호 WO 2011/061519  
 국제공개일자 2011년05월26일  
 (30) 우선권주장  
 2703/MUM/2009 2009년11월23일 인도(IN)

(71) 출원인  
**시플라 리미티드**  
 인도 뭄바이 400 008 뭄바이 센트럴  
 (72) 발명자  
**를라, 아마르**  
 인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 005 코라바 쿠페  
 파라데 13티에이치 플로어 131 메이커 타워즈 엘  
**말호트라 지나**  
 인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 010 마즈가온 오  
 퍼짓 마즈가온 포스트 오피스 4 앤더슨 하우스  
 (74) 대리인  
**오국진**

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 발명의 명칭 **국소용 폼 조성물**

**(57) 요약**

리팍시민을 포함하는 직장 투여를 위한 국소용 폼(foam) 약학 조성물이 기술된다. 또한 상기 조성물의 제조방법 및 약제로서의 상기 조성물의 용도가 기술된다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

리팍시민을 포함하는 폼(foam) 형태의 국소 직장 투여용 약학 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 수성 또는 비-수성 비히클을 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 상기 비-수성 비히클이 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 알칸올; 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 식물유; 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 유기 에스테르인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 상기 수용성 알칸올이 에탄올; 프로필렌 글리콜; 글리세롤; 폴리에틸렌글리콜; 폴리프로필렌 글리콜; 프로필렌 글리콜; 글리세틸 에스테르; 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 5**

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비히클이 수용성 알칸올 및 물을 포함하고, 수용성 알칸올과 물의 중량비가 0.05:10 내지 10:0.05인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 6**

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비히클이 조성물 총 중량의 10 중량% 내지 90 중량%를 구성하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 7**

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비히클이 조성물 총 중량의 20 중량% 내지 90 중량% 함량의 물 및 조성물 총 중량의 0 중량% 내지 50 중량% 함량의 수용성 알칸올을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 계면활성제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 계면활성제가 조성물 총 중량의 0.1 내지 1.0 중량%의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추진제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 추진제가 조성물 총 중량의 0.5 내지 20 중량%의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 가용화제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 유화제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 유화제가 조성물 총 중량의 1 내지 15 중량%의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 15**

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 항산화제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 보존제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 상기 보존제가 조성물 총 중량의 0.1 내지 0.2 중량%의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 18**

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 실리콘을 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 19**

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 총 중량의 0.01 내지 10 중량%의 리팍시민을 포함하는 조성물.

**청구항 20**

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 어떠한 미네랄 오일(mineral oil)도 함유하지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 5-아세틸살리실산(5-ASA), 설파살라진, 아살라진, 프레드니솔론, 또는 부테소나이드를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 22**

중량% 단위로 하기 성분들을 포함하는 폼(foam) 형태의 국소 직장 투여용 약학 조성물.

리팍시민	0.01-10 중량%
프로필렌 글리콜	10.0 - 40.0 중량%
유화 왁스(Emulsifying Wax)	1.0 - 10.0 중량%
세틸 알코올	0.1 - 5.0 중량%
폴리옥시에틸렌 10 스테아릴 에테르	0.1 - 1.0 중량%
메틸 파라벤	0.1 - 0.18 중량%
프로필 파라벤	0.01 - 0.02 중량%
트리에탄올아민	0.5 - 5.0 중량%
정제수	20.0 - 80.0 중량%
탄화수소 추진제 (프로판/n-부탄/이소부탄)	0.5 - 10.0 중량%

**청구항 23**

직장, 결장, 회장 말단부 또는 항문 질환의 치료, 예방 또는 완화의 유지를 위하여, 환자의 직장, 결장, 및/또는 회장 말단부에 투여하기 위한, 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물.

**청구항 24**

직장, 결장, 회장 말단부 또는 항문 질환의 치료, 예방 또는 유지를 위하여, 환자의 직장, 결장, 및/또는 회장 말단부에 투여하기 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 용도.

**청구항 25**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 직장, 결

장, 회장 말단부 또는 항문 질환을 치료, 예방, 또는 경감하는 방법.

**청구항 26**

하기 단계를 포함하는, 리팍시민을 포함하는 약학 조성물의 제조방법:

- (1) 유화제 및 계면활성제의 혼합물을 가열하여 오일 상(oily phase)을 형성시키는 단계;
- (2) 별도로, 보존제 및 물의 혼합물을 가열하는 단계;
- (3) 수용성 알칸올을 상기 보존제-물 혼합물에 첨가한 다음, 단계(1)의 오일 상과 혼합하는 단계; 및
- (4) 리팍시민을 단계(3)에서 얻어진 혼합물에 첨가하고, pH 조절제를 사용하여 pH를 원하는 값으로 조절하는 단계.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 단계(1)에서 유화 왁스를 상기 유화제 및 계면활성제와 함께 가열하는 것을 추가로 포함하는 제조방법.

**청구항 28**

제26항 또는 제27항에 있어서, 선택적으로 단계(4)의 생성물에 정제수를 첨가한 다음, 생성물을 분배기(dispenser)에 넣고, 상기 분배기를 추진제로 충전하는 단계를 추가로 포함하는 제조방법.

**청구항 29**

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리팍시민이 미세화된 형태(micronized form)인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 30**

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리팍시민의 입자 크기가 약 200 마이크로미터 이하인 것을 특징으로 하는 제조방법.

**청구항 31**

리팍시민을 함유하는 직장 형태 조성물에 있어서 윤활제 및 안정화제로서의 실리콘의 용도.

**청구항 32**

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물용 분배기(dispenser)로서, 상기 약학 조성물을 가압하에서 함유하는 캔; 환자에게 투여하기 위하여 상기 캔으로부터 상기 조성물의 계량 용량을 측정하기 위한 계량 밸브; 및 폼(foam)의 형태로 환자에게 상기 제제의 계량 용량의 방출을 작동시키기 위한 작동기를 포함하는 분배기.

**청구항 33**

제31항에 있어서, 상기 계량 용량이 상기 약학 조성물의 0.5 g 내지 10 g을 포함하는 것을 특징으로 하는 분배기.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 직장 투여에 적합한 리팍시민의 국소용 폼 조성물, 이의 제조방법, 및 결장, 항문 또는 직장 기능 이상의 치료, 예방 또는 완화의 유지를 위한 이의 용도에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 항문 열창, 항문 궤양, 급성 치질 질환, 및 항문관의 양성 상태(benign conditions)을 포함한 항문 질환은 모든 연령, 인종 및 성별의 환자 중에서 공통적이다. 그러나, 이러한 증상은 참는 것이 고통스럽지는 않을지라도, 치

료가 곤란하고 또한 불편할 수 있다. 항문 열창 또는 궤양을 갖는 환자는 자주 항문 통증 및 출혈을 경험하며, 그 고통은 배변 동안 및 배변 후 더욱 심하다.

- [0003] 치핵(haemorrhoids)은 항문 점막에 인접하여 위치한 특별한 혈관 부위(specialized vascular areas)이다.
- [0004] 다양한 치료법이 이러한 항문 질환을 치료하기 위하여 개발된 바 있다. 전형적인 비-수술 치료법은 부피형성 완화제(bulk laxatives) 및 좌욕을 포함한다. 좌욕은 항문 괄약근 메커니즘의 이완을 유도하기 때문에 도움을 준다(Shafik, "Role of warm-water bath in anorectal conditions: The thermosphincteric reflex, "J. Clin. Gastroenterol., 16:304-308, 1993).
- [0005] 국소 항문 치료법은 또한 치유를 촉진하고, 고통을 경감시키며, 종창 및 염증을 감소시키기 위하여 사용되는 접근법 중 하나이다. 국소 마취제, 코르티코스테로이드, 수렴제, 항생제, 및 기타 약물을 함유하는 제제를 포함한 많은 제제가 시도되고 있다.
- [0006] 경구를 통한 투여가 신약 및 신제형 연구 및 개발의 가장 일반적으로 추구되는 목표일 지라도, 경구투여가 항상 가능하거나 혹은 바람직한 것은 아니다. 경구 투여 제제 형태 개발의 잠재성은 상부 위장관에서 거의 흡수되지 않고 또한 단백질 분해효소에 대하여 불안정한 활성 성분에 대해서는 극히 제한된다. 일부 약물은 국소 위장 또는 상부 위장관 자극을 야기하거나 혹은 500 mg을 초과하는 투여량을 필요로 한다. 어떤 환자들, 특히 어린이, 노인, 연하곤란을 갖는 환자들은 자주 경구용 정제 또는 캡슐제로 치료하기가 곤란하다. 또한, 어떤 질환 특히 항문직장 조직과 관련된 질환의 치료는 손상 부위 가까이 직접 투여에 의해 가장 잘 달성된다. 경구투여가 일부 이들 질환 조직을 표적으로 하는 약물을 위하여 사용될 수 있을지라도, 투여된 약물에 대한 전신 부위(entire body compartment)의 노출은 비효율적이며, 원하지 않는 부작용에 이를 수 있다.
- [0007] 그러나, 직장 약물 투여는 국소 및 전신 약물 수송 모두에 가능할 수 있다. 직장 약물 투여는 경구 투여를 대신 하여 약물을 전신적으로 수송하기 위하여 사용될 뿐 아니라, 항문직장 부위의 국소 질환을 치료하기 위해서도 효율적으로 사용되어 왔다. 큰 표면적, 소화-통과 대사를 회피할 수 있는 능력, 장시간의 체류시간을 포함한, 이러한 표적화된 수송의 장점들은 국소적으로 작용하는 약물의 수송을 위하여 이 투여경로를 더욱 유망하게 한다.
- [0008] 좌제, 용액, 현탁액 또는 정체관장제(retention enemas)는 대표적인 몇몇의 직장 투여 형태이다. 물론, 액체 제제는 주로 사용의 불편함 및 낮은 환자 순응도로 인하여 매우 제한적으로 적용된다. 직장 투여용 겔, 폼(foams), 또는 연고제와 같은 반-고체 제제는 직장 강(rectal cavity) 내 제형의 체류가 환자의 복약순응도 문제를 감소시키기 때문에, 액체 제제에 비하여 장점을 제공할 수 있다.
- [0009] 그러나, 사용되는 제제 어느 것도 치유 시간을 줄이거나 혹은 관련된 통증을 완전히 경감시키는 것을 확실히 보여준 바 없었으며, 또한 (3종의 항생제인 네오마이신, 폴리믹신 B 설페이트 및 바시트라신 아연을 함유하는) Neosporin<sup>®</sup> 연고제와 같은 몇몇의 치료제는 매우 민감성이다. 결론적으로, 항생제는 그 질환을 치료하는데 유용하지 않은 것으로 밝혀졌다. 치유시간을 줄이고, 통증을 경감시키며, 또한 손상된 직장 및 항문 조직의 치유를 촉진시키는데 유용한 조성물을 제공할 필요성이 당업계에 존재한다.
- [0010] 리팍시민은 수-불용성, 반-합성의 리파마이신계 비-전신성 항생제이며, 리파마이신 계열의 항생제에 속하고, 화학명 [(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-펜타히드록시-27-메톡시-2,4,11,16,20,22,24,26-옥타메틸-2,7-(에폭시펜타데카-[1,11,13]트리엔이미노)벤조퓨로[4,5-e]피리도[1,2-a]-벤즈이미다졸-1,15(2H)-디온,25-아세테이트]를 가지고 있다.
- [0011] 리팍시민은 리팍피신과 유사한 항균 활성을 나타낸다고 기술된 바 있다[Venturini A. P. and Marchi E., Chemioterapia, 5 (4), 257-256, (1986)]. 그러나, 리팍시민은 경구투여 후 전신 경로를 통하여 흡수되지 않는다는 점에 있어서, 그 작용기전은 리팍피신과 상이하하며[Venturini A. P., Chemotherapy, 29, 1-3, (1983) and Cellai L. et al., Chemioterapia, 3, (6), 373-377, (1984)], 이는 위장관에 의해 흡수될 수 없는, 화합물의 양쪽이온성 성질(zwitterionic nature)에 기인한다[Marchi E. et al., J. Med. Chem., 28, 960-963, (1985)].
- [0012] 리팍시민은 알코올, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 및 톨루엔에 용해된다. 감염성 설사, 과민성 장 증후군, 소장자 항문 질환, 크론 질환(Crohn's disease), 및/또는 채식 기능부전을 야기하는 편재화된 위장관 박테리아에 대하여, 리팍시민은 위장관에서 박테리아 RNA 합성을 저해함으로써 광범위-스펙트럼의 항-박테리아 활성을 나타낸다. 리팍시민은 이. 콜라이(E. coli)에 의한 여행자 설사를 치료하기 위하여, 미국 식품의약품안전청에 의해

허가되었다.

- [0013] 리팍시민은 3.4 ng/mL의 Cmax, 0.8 시간의 Tmax로 낮은 전신 흡수를 나타내며, 중간정도로 혈장 단백질에 결합된다(67.5%). 리팍시민은 1.8 시간의 반감기를 가지며, 주로 변으로 배설되며(투여된 용량의 97%), 뇨로 0.32%가 배설된다.
- [0014] 리팍시민은 경구 경로에 의해 흡수되지 않으며[Venturini A. P., Chemotherapy, 29, 1-3, (1983)], 국소 투여에 의해서도 흡수되지 않는다[Venturini A. P. et al., Drugs Exptl. Clin. Res., 13, 4, 233-6, (1987)].
- [0015] 이러한 특이한 약물동태학적 거동으로 인하여, 리팍시민은 랫트에서 경구로 투여되었을 때 2000 mg/kg/os의 용량에서도 독성이 없으며, 따라서 미생물학적, 약동력학적 및 독성학적 데이터에 근거하여, 이 약물은 박테리아성 위장관염, 신경학적 증상(neurological symptoms) 및 간성 뇌병증(hepatic encephalopathy)의 임상 증상의 치료 및 위장관의 수술 전 및 후 치료를 위하여 사용되어 왔다[Alvisi V. et al., J. Int. Med. Res., 15, 49-56, (1987), Testa R. et al., Drugs Exptl. Clin. Res., 11, 387-392, (1985), Gruttadauria G. et al., Eur. Rev. Med. Pharm. Sci., 9, 100-105, (1987)].
- [0016] 위장관 점막을 침투하지 못하여 위장관 액과 접촉하면서 남아있는 미생물인, 비-침습적 균주인 에스케리치아 콜라이(Escherichia coli)에 의한 병변의 치료를 위하여, 리팍시민이 사용된다.
- [0017] 리팍시민은, 설사 증후군, 장내 세균층의 변화, 여름 설사-유사 에피소드, 여행자 설사 및 장염을 동반한, 병인(etiology)이 부분적으로 혹은 완전히 그람-양성 및 그람-음성 박테리아에 의해 지속되는 급성 또는 만성 장 감염에 기인하는 병변의 치료; 위장관 수술에 있어서 수술 전 및 후의 감염 합병증의 예방; 및 보조제로서 고암모니아혈증(hyperammonaemia) 치료를 위하여 또한 허가되어 있다.
- [0018] 리팍시민은 정제, 경구 현탁액용 과립 및 연고제로서 사용되며, 유럽 및 미국 및 많은 다른 국가에서 판매되고 있다. 예를 들어, 정제가 여행자 설사를 위하여 200 mg의 투여량으로, 상품명 Xifaxan<sup>®</sup>으로 현재 판매되고 있다.
- [0019] 이탈리아 특허 제1,154,655호 및 미국 특허 제4,341,785호는 모두 화합물 4-테스옥시-4'-메틸-피리도[1'2':1.2]이미다조[5.4-c]리파마이신 SV 즉, 리팍시민을 개시하고 있다.
- [0020] Alfa Wassermann의 미국 특허 제7,045,620호 S.p.A. 및 W02006/094662는 모두 리팍시민의 결정다형 형태들을 개시하고 있다.
- [0021] Marchi 등의 미국 특허 제4,341,785호는 항-박테리아 효능을 갖는 이미다조-리파마이신 유도체 및 이의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 특허는 또한 항-박테리아용 약학 조성물 및 위장관의 박테리아 질환의 치료를 위한 이의 사용방법을 개시하고 있다.
- [0022] Cannata 등의 유럽 특허 제EP0161534호는 피리도-이미다조 리파마이신의 합성방법을 개시하고 있다. 상기 방법은, 산업적 관점에서 만족스럽지 못한 수율을 제공하는 Marchi의 '785 특허에 비하여 개선된 제조방법으로서 기술되어 있다.
- [0023] Ferrieri 등의 유럽 특허 제EP0858804호는 크립토스포리디움증(cryptosporidiosis) 유래의 설사 치료에 있어서의 경구용 리팍시민 조성물의 용도를 기술하고 있다.
- [0024] Ferrieri 등의 미국 특허 제5,352,679호는 헬리코박터 파이로리 박테리아에 의해 야기된 소화불량의 치료를 위한 제제에 있어서의 리팍시민(INN)의 용도를 기술하고 있다. 상기 특허에 개시된 리팍시민 제제는 경구투여를 위한 정제, 캡슐제, 당-코팅된 정제, 과립제 또는 시럽의 형태이다.
- [0025] Egidio 등의 미국 특허 제5,314,904호 및 제6,140,355호는 질내 감염의 치료를 위한 리팍시민을 함유하는 조성물을 개시하고 있다.
- [0026] WO 2007/103448은 항-직장기능이상 약물(anti-rectal dysfunction agent) 및 리팍시민을 포함하는 약학 조성물을 개시하고 있다. 바람직한 항-직장기능이상 약물은 니트로글리세린과 같은 산화질소(nitric oxide) 조절제이다. 상기 특허출원에 개시된 실시예는 리팍시민 및 니트로글리세린을 포함하는 연고제와 관련된다.
- [0027] Smith Kline & French에 의한 EP-A-0468555 및 EP-A-0395329 및 Physiopharm에 의한 FR-A2647344는 수성 폼(foam) 조성물을 개시하고 있으며, 여기에서 동일한 성분 또는 성분들의 혼합물(즉, 하나 이상의 클로로포름으로 카본)이 폼화제(foaming agent) 및 통상의 에어로졸 캔으로부터 조성물의 방출을 위한 추진제로서 사용된다.



- [0028] 그러나, 원하는 효과를 제공할 수 있는 리팍시민의 국소용 제제에 관한 선행기술의 개시는 거의 없다.
- [0029] 결장 또는 직장의 감염 혹은 장애의 국소 치료는 경구 경로보다 더 바람직하다는 것이 알려져 있으며, 이는 상기 제제가 작용 부위에 직접 적용되고, 따라서 장애가 위치하는 부위에 신속히 도달하여 작용하기 때문이다.
- [0030] 선행기술에 따르면, 활성 성분의 국소 수송은 바람직하게는 좌제, 관장제, 연고제, 크림, 및 폼(foam)을 사용한 직장 투여에 의하여 달성된다. 이들 중, 좌제가 가장 통상적인 것이다. 좌제 기제는 일반적으로 지방이지만, 수-용성 혹은 수-혼화성 기제도 사용된다. 우수한 생체이용율을 얻기 위해서는, 활성 성분이 직장 혹은 결장 점막과 접촉하여야 한다.
- [0031] 연고제 및 크림은 자주 창상 조직의 호흡을 촉진하는 환경을 만들지 못하며, 피부의 정상적인 호흡에 적합하지 않다. 더욱이, 특히 직장 혹은 결장의 벗겨지고, 상처입고 혹은 부어오른 점막에 연고제 및 크림의 적용 과정에서 통증 및 자극을 경험하게 될 가능성이 존재할 수 있다.
- [0032] 수성 폼 제제는 덜 통상적인 직장용 제제 형태이다. 이 제제는 좌제 및 관장제에 비하여 복잡한 포장뿐만 아니라 상대적으로 복잡한 제조를 요구한다. 그러나, 좌제에 비하여 관장제 및 폼으로 더 우수한 퍼짐 효과가 얻어지므로, 더욱 먼 장관 부위까지 도달될 수 있다.
- [0033] 폼을 사용한 활성 성분의 수송이 다른 국소 수송 형태에 비하여, 주위 조직에 더 잘 퍼지는 것과 같은, 다양한 장점을 제공할 수 있을지라도, 직장용 폼(rectal foams)은 임의의(arbitrary) 환경하에서 형성시킬 수 없는 복잡한 제제이며, 이는 폼-형성 성분들 사이에 특별한 균형을 요구하기 때문이다. 특히 투여가 작은 직경을 갖는 적용기 노즐을 통하여 이루어질 때, 조성에 있어서의 약간의 변화도 폼의 붕괴를 야기하거나 혹은 폼이 전혀 형성되지 않는다. 직장 수송을 위한 대부분의 폼 투여 형태는 현재까지 코르티코스테로이드를 포함하며, 일부의 제품이 살균제, 항진균제, 항-염증제, 국소마취제, 피부 연화제, 및 보호제(protectants)를 수송하기 위하여 사용된 바 있다(American Journal of Drug Delivery, 2003, vol. 1(1), pp. 71-75). 그러나, 여전히 극히 소수가 상업적으로 판매되고 있다.
- [0034] 직장 또는 질내 투여를 위한 통상의 폼은 액체 비히클에 용해 또는 현탁된 약학적 활성 성분, 적어도 하나의 추진제 가스, 및 폼화 성질(foaming properties)을 갖는 계면활성제와 함께 가압 용기 내에 충전된다. 활성성분으로서 메살라진, 페퍼민트, 수크랄페이트 또는 부테소나이드가 폼화 계면활성제를 함유하는 액체 비히클 내에 분산되고, 추진제 가스를 갖는 가압 분무기를 사용하여 결장 내 국소 작용을 위해 투여되는 예가 EP-A-468 555에 기술되어 있다.
- [0035] 리팍시민의 소수성 성질 때문에, 이는 사실상 물에 불용성이지만, 알코올에는 쉽게 용해된다. 적절한 양의 활성 성분이 유기 용매, 수용성 알코올과 같은 가용화제를 사용하여 용해될 수 있다. 그러나, 제제가 이 방식으로 제조된다면, 단기간 동안만 안정하게 남아있을 수 있으며, 이는 활성 성분의 상당량이 단기간 내에 분해되기 때문이다.
- [0036] 이러한 문제점 때문에, 즉시 사용가능한 투여 형태로 환자에 의해 직접 사용될 수 있는 국소용 리팍시민 제제는 도전과제로 남아있다. 선행기술에 제시된 리팍시민의 적합한 조성물은 연고제 및 질내 폼(vaginal foam)이다. 연고제는 즉시 사용가능한 형태가 아니라, 사용 전에 적절한 오일성 비히클 중에 리팍시민 정제를 분쇄하고, 이 혼합물을 연고 기제와 혼합하는 귀찮은 과정에 의해 제조될 수 있다. 더욱이, 질내 폼은 제제화되었을 때 압축 가스 팩에 제공시 안정하게 남아있지 않을 수 있다.
- [0037] 따라서, 직장 투여에 적합한 리팍시민의 국소용 폼 조성물로서, 치유 시간을 감소시키고, 통증을 경감시키며, 손상된 직장 및 항문 조직의 치유를 촉진시키는데 유용하고, 또한 저장 기간에 걸쳐 안정하게 남아있는 리팍시민의 국소용 폼 조성물을 개발할 필요성이 존재한다.
- [0038] 그러나, 수성 및/또는 비-수성 비히클 중, 직장 투여에 적합한, 효과적인 안정한 리팍시민 조성물을 제공하는데 있어서 문제점들이 존재한다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0039] **목적**
- [0040] 본 발명의 목적은 직장 투여에 적합한 리팍시민의 국소용 폼 조성물을 제공하는 것이다. 수성 및/또는 비-수성

비히클을 갖는 효과적인 제제를 제공하는 것이 특별한 목적이다.

- [0041] 본 발명의 다른 목적은 더욱 우수한 퍼짐 효과를 갖는 리팍시민의 국소용 폼 조성물을 제공하는 것이다.
- [0042] 본 발명의 또다른 목적은 저장 기간에 걸쳐 안정하게 남아있는 리팍시민의 국소용 폼 조성물을 제공하는 것이다.
- [0043] 본 발명의 또다른 목적은 직장 투여에 적합한 리팍시민의 국소용 약학 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0044] 본 발명의 또다른 목적은 상기 리팍시민의 국소용 폼 조성물을 환자에게 투여함으로써, 결장 또는 직장 기능 이상을 치료, 예방, 또는 완화의 유지 방법을 제공하는 것이다.
- [0045] 본 발명의 또다른 목적은 치료된 환자에 의한 배변 후에도 유효하게 남아있는, 직장 투여를 위한 리팍시민의 국소용 폼 조성물을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0046] **요약**
- [0047] 본 발명의 첫 번째 태양에 따라, 직장 투여를 위한 리팍시민의 국소용 폼(foam) 조성물이 제공된다.
- [0048] 추가의 태양에 따라, 적어도 하나의 계면활성제 및 적어도 하나의 추진제 또는 이들의 혼합물과 같은, 하나 이상의 약학적 첨가제 또는 담체를 포함하는, 직장 투여를 위한 리팍시민의 국소용 폼 조성물이 제공된다.
- [0049] 추가의 태양에 따라, 상기 리팍시민의 국소용 폼 조성물의 제조방법이 제공된다.
- [0050] 추가의 태양에 따라, 결장 또는 직장 기능 이상의 치료, 예방 또는 완화의 유지를 위하여, 환자의 직장, 결장, 및/또는 회장 말단부에 투여하기에 적합한 약제의 제조에 사용하기 위한 리팍시민의 국소용 폼 조성물이 제공된다.
- [0051] 또다른 태양에 따라, 상기 리팍시민의 국소용 폼을 항문 질환의 치료, 예방, 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 항문 질환을 치료, 예방, 또는 경감하는 방법이 제공된다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0052] **상세한 설명**
- [0053] 상기에서 논의된 바와 같이, 직장 투여에 적합한 리팍시민의 국소용 폼(foam) 조성물을 개발할 필요성이 존재한다.
- [0054] 본 발명자들은 상기 목적을 달성할 수 있고 또한 국소 항-감염 작용을 나타내는, 리팍시민의 국소용 폼 조성물을 개발하였다.
- [0055] 놀랍게도, 본 발명자들은 약학적 첨가제 또는 담체의 적절한 조합을 사용함으로써, 직장 투여에 적합한 리팍시민의 국소용 약학 조성물을 달성하는 것이 가능하고 또한 상기한 목적을 달성하는 것이 가능하다는 것을 발견하였다. 구체적으로, 본 발명자들은 수성 및/또는 비-수성 비히클에 의해 국소용 폼 조성물로서 리팍시민을 제제화하는 방법을 발견하였다.
- [0056] 특히, 리팍시민을 포함하는 국소용 폼 조성물에서 수용성 알칸올과 물의 특정 비율의 사용에 의해, 저장 기간에 걸쳐 상기 조성물이 안정하게 유지된다. 수용성 알칸올과 물의 비율은 중량을 기준으로 바람직하게는 약 0.05:10 내지 10:0.05이다.
- [0057] 본 발명에서 사용하기에 적합한 약학적으로 허용가능한 수용성 알칸올은 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 글리세릴 에스테르와 같은 폴리알코올, 또는 이들의 혼합물로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0058] 본 명세서에서, 용어 '리팍시민'은 명세서 전체적으로 넓은 의미로 사용되며, 리팍시민 자체뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 약학적으로 허용가능한 유도체, 약학적으로 허용가능한 결정다형체 또는 약학적으로 허용가능한 프로드럭(prodrugs)을 포함한다. 사용되는 리팍시민은 또한 결정다형 형태 또는 무정형 형태일 수 있다. 리팍시민의 결정다형 형태들의 예는, 미국특허출원 제10/728,090호, 미국특허출원 제11/135,651호, 유럽특허출원 제04005541호 및 유럽특허출원 제15227호에 기술된 바와 같이, 리팍시민의 결정다형 [알파], 결정다형 [베타], 결정다형 [감마], 결정다형 [델



타], 및 결정다형 e를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0059] 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제 또는 담체와 함께 직장 투여에 적합한 리팍시민을 포함하는 국소용 폼 조성물로서, 저장 기간에 걸쳐 안정하게 유지되는 국소용 폼 조성물을 제공한다.
- [0060] 본 발명에 따른 직장용 폼 조성물 중 리팍시민의 함량은 조성물 총 중량에 대하여 바람직하게는 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%, 더욱 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 8 중량%의 범위이다.
- [0061] 일 구현예에서, 본 발명은 밸브 작동시 가스 매질 중의 액체 및/또는 고체 물질의 미세 분산물(fine dispersion)을 방출하는 압축 가스 용기에 채워진 직장용 폼의 형태로 하나 이상의 약학적 첨가제/담체와 함께 리팍시민을 포함하는 국소용 폼 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 다른 국소 투여 형태에 비해, 적용하기 쉽고, 덜 농후하며, 더 쉽게 퍼진다. 선택적으로, 상기 조성물은 제제 구성성분에 따라, 유연(emollient) 또는 건조 기능을 직장 점막에 제공하도록, 다양한 방법으로 제제화될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물의 또다른 장점은 환자 및 소비자 수용도(acceptance)에 의한 사용의 용이성이다.
- [0062] 다른 구현예에서, 상기 국소용 폼 조성물은 미네랄 오일(mineral oils)을 함유하지 않을 수 있다. 이러한 성분들의 단점은 이들이 이미 부어오른 직장 또는 항문 부위를 추가로 자극할 수 있다는 점이다.
- [0063] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 국소용 폼 조성물은 리팍시민, 적어도 하나의 계면활성제 및 적어도 하나의 추진제, 수용성 알칸올, 물 및 선택적으로 다른 약학적 첨가제 또는 담체를 포함한다.
- [0064] 수용성 알칸올들의 혼합물이 본 발명에 따른 국소용 폼 조성물에 대한 바람직한 비히클일 수 있으나, 적절한 비-수성 비히클이 본 발명의 국소용 폼 조성물에 사용될 수 있으며, 상기 비-수성 비히클은 올리브 오일과 같은 식물유; 에틸 올리에이트와 같은 주사용 유기 에스테르 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0065] 직장 또는 결장 점막과 양립가능한 적절한 비히클을 사용하는 것이 또한 바람직하다.
- [0066] 선택적으로, 계면활성제가 폼화 작용(foaming action)을 수행할 수 있도록 액체 비히클은 매우 친수성인 유기 물질에 근거할 수도 있으나, 바람직하게는 활성 성분 및 이들의 안정화제와 같이 제제에 존재하는 다른 성분들에 의해 방해되어서는 안되며, 반면에 특정 아주반트(폼 일관성 조정제(foam consistency correctors) 등)는 강한 친수성 및 친유성 성질을 갖는 것들로부터 바람직하게 선택된다.
- [0067] 상기 비히클은 조성물 총 중량에 대하여 전형적으로 10 중량% 내지 95 중량%, 바람직하게는 10 중량% 내지 90 중량%, 더욱 바람직하게는 20 내지 70 중량%를 구성한다.
- [0068] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 국소용 폼 조성물에 사용되는 비히클은 조성물 총 중량에 대하여 약 20 중량% 내지 약 90 중량% 함량의 물 및 조성물 총 중량에 대하여 약 0 중량% 내지 50 중량% 함량의 수용성 알칼올, 바람직하게는 프로필렌 글리콜을 포함한다. 바람직하게는, 상기 비히클은 조성물 총 중량에 대하여 약 20-80 중량%의 물을 포함한다. 바람직하게는, 상기 비히클은 조성물 총 중량에 대하여 5-40 중량%의 수용성 알칼올을 포함한다. 가장 바람직하게는, 상기 비히클은 조성물 총 중량에 대하여 약 20-80 중량%의 물 및 조성물 총 중량에 대하여 5-40 중량%의 수용성 알칼올을 포함한다.
- [0069] 비-수성 비히클, 특히 수용성 알칼올, 더욱 구체적으로는 프로필렌 글리콜의 바람직한 함량은 조성물 총 중량에 대하여 10 내지 40 중량%이다.
- [0070] 본 발명의 수성 폼 조성물에 사용될 수 있는 계면활성제의 예는 음이온성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 및 양성이온성 계면활성제(amphoteric surfactants)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 음이온성 계면활성제의 예는 암모늄 라우릴 설페이트, 소듐 라우릴 설페이트, 암모늄 라우레스 설페이트, 소듐 라우레스 설페이트, 알킬 글리세릴 에테르 설포네이트, 트리에틸아민 라우릴 설페이트, 트리에틸아민 라우레스 설페이트, 트리에탄올아민 라우릴 설페이트, 트리에탄올아민 라우레스 설페이트, 모노에탄올아민 라우릴 설페이트, 모노에탄올아민 라우레스 설페이트, 디에탄올아민 라우릴 설페이트, 디에탄올아민 라우레스 설페이트, 라우릭 모노글리세라이드 소듐 설페이트, 포타슘 라우릴 설페이트, 포타슘 라우레스 설페이트, 소듐 라우릴 사르코시네이트, 소듐 라우로일 사르코시네이트, 라우릴 사르코신, 코코일 사르코신, 암모늄 코코일 설페이트, 암모늄 라우로일 설페이트, 소듐 코코일 설페이트, 소듐 라우로일 설페이트, 포타슘 코코일 설페이트, 포타슘 라우릴 설페이트, 트리에탄올아민 라우릴 설페이트, 트리에탄올아민 라우릴 설페이트, 모노에탄올아민 코코일 설페이트, 모노에탄올아민 라우릴 설페이트, 소듐 트리데실 벤젠 설포네이트, 소듐 도데실 벤젠 설포네이트, 코코넛 알킬 트리에틸렌 글리콜 에테르 설페이트의 소듐 및 암모늄 염; 탈로(tallow) 알킬 트리에틸렌 글

리콜 에테르 설페이트, 텔로 알킬 헥사옥시에틸렌 설페이트, 디소듐 N-옥타데실설포숙시네이트, 디소듐 라우릴 설포숙시네이트, 디암모늄 라우릴 설포숙시네이트, 테트라소듐 N-(1,2-디카르복시에틸)-N-옥타데실설포숙시네이트, 소듐 설포숙신산의 디아밀 에스테르, 소듐 설포숙신산의 디헥실 에스테르, 소듐 설포숙신산의 디옥틸 에스테르, 도큐세이트 소듐(docusate sodium), 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 계면활성제의 바람직한 함량은 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 10.0 중량%; 더욱 바람직하게는 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 8.0 중량%의 함량으로 존재한다.

[0071] 비이온성 계면활성제의 예는 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 소르비탄 에스테르, 세틸 옥타노에이트, 코카마이드 DEA(cocamide DEA), 코카마이드 MEA, 코카미도 프로필 디메틸 아민 옥사이드, 코코넛 지방산 디에탄올 아마이드, 코코넛 지방산 모노에탄올 아마이드, 디글리세릴 디이소스테아레이트, 디글리세릴 모노이소스테아레이트, 디글리세릴 모노라우레이트, 디글리세릴 모노올리에이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 에톡실화 피마자유(ethoxylated castor oil), 글리세릴 모노이소스테아레이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노올리에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 트리카프릴레이트/카프레이트, 글리세릴 트리이소스테아레이트, 글리세릴 트리올리에이트, 글리콜 디스테아레이트, 글리콜 모노스테아레이트, 이소옥틸 스테아레이트, 라우라마이드 DEA(lauramide DEA), 라우르산(lauric acid) 디에탄올 아마이드, 라우르산 모노에탄올 아마이드, 라우릭/미리스탄산 디에탄올 아마이드, 라우릴 디메틸 아민 옥사이드, 라우릴/미리스틸 아마이드 DEA, 라우릴/미리스틸 디메틸 아민 옥사이드, 메틸 글루세스(methyl gluceth), 메틸 글루코오스 세스퀴스테아레이트, 올레아마이드 DEA, PEG-디스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 부틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 라우릴 아민, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에스테르, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 노닐페닐 에테르, 폴리옥시에틸렌 옥틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 옥틸페닐 에테르, 폴리옥시에틸렌 올레일 아민, 폴리옥시에틸렌 올레일 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 올레일 에스테르, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 아민, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에스테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 텔로(tallow) 아민, 폴리옥시에틸렌 트리데실 에테르, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 세스퀴올리에이트, 소르비탄 트리올리에이트, 스테아르아마이드 DEA(stearamide DEA), 스테아르산 디에탄올 아마이드, 스테아르산 모노에탄올 아마이드, 라우레스-4, 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0072] 양성이온성 계면활성제의 예는 소듐 N-도데실-알라닌, 소듐 N-라우릴-이미노디프로피오네이트, 미리스토암포아세테이트(myristoamphoacetate), 라우릴 베타인, 라우릴 설포베타인, 소듐 3-도데실-아미노프로피오네이트, 소듐 3-도데실아미노프로판 설포네이트, 소듐 라우로암포아세테이트(sodium lauroamphoacetate), 코코디메틸 카르복시메틸 베타인, 코코아미도프로필 베타인, 코코베타인, 라우릴 아미도프로필 베타인, 올레일 베타인, 라우릴 디메틸 카르복시메틸 베타인, 라우릴 디메틸 알파카르복시에틸 베타인, 세틸 디메틸 카르복시메틸 베타인, 라우릴 비스-(2-히드록시에틸)카르복시메틸 베타인, 스테아릴 비스-(2-히드록시프로필)카르복시메틸 베타인, 올레일 디메틸 감마-카르복시프로필 베타인, 라우릴 비스-(2-히드록시프로필)알파-카르복시에틸 베타인, 올레아미도프로필 베타인, 코코 디메틸 설포프로필 베타인, 스테아릴 디메틸 설포프로필 베타인, 라우릴 디메틸 설포에틸 베타인, 라우릴 비스-(2-히드록시에틸)설포프로필 베타인, 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0073] 양이온성 계면활성제의 예는 베헤닐 트리메틸 암모늄 클로라이드, 비스(아실옥시에틸)히드록시에틸 메틸 암모늄 메토설페이트, 세트리모늄 브로마이드, 세트리모늄 클로라이드, 세틸 트리메틸 암모늄 클로라이드, 코카미도 프로필아민 옥사이드, 디스테아릴 디메틸 암모늄 클로라이드, 디텔로에디모늄 클로라이드, 구아 히드록시프로필트 리모늄 클로라이드, 라우랄코니움 클로라이드, 라우릴 디메틸아민 옥사이드, 라우릴 디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 라우릴 폴리옥시에틸렌 디메틸아민 옥사이드, 라우릴 트리메틸 암모늄 클로라이드, 라우트리모늄 클로라이드, 메틸-1-올레일 아마이드 에틸-2-올레일 이미다졸리늄 메틸 설페이트, 피콜린 벤질 암모늄 클로라이드, 폴리쿠아테미움, 스테아르알코니움 클로라이드, 스테아릴 디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 스테아릴 트리메틸 암모늄 클로라이드, 트리메틸글라이신, 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0074] 선택된 2종 이상의 계면활성제 중, 선택된 적어도 하나의 계면활성제는 유화 작용을 제공할 수 있는 반면, 다른 것은 폼-안정화 작용을 제공할 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 사용된 적어도 하나의 계면활성제는 유화 작용을 가질 수 있으며, 사용된 나머지 계면활성제는 폼 안정화 작용을 가질 수 있음을 또한 이해할 것이다. 상기 계면활성제(들)은 직장 및 결장 점막과 양립가능하게 유지되고, 또한 원하는 약학적 효과를 달성하지만 자극의 문제를 야기하지 않는 함량으로 존재하도록, 바람직하게 선택된다.

- [0075] 본 발명의 추가의 구현예에서, 상기 국소용 폼 조성물은 윤햄제를 포함한다. 바람직하게는, 상기 윤햄제는 실리콘(예를 들어, 폴리디메틸실록산)이다. 상기 실리콘은 폼-형성 조성물을 추가로 안정화시킨다.
- [0076] 본 발명의 국소용 폼 조성물에 사용되는 추진제는 폼형성 효과(foaming effect)를 달성하기 위하여 사용된다. 상기 추진제는 가압 용기에 넣어지고 또한 직장 적용에 적합한 에어로졸 형태의 폼화가능한(foamable) 조성물을 제조하기 위하여 공지의 원칙에 따라 선택될 수 있다. 상기 추진제는 저분자량 탄화수소, 예를 들어 이소부탄, n-부탄, 프로판, CFC, 탄화수소; 클로로플루오로카본(CFCs); 히드로클로로플루오로카본(HCFCs); HFA 134a 및 HFA 227과 같은 히드로플루오로알칸(HFAs); 혹은 공기와 같은 임의의 적절한 약학적으로 허용가능한 가스일 수 있다. 바람직하게는, 상기 추진제는 n-부탄, 이소부탄, 프로판의 혼합물을 포함한다.
- [0077] 추진 성질은 사용되는 추진제의 종류 및 양에 따라 변화될 수 있으며, 따라서 상기 폼은 대장의 다소 먼 부위까지 도달될 수 있다.
- [0078] 상기 추진제는 조성물의 0.05 내지 20 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 20 중량%의 함량으로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 상기 함량은 조성물의 3 내지 10 % 사이, 더욱 바람직하게는 7 내지 9 중량% 사이이다. 추가적으로, 액화 질소가 필요한 수의 용량을 얻기 위하여 가압제(pressurizing agent)로서 존재할 수 있다.
- [0079] 또한, 본 발명에 따른 국소용 폼 조성물은 직장 투여에 적합한 적어도 하나의 추가의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0080] 추가의 활성 성분은 하나 이상의 항-염증제, 스테로이드(예를 들어, 코르티코스테로이드), 추가의 항생제, 항진균제, 진통제, 또는 항종양제로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0081] 적절한 항생제의 예는 덤손(dapsone), 클로람페니콜(chloramphenicol), 네오마이신(neomycin), 세파클러(cefaclor), 세파드록실(cefadroxil), 세팔렉신(cephalexin), 세프라딘(cephradine), 에리스로마이신(erythromycin), 클린다마이신(clindamycin), 린코마이신(lincomycin), 아목시실린(amoxicillin), 암피실린(ampicillin), 바캄피실린(bacampicillin), 카르베니실린(carbenicillin), 디클록사실린(dicloxacillin), 시클라실린(cyclacillin), 피클록사실린(picloxacillin), 헤타실린(hetacillin), 메티실린(methicillin), 나프실린(nafcillin), 페니실린(penicillin), 폴리믹신(polymyxin), 테트라사이클린(tetracycline), 암포테리신-비(amphotericin-b), 칸디시딘(candicidin), 데르모스타틴(dermostatin), 필리핀(filipin), 펀지크로민(fungichromin), 하키마이신(hachimycin), 하마이신(hamycin), 루센소마이신(lucensomycin), 메파트리신(mepartricin), 나타마이신(natamycin), 니스타틴(nystatin), 페실로신(pecilocin), 페리마이신(perimycin), 아자세린(azaserine), 그리세오폴빈(griseofulvin), 올리고마이신(oligomycins), 네오마이신 운데실레네이트(neomycin undecylenate), 피로이니트린(pyrronitrin), 시카닌(siccanin), 투버시딘(tubercidin), 비리딘(viridin), 피클록사실린(picloxacillin), 헤타실린(hetacillin), 메티실린(methicillin), 나프실린(nafcillin), 페니실린(penicillin), 폴리믹신(polymyxin), 또는 테트라사이클린(tetracycline)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0082] 적절한 항진균제의 예는 부테나핀(butenafine), 나프티핀(naftifine)과 같은 알릴아민류, 비포나졸(bifonazole), 부토코나졸(butoconazole), 클로르단토인(chlordantoin), 클로르미다졸(chlormidazole), 클로코나졸(cloconazole), 클로트리마졸(clotrimazole), 에코나졸(econazole), 에닐코나졸(enilconazole), 펜티코나졸(fenticonazole), 플루트리마졸(flutrimazole), 이소코나졸(isoconazole), 케토코나졸(ketoconazole), 라노코나졸(lanoconazole), 미코나졸(miconazole), 오모코타졸(omoconazole), 옥시코나졸 나이트레이트(oxiconazole nitrate), 세르타코나졸(sertaconazole), 숄코나졸(sulconazole), 티오코나졸(tioconazole)과 같은 이미다졸류, 플루코나졸(fluconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 사퍼르코나졸(saperconazole), 테르코나졸(terconazole)과 같은 트리아졸류, 및 아크리소르신(acrisorcin), 아모롤핀(amorolfine), 비페나민(biphenamine), 브로모살리실클로라닐라이드(bromosalicylchloranilide), 부클로사마이드(buclosamid), 칼슘 프로피오네이트(calcium propionate), 클로페나신(chlophenesin), 시클로피록스(ciclopirox), 클록시퀸(cloxyquin), 코파라피네이트(coparaffinate), 디암타졸 2염산염(diamthazole dihydrochloride), 엑살라미드(exalamide), 플루시토신(flucytosine), 할레타졸(halethazole), 헥세티딘(hexetidine), 이오플루카르반(Ioflucarban), 니푸라텔(nifuratel), 요오드화칼륨(potassium iodide), 프로피오네이트(propionates), 프로피온산(propionic acid), 피리티온(pyrrithione), 살리실라닐라이드(salicylanilide), 설벤틴(sulbentine), 테노니트로졸(tenonitroazole), 트리아세틴(triacetin), 우조티온(ujothion), 운데실렌산(undecylenic acid)과 같은 기타의 항진균제를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0083] 항진균제는 또한, 예를 들어 암포테리신-비(amphotericin-b), 칸디시딘(candicidin), 데르모스타틴(dermostatin), 필리핀(filipin), 펀지크로민(fungichromin), 하키마이신(hachimycin), 하마이신(hamycin), 루센소마이신(lucensomycin), 메파트리신(mepartricin), 나타마이신(natamycin), 니스타틴(nystatin), 페실로신(pecilocin), 페리마이신(perimycin), 아자세린(azaserine), 그리세오폴빈(griseofulvin), 올리고마이신(oligomycins), 네오마이신 운데실레네이트(neomycin undecylenate), 피로이트리틴(pyrronitritin), 시카닌(siccanin), 투버시딘(tubercidin), 비리딘(viridin)과 같은 폴리엔류, 부테나핀(butenafine), 나프티핀(naftifine)과 같은 알릴아민류, 비포나졸(bifonazole), 부토코나졸(butoconazole), 클로르단토인(chlordantoin), 클로르미다졸(chlormidazole), 클로코나졸(cloconazole), 클로트리마졸(clotrimazole), 에코나졸(econazole), 에닐코나졸(enilconazole), 펜티코나졸(fenticonazole), 플루트리마졸(flutrimazole), 이소코나졸(isoconazole), 케토코나졸(ketoconazole), 라노코나졸(lanoconazole), 미코나졸(miconazole), 오모코타졸(omoconazole), 옥시코나졸 나이트레이트(oxiconazole nitrate), 세르타코나졸(sertaconazole), 숄코나졸(sulconazole), 티오코나졸(tioconazole)과 같은 이미다졸류, 플루코나졸(fluconazole), 이트라코나졸(itraconazole), 사퍼코나졸(saperconazole), 테르코나졸(terconazole)과 같은 트리아졸류, 아크리소르신(acrisorcin), 아몰로핀(amorolfine), 비페나민(biphenamine), 브로모살리실클로라닐라이드(bromosalicylchloranilide), 부클로사마이드(buclosamid), 칼슘 프로피오네이트(calcium propionate), 클로페네신(chlophenesin), 시클로피록스(ciclopirox), 클록시퀸(cloxyquin), 코파라피네이트(coparaffinate), 디암타졸 2염산염(diamthazole dihydrochloride), 엑살라미드(exalamide), 플루시토신(flucytosine), 할레타졸(halethazole), 헥세티딘(hexetidine), 이오폴루카르반(Ioflucarban), 니푸라텔(nifuratel), 요오드화칼륨(potassium iodide), 프로피오네이트(propionates), 프로피온산(propionic acid), 피리티온(pyrrithione), 살리실라닐라이드(salicylanilide), 설벤틴(sulbentine), 테노니트로졸(tenonitroazole), 트리아세틴(triacetin), 우조티온(ujothion), 운데실렌산(undecylenic acid)을 포함할 수 있다.

[0084] 다른 치료제는 스테로이드 혹은 비-스테로이드성 항염증제를 포함할 수 있다. 유용한 비-스테로이드성 항염증제는 아스피린(aspirin), 이부프로펜(ibuprofen), 디클로페낙(diclofenac), 나프록센(naproxen), 베녹사프로펜(benoxaprofen), 플루비프로펜(flurbiprofen), 페노프로펜(fenoprofen), 플루부펜(flubufen), 케토프로펜(ketoprofen), 인도프로펜(indoprofen), 피로프로펜(piroprofen), 카르프로펜(carprofen), 옥사프로진(oxaprozin), 프라모프로펜(pramoprofen), 뮤로프로펜(muroprofen), 트리옥사프로펜(trioxaprofen), 수프로펜(suprofen), 아미노프로펜(aminoprofen), 티아프로펜산(tiaprofenic acid), 플루프로펜(fluprofen), 부클록식산(bucloxic acid), 인도메타신(indomethacin), 설린닥(sulindac), 톨메틴(tolmetin), 조메피락(zomepirac), 티오피낙(tiopinac), 지도메타신(zidometacin), 아세메타신(acemetacin), 펜티아작(fentiazac), 클리다낙(clidanac), 옥스피낙(oxpinac), 메페남산(mefenamic acid), 페클로페남산(meclofenamic acid), 플루페남산(flufenamic acid), 니플루믹산(niflumic acid), 톨페남산(tolfenamic acid), 디플루리살(diflurisal), 플루페니살(flufenisal), 피록시캄(piroxicam), 수독시카른(sudoxicarn), 이속시캄(isoxicam); 아스피린(aspirin), 소듐 살리실레이트(sodium salicylate), 콜린 마그네슘 트리살리실레이트(choline magnesium trisalicylate), 살살레이트(salsalate), 디플루니살(diflunisal), 살리실살리실산(salicylsalicylic acid), 설파살라진(sulfasalazine), 및 올살라진(olsalazin)을 포함한 살리실산 유도체; 아세트아미노펜(acetaminophen) 및 페나세틴(phenacetin)을 포함한 파라-아미노페놀 유도체; 인도메타신(indomethacin), 설린닥(sulindac), 및 에토돌락(etodolac)을 포함한 인돌 및 인덴 아세트산류; 톨메틴(tolmetin), 디클로페낙(diclofenac), 및 케톨락(ketorolac)을 포함한 헤테로아릴 아세트산류; 메페남산(mefenamic acid) 및 메클로페남산(meclofenamic acid)을 포함한 안트라닐산류(페나메이트류); 옥시캄류(피록시캄, 테녹시캄) 및 피라졸리딘디온류(페닐부타존, 옥시펜타르타존(oxyphenthartazone))을 포함한 에놀산류; 및 나부메톤(nabumetone)을 포함한 알카논류 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0085] 적절한 코르티코스테로이드의 예는 하이드로코르티손(hydrocortisone), 즉 11-17-21-트리히드록시프레그느-4-엔-3,20-디온 또는 코르티솔, 코르티솔 아세테이트(Cortisol acetate), 하이드로코르티손 포스페이트(hydrocortisone phosphate), 하이드로코르티손 21-소듐 숙시네이트(hydrocortisone 21-sodium succinate), 하이드로코르티손 테부테이트(hydrocortisone tebutate), 코르티코스테론(corticosterone), 코르티코스테론 아세테이트(corticosterone acetate), 코르티손(cortisone), 코르티손 아세테이트(cortisone acetate), 코르티손 21B-시클로펜탄프로피오네이트(cortisone 21B-cyclopentanepropionate), 코르티손 포스페이트(cortisone phosphate), 트리아시놀론 헥사아세토나이드(triamcinolone hexacetonide), 텍사메타손 포스페이트(dexamethasone phosphate), 데소나이드(desonide), 베타메타손 디프로피오네이트(betamethasone dipropionate), 모메타손 푸레이트(mometasone furate)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.



- [0086] 상기 코르티코스테로이드 및 국소 마취제는 리팍시민과 함께, 조성물에 함께 사용될 수 있다.
- [0087] 염증을 위하여, 본 발명의 조성물과의 조합 치료에 사용하기 위한 바람직한 치료제는 나프록센 소듐(Anaprox(R) 및 Anaprox(R) DS, 로슈), 플루비프로펜(Ansaid(R); 파마시아), 디클로페낙 소듐 + 미소프로스틸(Arthrotec(R), 설), 발데콕시브(Bextra(R), 파마시아), 디클로페낙 포타슘(Cataflam(R) 및 Voltaren(R), 노바르티스), 셀레콕시브(Celebrex(R), 화이자), 설린닥(Clinoril(R), 머크), 옥사프로진(Daypro(R), 파마시아), 살살레이트(Disalcid(R), 3M), 디플루니살(Dolobid(R), 머크), 나프록센 소듐(EC Naprosyn(R), 로슈), 피록시캄(Feldene(R), 화이자), 인도메타신(Indocin(R) 및 Indocin SR(R), 머크), 에토돌락(Lodine(R) 및 Lodine XL(R), 와이어스), 멜록시캄(Mobic(R), 베링거 잉겔하이름), 이부프로펜(Motrin(R), 파마시아), 나프록센(Naprelan(R), 엘란), 나프록센(Naprosyn(R), 로슈), 케토프로펜(Orudis(R) 및 Oruvail(R), 와이어스), 나부메톤(Relafen(R), 스미스클라인), 톨메틴 소듐(Tolectin(R), 맥네일), 콜린 마그네슘 트리살리실레이트(Trilisate(R), 퍼듀 프레드릭), 및 로페콕시브(Vioxx(R), 머크)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0088] 항종양제가 또한 리팍시민과 함께 본 발명의 국소용 폼 조성물에 포함될 수 있으며, 빈크리스틴(vincristine), 빈블라스틴(vinblastine), 빈데신(vindesine), 부설햄(busulfan), 클로람부실(chlorambucil), 스피로플라틴(spiroplatin), 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 메토티렉세이트(methotrexate), 아드리아마이신(adriamycin), 마이토마이신(mitomycin), 블레오마이신(bleomycin), 시토신 아라비노사이드(cytosine arabinoside), 아라비노실 아데닌(arabinosyl adenine), 머캅토포린(mercaptapurine), 마이토테인(mitotane), 프로카바진(procarbazine), 닥티노마이신(dactinomycin)(안티노마이신 D), 도노루비신(daunorubicin), 독소루비신 염산염(doxorubicin hydrochloride), 탁솔(taxol), 플리카마이신(plicamycin), 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 에스트라무스틴(estramustine), 플루타마이드(flutamide), 류프롤라이드(leuprolide), 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate), 타목시펜(tamoxifen), 테스토락톤(testolactone), 트릴로스탄(trilostane), 암사크린(amsacrine)(m-AMSA), 아스파기나아제(asparaginase)(L-아스파라기나아제), 에토포시드(etoposide), 및 인터페론(interferon) a-2a 및 2b를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0089] 항바이러스제가 또한 리팍시민과 함께 본 발명의 국소용 폼 조성물에 포함될 수 있으며, 아시클로버(acyclovir), 아만타딘(amantadine), 아지도티미딘(azidothymidine), 리바비린(ribavirin) 또는 비다라빈(vidarabine)을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 표적 질환의 구성요소에 통증이 있는 경우, 상기 다른 치료제는 진통제일 수 있다. 유용한 진통제는 페나세틴(phenacetin), 부타세틴(butacetin), 아세트아미노펜(acetaminophen), 네포팜(nefopam), 아세트아미도퀴논(acetoamidoquinone), 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0090] 선택적으로, 국소 마취제가 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 국소 마취제는 디부케인(dibucaine), 리도케인(lidocaine), 프라목신(pramoxine), 벤조케인(benzocaine), 테트라케인(tetracaine)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일반적으로, 국소 마취제는 항문 질환의 치료 실시에 유효한 임의의 함량으로 존재할 수 있다.
- [0091] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 결장 및/또는 직장으로 수송되도록 적합화된 리팍시민 및 5-아세틸살리실산(5-ASA), 설파살라진, 아살라진, 프레드니솔론, 또는 부테소나이드 중 하나 이상(이에 제한되는 것은 아니다)으로부터 선택된 화합물을 포함하는, 동시의, 별도의, 혹은 순차적인 투여를 위한 약학적 복합제(combination product)에 관한 것이다.
- [0092] 본 발명에 따른 국소용 폼 조성물은 통상, 알루미늄 캔(canister)과 같이 당업계에 잘 알려져 있는 에어로졸 형태의 적절한 가압 분배 캔(pressurized dispensing canister)에 포장된다. 각각의 캔은 적절한 폼 분배 밸브(foam dispensing valve)로 밀봉된다. 상기 용기로부터 폼을 방출하기 위한 수단을 제공하고 또한 본 발명에서 사용하기에 적합한 폼을 제공하는 임의의 밸브 또는 노즐/밸브 어셈블리도 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물로부터 형성되는 폼은 우수한 성질을 갖는다. 본 발명에 따른 국소용 폼 조성물과 관련된 장점은 질환과 싸우는데 있어서 더 우수한 결과가 얻어지며 또한 종래기술의 조성물과 비교할 때 더 낮은 투여량의 활성 성분 혹은 더 낮은 1일 투여량이 유사한 결과를 얻는데 필요할 수 있다는 점이다. 예를 들어, 활성성분에 대한 더 장기간의 노출 시간과 함께 폼의 증가된 퍼짐(spreading)은 표적 부위에서 최적의 국소 효과를 야기한다. 또한, 본 발명의 폼은 종래기술의 조성물에 존재하는 미네랄 오일을 결여하기 때문에 부어오른 표적 점막의 추가(extra) 자극을 야기하지 않을 수 있다. 폼(foam)의 이러한 우수한 특성 때문에, 본 발명은 직장 질환의 치료에 사용되는 기존에 알려져 있는 약제에 대한 귀중한 대체물(alternative)일 수 있다.
- [0093] 본 발명의 국소용 폼 조성물은, 적절한 계량 혹은 비-계량 밸브가 장착된 적절한 분배 용기, 예를 들어 알루미늄

눔 에어로졸 용기에 제공된다. 상기 용기는 당업계에 잘 알려져 있다. 원할 경우, 상기 용기는 폼의 더욱 효율적인 투여를 확보하기 위하여, 직장내로의 삽입을 위한 적용 장치(applicator device)를 구비하거나 혹은 상기 적용 장치와 함께 제공될 수 있다.

- [0094] 상기 분배 용기는 부식을 방지하기 위하여 코팅된 알루미늄 캔의 형태, 예를 들어 에폭시-코팅된 캔의 형태일 수 있다. 적용시, 상기 성분들과 추진체의 혼합은, 선택적으로 혼합 비드(mixing bead)를 함께 사용하여, 흔들어 줌(shaking)으로써 확보될 수 있다. 상기 캔은 바닥에 밸브를 갖는 "뒤집힘(upside down)" 분무 형태로 배열 되거나, 혹은 상기 캔은, 캔이 똑바로 서있는 동안 꼭대기(top)의 밸브를 사용하여 폼이 분무될 수 있도록 딥 튜브(dip tube)를 가질 수 있다.
- [0095] 사용 중에, 상기 캔의 분배 밸브는 추진체를 신속히 팽창시키며, 이는 계면활성제의 폼화 작용을 유발 및 증진 시키고, 따라서 약제화된 액체를 폼 형태로 반출시키게 된다.
- [0096] 상기 추진제 팽창 에너지는 주로 폼을 형성하는데 흡수되며, 따라서 위험성 없이 직장 적용을 가능하게 한다.
- [0097] 본 발명에 따라, 폼이 치료적 적용의 순간에서 생성될 수 있다. 따라서, 폼 캔에 적용가능한 기술 분야에서, 예를 들어 화장료에서 사용되는 공지의 제제 및 분배 기술이 적합하다. 바람직하게는, 활성 성분은 적어도 하나의 추진제 및 폼화 작용을 갖는 계면활성제와 함께 액체 상태로 비히클화된다.
- [0098] 본 발명의 국소용 폼 조성물은 환자의 외부 항문 혹은 말단 항문관(distal anal canal)의 감염된 부위 가까이 혹은 감염된 부위에 적용된다.
- [0099] 상기 조성물 투여시, 직장에 도입되는 폼의 0.5g 내지 10g의 최소 용적으로, 중간 점도(medium consistency)의 폼을 얻는데 충분하다.
- [0100] 본 발명은 또한 하기 단계를 포함하는, 리팍시민의 국소용 폼 조성물의 제조방법을 제공한다:
- [0101] (1) 유화 왁스(emulsifying wax), 유화제, 및 계면활성제의 혼합물 및 보존제-물을 별도로 가열하는 단계,
- [0102] (2) 수용성 알칸올을 상기 보존제-물 용액에 첨가한 다음, 단계(1)의 오일 상(oily phase)과 혼합하는 단계,
- [0103] (3) 리팍시민을 상기 혼합물에 교반하면서 첨가하고, 적절한 pH 조절제를 사용하여 원하는 pH로 조절하는 단계.
- [0104] (4) 정제수를 첨가하여 혼합물의 용적을 맞추고, 금속 캔에 혼합물을 채우고, 상기 캔을 추진제로 충전하는 단계.
- [0105] 바람직한 구현예에서, 리팍시민은 미세화된 형태(micronized form)로 사용되며, 바람직하게는 약 200 마이크로 이하 크기의 미세화된 형태로 사용된다. 더욱 바람직하게는 상기 크기는 약 150 마이크로 이하일 수 있다.
- [0106] 활성 성분은 폼화(foaming) 계면활성제를 포함하는 적절한 액체 비히클에 용해되거나 현탁된다. 상기 액체는 분무기 캔에 넣어지고, 분배 밸브에 의해 밀봉된 후 밸브를 통하여 적절한 양의 추진제를 공급함으로써 가압될 수 있다.
- [0107] 본 발명의 조성물은, 예를 들어 실시예에 기술된 바와 같이, 성분들을 적절한 방법으로 혼합한 후, 적절한 분배 용기에 채움으로써 제조될 수 있다.
- [0108] 리팍시민을 포함하는 상기 국소용 폼 조성물은 피부연화제 혹은 보습제, pH 조절제, 유화제, 폼화제(foaming agent), 지방 알코올, 보존제, 킬레이트화제, 항산화제, 현탁화제, 점증제, 투과 촉진제, 밀폐제(occlusive agents), 착색제 및 방향제 또는 이들의 조합물로부터 선택되거나, 이에 제한되지 않는, 하나 이상의 약학적 첨가제를 추가로 포함할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.
- [0109] 적절한 pH 조절제의 예는 수산화나트륨, 구연산, 염산, 아세트산, 인산, 숙신산, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 마그네슘 옥사이드, 탄산칼슘, 탄산마그네슘, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말산(malic acid), 구연산칼륨, 구연산나트륨, 인산나트륨, 젖산, 글루콘산(gluconic acid), 주석산, 1,2,3,4-부탄 테트라카르복실산, 푸마르산, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 트리에탄올아민, 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며; 바람직하게는 트리에탄올아민이 사용된다.
- [0110] 바람직한 구현예에서, 본 발명에 따른 국소용 폼 조성물은 약 4 내지 8의 범위로 pH를 조절하기 위한 적절한 pH 조절제를 포함한다.
- [0111] 본 발명의 국소용 폼 조성물에 사용될 수 있는 유화 왁스의 예는 U.S. National Formulary (USNF) 및



'Martindale'에 기술된 것들과 같은 비-이온성 유화 왁스이다. 유화 왁스는 폼을 강화하기 위하여 본 발명의 국소용 조성물에 혼입될 수 있다. 조성물 중 유화 왁스의 함량은 조성물 총 중량에 대하여 바람직하게는 1 내지 10 중량%이다.

- [0112] 본 발명의 국소용 폼 조성물에 사용될 수 있는 계면활성제의 예는, 지방 알코올, 예를 들어 세틸 스테아릴, 라우릴, 미리스틸, 및 팔미틸 알코올, 계면활성제 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직한 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 10 스테아릴 에테르이며, 바람직하게는 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 1.0 중량%의 함량으로 존재한다.
- [0113] 본 발명에 따른 다른 구현예에서, 폼화제 및 계면활성제의 기능 모두를 수행하는 적절한 계면활성제가 사용될 수 있다.
- [0114] 본 발명의 국소용 폼 조성물에 사용될 수 있는 적절한 피부유연제 및/또는 보습제의 예는 글리콜류와 같은 폴리히드릭 알코올류, 및 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 글리세린, 디글리세린, 소르비톨, 말비톨(malvitol), 트레할로오즈, 라피노오즈(raffinose), 자일리톨, 만니톨과 같은 다당류, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리글리세린, 콜레스테롤, 스쿠알린(squaline), 지방산, 옥틸도데칸올, 미리스틸 알코올, 우레아, 라놀린, 젯산, 이소프로필 스테아레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트 및 이소프로필 라우레이트와 같은 에스테르류 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니며, 바람직하게는 미리스틸 알코올, 옥틸도데칸올, 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0115] 점막 수송을 위한 바람직한 구현예에서, 투과 촉진제가 활성 성분의 점막 표면으로의 수송을 위하여 본 발명의 국소용 폼 조성물에 혼입될 수 있다. 촉진제의 대부분의 형태는: 소듐 글라이코콜레이트, 소듐 타우로콜레이트, 폴리소르베이트 80, 소듐 라우릴 설페이트, 라우르산, 및 다양한 알킬 글리코사이드류를 포함한 세정제(detergents)이다. 촉진제의 다른 예는: 텍스트린류(사이클로텍스트린, 텍스트란 설페이트), 지방산류(포스파티딜콜린, 리소포스파티딜콜린), 헤테로고리 화합물들(아존(azone)), 및 소 분자들(염화 벤잘코늄, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드)를 포함한다. 상기 목적을 위해 전형적으로 사용되는 다른 비열거된 성분들도 본 발명에서의 사용을 위하여 각각 고려되며, 이는 당업자에 의해 이해될 것이다.
- [0116] 다른 바람직한 구현예에서, 점막으로 수송된 활성 성분의 국소 체류를 증진시키기 위하여 적절한 점막부착제(mucoadhesives)가 본 발명의 수성 폼 조성물에 사용될 수 있다.
- [0117] 점막부착성 화합물은 주로, 습한 점막 표면에 부착될 수 있는 합성 또는 천연 중합체이다. 이들은 모노머릭 알파 시아노아크릴레이트, 폴리아크릴산, 히드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 및 폴리 메타크릴레이트 유도체와 같은 합성 중합체를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 접착제-유사 중합체는 예폭시 수지류 및 폴리우레탄류를 포함한다. 천연에 존재하는 점막부착제는 키토산, 히알루론산 및 산탄 검 혹은 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0118] 적절한 유화제는 직쇄 혹은 분지쇄 지방산류, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 지방 알코올류, 폴리머릭 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 블럭 공중합체, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직한 유화제는 세틸 알코올이다. 상기 유화제, 예를 들어 세틸 알코올은 바람직하게는 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 5.0 중량%의 함량으로 존재한다.
- [0119] 적절한 현탁화제는 알긴산, 벤토나이트, 카보머, 카르복시메틸셀룰로오즈 및 이의 염, 콜로이드성 오토밀(colloidal oatmeal), 히드록시에틸셀룰로오즈, 히드록시프로필셀룰로오즈, 미결정 셀룰로오즈, 콜라이달 실리콘 디옥사이드, 텍스트린, 젤라틴, 구아 검, 산탄 검, 카올린, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 말티톨, 트리글리세라이드, 메틸셀룰로오즈, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리비닐피롤리돈, 프로필렌 글리콜 알지네이트, 소듐 알지네이트, 소르비탄 지방산 에스테르, 트라가칸스, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0120] 적절한 항산화제는 부틸화 히드록시톨루엔, 알파 토코페롤, 아스코르브산, 푸마르산, 말산(malic acid), 부틸화 히드록시아니솔, 프로필 갈레이트, 소듐 아스코르베이트, 소듐 메타바이설파이트(sodium metabisulfite), 아스코빌 팔미테이트, 아스코빌 아세테이트, 아스코빌 포스페이트, 비타민 A, 엽산, 플라본류 또는 플라보노이드류, 히스티딘, 글라이신, 타이로신, 트립토판, 카로테노이드류, 카로텐류, 알파-카로텐, 베타-카로텐, 뇨산(uric acid), 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 유도체, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0121] 적절한 킬레이트화제는 EDTA, 디소듐 에데테이트(disodium edetate), 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산-N,N,N',N'-테트라아세트산 1수화물, N,N-비스(2-히드록시에틸)글라이신, 1,3-디아미노-2-히드록시프로판-

N,N,N',N'-테트라아세트산, 1,3-디아미노프로판-N,N,N',N'-테트라아세트산, 에틸렌디아민-N,N'-디아세트산, 에틸렌디아민-N,N'-디프로피온산, 에틸렌디아민-N,N'-비스(메틸렌포스포산), N-(2-히드록시에틸)에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산, 에틸렌디아민-N,N,N',N'-테트라키스(메틸렌포스포산), 0,0'-비스(2-아미노에틸)에틸렌글리콜-N,N,N',N'-테트라아세트산, N,N-비스(2-히드록시벤질)에틸렌디아민-N,N-디아세트산, 1,6-헥사메틸렌디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산, N-(2-히드록시에틸)이미노디아세트산, 이미노디아세트산, 1,2-디아미노프로판-N,N,N',N'-테트라아세트산, 니트릴로트리아세트산, 니트릴로트리프로피온산, 니트릴로트리스(메틸렌포스포산), 7,19,30-트리옥사-1,4,10,13,16,22,27,33-옥타아자비시클로[111,11,1]펜타트리아콘탄 헥사히드로브로마이드, 트리에틸렌테트라민-N,N,N',N'',N''',N''''-헥사아세트산, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0122] 적절한 피부유연제는 미리스틸 락테이트, 이소프로필 팔미테이트, 경질 유동 파라핀(light liquid paraffin), 세테아릴 알코올, 라놀린, 라놀린 유도체, 미네랄 오일, 페트롤라툼(petrolatum), 세틸 에스테르 왁스, 콜레스테롤, 글리세롤, 글리세롤 모노스테아레이트, 이소프로필 미리스테이트, 레시틴, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0123] 보존제가 곰팡이 및 기타 미생물의 성장을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 적절한 보존제는 벤조산, 소르빅산(sorbic acid), 부틸 파라벤, 에틸 파라벤, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 소듐 벤조에이트, 소듐 프로피오네이트, 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토늄(benzethonium chloride), 벤질 알코올, 염화 세틸피리디늄(cetylpyridinium chloride), 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알코올, 티메로살(thimerosal), 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 보존제는 조성물 총 중량에 대하여, 0.01 내지 0.20 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 0.20 중량%의 함량으로 바람직하게 존재한다. 특정 구현예에서, 상기 조성물은 0.1 내지 0.18 중량%의 메틸 파라벤 및 0.01 내지 0.02 중량%의 프로필 파라벤을 포함한다.

[0124] 적절한 항산화제의 예는 소듐 메타바이설파이트를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니며, 유리하게는 이는 EDTA의 염, 예를 들어 디소듐 에데테이트와 같은 킬레이트화제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0125] 본 발명은 또한 리팍시민의 유효한 양을 항문 질환의 치료, 예방 또는 경감을 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 항문 질환을 치료, 예방 또는 경감하는 방법을 제공한다. 항문 질환은 항문 열창(anal fissure), 항문 궤양(anal ulcer), 치질 질환(haemorrhoidal disease), 항문거근 경련(levator spasm), 항문과 관련된 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome), 설사(diarrhea), 미생물-연관된 설사(microbe associated diarrhea), 클로스트리디움 디피실 균-연관된 설사(Clostridium difficile associated diarrhea), 여행자 설사(travelers' diarrhea), 소창자 항문 질환(small intestinal anal disease), 크론 질환(Crohn's disease), 만성 췌장염(chronic pancreatitis), 췌장 기능부전(pancreatic insufficiency), 대장염(colitis), 간성 뇌병증(hepatic encephalopathy), 또는 낭염(pouchitis) 중 하나 이상을 포함한다. 본 발명에 따른 치료방법에 있어서, 본 발명의 조성물은 활성 성분의 유효량이 투여되도록, 감염된 항문 부위에 혹은 근처에 접촉되거나 적용된다.

[0126] 바람직한 구현예에서, 사용되는 조성물의 양은 항문 질환의 경감, 조절, 및/또는 치유에 유효하여야 하며, 또한 상기 질환으로부터 혹은 상기 질환과 연관된 고통의 신속하고 효과적인 조절 또는 제거에 유효하여야 한다.

[0127] 또다른 구현예에 따라, 상기 항문 질환은 항문 열창, 항문 궤양, 급성 치질 질환, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환(예를 들어, 크론 질환 및 대장염), 여행자 설사, 대장 항문 질환(large intestinal anal disease), 만성 췌장염, 췌장 기능부전, 또는 수술-후 질환(예를 들어, 낭염) 중 하나 이상에 의하거나 혹은 발생된다.

[0128] 추가의 구현예에서, 상기 유효량은 박테리아 감염, 예를 들어 항문 열창, 항문 궤양, 급성 치질 질환, 과민성 장 증후군, 여행자 설사, 소창자 항문 질환, 크론 질환, 만성 췌장염, 췌장 기능부전, 대장염, 간성 뇌병증, 항생제-연관 대장염(antibiotic associated colitis), 및/또는 게실 질환(diverticular disease) 중 하나 이상을 포함하는 항문 질환을 치료하는데 유효하다.

[0129] 하기 실시예는 본 발명의 설명만을 목적으로 한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0130] 실시예

[0131] 실시예 1

Sr. No.	성분	함량 (단위: 중량%)
1	리팍시민	5
2	프로필렌 글리콜	20.00
3	유화 왁스	1.50
4	세틸 알코올	0.18
5	폴리옥시에틸렌 10 스테아릴 에테르	0.25
6	메틸 히드록시벤조에이트 또는 메틸 파라벤	0.10
7	프로필 히드록시벤조에이트 또는 프로필 파라벤	0.01
8	트리에탄올아민	pH 6.0으로의 적량
9	정제수	100 g으로의 적량
10	추진제 (프로판/ n-부탄/ 이소부탄)	4.00 g
	총량	104.00 g

[0132]

제조방법:

[0133]

[0134] (1) 유화 왁스, 세틸 알코올 및 폴리옥시에틸렌 10 스테아릴 에테르를 가열.

[0135]

[0135] (2) 메틸 파라벤 또는 메틸 히드록시벤조에이트 및 프로필 파라벤 또는 프로필 히드록시벤조에이트를 물과 함께 가열.

[0136]

[0136] (3) 프로필렌 글리콜을 단계(2)의 용액에 균질화(homogenization)하면서 첨가.

[0137]

[0137] (4) 단계(1)의 혼합물을 단계(3)의 용액에 균질화하면서 첨가하고, 교반하면서 냉각.

[0138]

[0138] (5) (200 마이크로미터 이하로 미세화시킨) 리팍시민을 상기 혼합물에 첨가하고, 실온에서 균질화하여 냉각.

[0139]

[0139] (6) 트리에탄올아민 용액을 상기 혼합물에 첨가하여 약 pH 6으로 조절.

[0140]

[0140] (7) 정제수를 첨가하여 혼합물의 용적을 맞춤.

[0141]

[0141] (8) 최종적으로 상기 혼합물을 금속 캔에 넣고, 상기 캔을 추진제로 충전.

[0142]

실시예 2 (비 수성 폼)

Sr.No	성분	함량 (단위: 중량%)
1.	리팍시민	5.00
2.	세토스테아릴 알코올	2.00 - 8.00
3.	카프릭/카프릴릭산의 트리글리세라이드	80.00 - 95.00
4.	프로필 파라벤	0.01 - 0.02
5.	부틸화 히드록시톨루엔 (BHT)	0.01 - 0.1
6.	프로판/ n-부탄/ 이소-부탄	2.00 - 10.00

[0143]

제조방법:

[0144]

[0144] 1. 카프릭/카프릴릭산의 트리글리세라이드의 일부, BHT, 프로필 파라벤 및 세토스테아릴 알코올의 함량을 약 60 - 70°C로 가열.

[0145]

[0145] 2. 상기 혼합물을 10분동안 균질화하고 냉각.

[0146]

[0146] 3. 별도로, 카프릭/카프릴릭산의 트리글리세라이드의 일부 및 리팍시민을 가열하고, 10분 동안 균질화.

[0147]

[0147] 4. 상기 단계(3)의 혼합물을 단계(2)에서 얻어진 혼합물에 첨가하고, 45°C에서 교반하면서 유지시킴.

[0148]

[0148] 5. 실온으로 교반하면서 냉각시키고, 제조된 혼합물을 알루미늄 캔에 넣고, 분배 밸브로 밀봉.

[0149]

[0149] 6. 이 밸브를 통하여 특정된 함량의 추진제를 충전.

[0150]

[0151] 본 발명의 정신으로부터 벗어나지 않으면서, 다양한 치환 및 변경이 여기에 개시된 본 발명에 대하여 가해질 수 있다는 것은 당업자에게 매우 명백할 것이다. 따라서, 본 발명이 바람직한 구현에 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었을 지라도, 여기에서 개시된 개념의 변경 및 변형이 당업자에 의해 행해질 수 있다는 것이 이해되어야 하며, 이러한 변경 및 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다.

[0152] 여기에서 사용된 표현(phraseology) 및 용어는 설명을 위한 것이며, 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다는 것

이 이해되어야 한다. 여기에서 "함유(including)" "포함(comprising)" 또는 "갖는(having)" 및 이들의 변형의 사용은, 추가의 항목들뿐만 아니라 열거되는 항목들 및 균등물을 포함하는 것을 의미한다.

[0153]

본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 관사("a," "an") 및 정관사("the")는 문맥이 명확히 달리 구술하지 않는 한 복수 참조를 포함한다는 것을 주목하여야 한다. 따라서, 예를 들어, "추진제"라 함은 단일의 추진제뿐만 아니라 2 이상의 상이한 추진제를 포함하며; "공용매"라 함은 단일의 공용매뿐만 아니라 2 이상의 공용매 등의 조합을 말한다.