



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년12월16일
(11) 등록번호 10-1093990
(24) 등록일자 2011년12월07일

- (51) Int. Cl.
A61K 31/445 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61Q 3/02 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2005-7017676
- (22) 출원일자(국제출원일자) 2004년03월22일
심사청구일자 2009년03월20일
- (85) 번역문제출일자 2005년09월21일
- (65) 공개번호 10-2006-0003868
- (43) 공개일자 2006년01월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2004/008618
- (87) 국제공개번호 WO 2004/084826
국제공개일자 2004년10월07일
- (30) 우선권주장
60/456,684 2003년03월21일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020030016227 A*
W02002083084 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
넥스메드 홀딩스 인코포레이티드
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에이고 스위트 103
넨시 랫지 드라이브 6330
- (72) 발명자
케프카, 스탠리 더블유.
미국 뉴저지 08551 린고에스 웨르츠빌 로드 186
모, 와이. 요셉
미국 뉴저지 08540 프린스턴 윈 벨레뷰 테라스
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장수길, 김영

전체 청구항 수 : 총 24 항

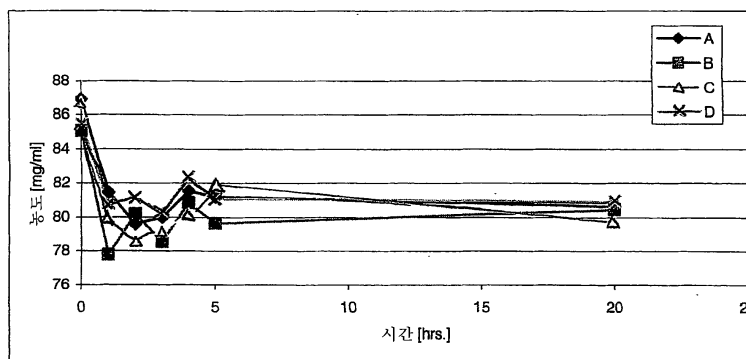
심사관 : 정현아

(54) 항진균성 네일 코트 및 사용 방법

(57) 요약

네일 및 주변 피부의 진균 감염, 특히 손발톱진균증을 개선 또는 예방하기 위한 항진균제를 함유한 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물이 개시된다. 일일 살진균 요법에 적합한 1-코트형 및 2-코트형의 형태로 조성물 실시양태가 개시된다. 바람직한 항진균성 네일 코트 조성물은 살진균 유효량의 항진균제, 침투 증진량의 실질적으로 비-휘발성인 침투 증진제, 막-형성량의 친수성 중합체, 및 제약상 허용되는 휘발성 담체를 포함한다. 상기 조성물은 진균에 감염되기 쉬운 또는 감염된 네일과 접촉시, 실질적으로 수용성인 살진균성 코팅을 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

왕, 항-용

미국 뉴저지 08816 이스트 브룬스윅크 하이 스트리트 18

루, 밍키

미국 뉴저지 08648 로우렌스빌 파운테이네 레인 12

피스터, 윌리엄 알.

미국 뉴저지 08691 로빈스빌 삭소니 레인 16

특허청구의 범위

청구항 1

살진균 유효량의 알릴아민 향진균제;

N,N-디(C₁-C₈)알킬아미노로 치환된 (C₄-C₁₈)알코올과 (C₂-C₁₈)카르복실산으로부터 형성된 에스테르 또는 상기 에스테르의 제약상 허용되는 산부가염인, 네일 칩투 증진량의 비-휘발성인 칩투 증진제;

막-형성량의 친수성 중합체; 및

제약상 허용되는 휘발성 유기 담체를 포함하며,

진균에 감염되기 쉽거나 또는 감염된 네일과 접촉시 수용성인 살진균성 코팅을 제공하여 이의 진균 감염을 개선 또는 예방하는,

향진균성 네일 코트 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 향진균제가 터비나핀 히드로클로라이드인 향진균성 네일 코트 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 칩투 증진제가 도데실-2-(N,N-디메틸아미노)이소프로피오네이트 히드로클로라이드를 포함하는 향진균성 네일 코트 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1항에 있어서, 친수성 중합체가 비닐피롤리돈 단량체 단위를 포함하는 중합체, 검 및 레진으로 이루어진 군에서 선택되는 향진균성 네일 코트 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 친수성 중합체가 폴리비닐피롤리돈인 향진균성 네일 코트 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 담체가 2 내지 5 개의 탄소 원자를 갖는 알칸올인 향진균성 네일 코트 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 향진균제가, 조성물의 총 중량을 기준으로, 0.1 내지 20 중량% 범위의 양으로 존재하는 향진균성 네일 코트 조성물.

청구항 10

제 3항에 있어서, 터비나핀 히드로클로라이드가, 조성물의 총 중량을 기준으로, 0.5 내지 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 향진균성 네일 코트 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서, 칩투 증진제가, 조성물의 총 중량을 기준으로, 0.1 내지 25 중량% 범위의 양으로 존재하는 향

진균성 네일 코트 조성물.

청구항 12

제 1항에 있어서, 존재하는 침투 증진제가 조성물의 총 중량을 기준으로 0.1 내지 10 중량%의 도데실-2-(N,N-디메틸아미노)이소프로피오네이트 히드로클로라이드이고, 상기 조성물은 0.1 내지 10 중량%의 벤질 알코올을 포함하는 것인 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 친수성 중합체가, 조성물의 총 중량을 기준으로, 0.1 내지 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 14

제 1항에 있어서, 보조 향감염제를 포함하는 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

제약상 허용되는 휘발성 유기 담체 중에 분산된 살진균 유효량의 항진균제를 함유하는 제 1 항진균성 코트 조성물; 및

막형성량의 친수성 중합체, 살진균 유효량의 항진균제 및 제약상 허용되는 휘발성 유기 담체를 함유하는 제 2 항진균성 네일 코트 조성물을 포함하며,

항진균제는 알릴아민 및 이의 제약상 허용되는 산부가염으로 이루어진 군에서 선택되고,

제 1 또는 제 2 항진균성 네일 코트 조성물은 N,N-디(C₁-C₈)알킬아미노로 치환된 (C₄-C₁₈)알코올과 (C₂-C₁₈)카르복실산으로부터 형성된 에스테르 또는 상기 에스테르의 제약상 허용되는 산부가염인, 비-휘발성인 네일 침투 증진제를 포함하고, 임의로는 보조 향감염제를 포함하고,

제 1 항진균성 네일 코트 조성물은 이와 접촉한 진균에 감염되기 쉽거나 또는 감염된 네일 상에 살진균성 프라이머 코트를 제공하고, 제 2 항진균성 네일 코트 조성물은 후속으로 이와 접촉한 항진균성 프라이머-코팅된 네일 상에 살진균성 막 코트를 제공하는 것인,

2-코트형 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, 항진균제가 터비나핀 히드로클로라이드인 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 18

제 16항에 있어서, 친수성 중합체가 비닐피롤리돈 단량체 단위를 포함하는 중합체, 검 및 레진으로 이루어진 군에서 선택되는 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 19

제 16항에 있어서, 친수성 중합체가 폴리비닐피롤리돈인 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 20

제 16항에 있어서, 담체가 2 내지 5 개의 탄소 원자를 갖는 알칸올인 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 21

제 16항에 있어서, 항진균제가, 조성물의 총 중량을 기준으로, 제 1 항진균성 네일 코트 조성물에서 0.5 내지 20 중량%의 양으로 존재하고 제 2 항진균성 네일 코트 조성물에서 0.1 내지 15 중량% 범위의 양으로 존재하는

항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 22

제 16항에 있어서, 제 1 항진균성 네일 코트 조성물이, 조성물의 총 중량을 기준으로, 10 중량%의 에탄올 중 터비나핀을 포함하고 제 2 항진균성 네일 코트 조성물이 20 중량부의 폴리비닐피롤리돈, 3 중량부의 터비나핀, 및 47 중량부의 에탄올을 포함하는 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

제 16항에 있어서, 제 1 항진균성 네일 코트 조성물이, 조성물의 총 중량을 기준으로, 10 중량%의 터비나핀, 0.5 내지 1 중량%의 도데실-2-(N,N-디메틸아미노)이소프로피오네이트 히드로클로라이드, 및 나머지 양의 에탄올을 포함하는 것인 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 27

제 1항에 있어서, 포장된 형태인 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 28

제 27항의 포장된 조성물을 함유하는 키트를 포함하는 제조 물품.

청구항 29

제16항의 2-코트형 항진균성 네일 코트 조성물을 함유하는 키트를 포함하며, 각 제 1 및 제 2 항진균성 코팅 조성물이 개별적으로 포장된 형태인 제조 물품.

청구항 30

조성물의 총 중량을 기준으로,

0.5 내지 10 중량%의 터비나핀 히드로클로라이드;

0.1 내지 10 중량%의 도데실-2-(N,N-디메틸아미노)이소프로피오네이트 히드로클로라이드;

0.1 내지 10 중량%의 벤질 알코올;

0.1 내지 5 중량%의 폴리비닐피롤리돈;

및 나머지 양의 에탄올

을 포함하는 항진균성 네일 코트 조성물.

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

명세서

[0001] <관련 출원에 대한 상호참조>

[0002] 본 출원은 참고문헌으로 혼입된 2003년 3월 21일 출원된 미국 가출원 제 60/456,684호를 우선권으로 한다.

기술분야

[0003] 본 발명은 발톱 또는 손톱, 및 인접 피부의 손발톱진균증을 개선 또는 예방 하는데 유용한 국소 항진균성 조성물에 관한 것이다. 더 특별하게, 본 발명은 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물 및 항진균성 조성물을 진균에 감염되기 쉬운 또는 감염된 네일 및(또는) 인접 피부에 적용하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0004] 피부, 머리카락, 네일, 또는 점막의 표재성 진균 감염은 모든 개체군에서 여전히 매우 일반적이다. 특히, 손발톱진균증은 네일의 진균 감염이다. 손발톱진균증은 40 내지 60 세 연령의 사람 중 약 15% 이하가 연루될 만큼 매우 빈번하다. 북미 인구의 약 6 내지 약 13%가 손발톱진균증에 걸리고, 미국에서는 어림잡아 490만 내지 1,230만 명의 사람들이 손발톱진균증에 걸린다는 평가가 있다. 유럽 인구에서, 추정된 손발톱진균증의 전체 발병률은 약 3 내지 약 10%의 범위이다.

[0005] 네일 래커의 형태로 네일을 통해 네일 바닥 (bed) 및 주변 피부로의 항진균제의 전달은 손발톱진균증 (손톱, 발톱, 및 바로 인접한 피부의 감염)의 치료에 최소한의 효과를 발휘하는데, 이는 주로 사용된 막 형성 수불용성 중합체가 건조된 막으로부터 네일 및 피부로의 약물 확산을 제한하기 때문이고, 이전의 네일 래커 조성물은 약물을 최적의 항진균 활성에 충분한 양으로 네일 및 주변 피부로 전달하는 최적 밸런스의 침투 증진제를 함유하지 않기 때문이다.

[0006] 일반적으로 손발톱진균증으로 칭하는 네일의 진균 감염은 피부사상균에 의해 가장 빈번하게 야기되나, 곰팡이 및 칸디다 종 (*Candida sp*)에 의해서도 야기될 수 있다. 손발톱진균증은 손톱 보다 발톱에서, 남성에게서, 및 중장년층에서 현저하게 나타난다. 손발톱진균증은 홍색 백선균 (*Trichophyton rubrum*) (*T. rubrum*), 피부 사상균 (*Trichophyton mentagrophytes*) (*T. mentagrophytes*) 및 유모표피사상균 (*Epidermophyton floccusum*) (*E. floccusum*)에 의해 가장 일반적으로 야기된다. 비-피부사상균에 의한 손발톱진균증은 일반적으로 칸디다 (*Candida*) 종, 예컨대 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*)에 의해 야기되고, 면역 반응력이 있는 개체의 발톱에서보다 손톱에서 침습성 네일 질병을 더 야기하는 것 같다.

[0007] 손발톱진균증은 특정 질병, 예컨대 당뇨를 앓는 개체 및 면역력이 저하된 개체에서 특히 의학적 의미를 갖는다. 또한 손발톱진균증은 일상적 활동 예컨대 보행에 상당한 바람직하지 못한 영향을 미칠 수 있고, 저절로 소실되는 경우는 드물다. 손발톱진균증의 현재 치료법은 항진균제, 예컨대 이트라코나졸 (상표명 SPORONOX (등록상표)로 공급됨, Ortho Biotech Products L.P.), 및 터비나핀 (상표명 LAMISIL (등록상표)로 공급됨, Novartis Pharmaceuticals Corporation)의 경구 투여를 포함한다. 이트라코나졸 및 터비나핀 히드로클로라이드는 이미다졸 (예를 들어, 케토코나졸)에 비해서 유의한 치료율, 단순한 치료 요법 및 낮은 수준의 역효과를 제공하지만, 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 일어날 수 있고, 수개월 이상의 치료기간이 필요하다.

따라서, 손발톱진균증의 비-경구 처리가 지속적으로 필요하다.

- [0008] 수불용성, 막-형성 중합체를 함유하는 8% 국소성 용액으로서 상표명 PENLAC 네일 래커 (Dermik Laboratories, Inc.)로 시판되는 시클로피록스를 항진균제로 사용하는 시도가 있었으며, 미국 특허 제 4,957,730 (Bohn, et al.)에 기재된다. 불용성 막 형성 중합체를 사용하는 다른 항진균성 네일 래커 조성물은 미국 특허 제 6,495,124 (Samour)에 기재된다. 또 다른 네일 래커 제형은 5% 아몰핀, 모르폴린 유도체를 함유하고, 상표명 LOCERYL으로 Roche Laboratories에 의해 제조된다. 그러나, 통상의 네일 래커 조성물에서 사용되는 것과 같은 수불용성 막-형성 중합체는 신속 건조 (1 분 미만) 수불용성 중합체 용액이고 네일 주변의 피부 영역 상에 도포되는 경우, 피부 영역에 염증을 일으키는 경향이 있다. 게다가, 이러한 전통적인 수불용성 신속 건조 막-형성 중합체 사용으로 고점도의 네일 래커 조성물이 제조되므로 막과 네일 플레이트 간의 항진균제의 활성 교환을 위한 이동성 및 시간을 제한하여 치료 효능의 손실을 일으킨다. 일부 예에서, 네일 래커는 네일 매트릭스가 연루되지 않은 경증 손발톱진균증의 치료에만 적합하고, 네일 바닥이 연루된 중증 손발톱진균증을 위해서는 여전히 전신 치료가 필요하다.
- [0009] 수불용성 지방 성분, 용해제 및 신속 건조 수용성 폴리비닐피롤리돈, 또는 비닐아세테이트 공중합체 및 이의 삼원중합체를 함유하는 조성물에서 0.5 내지 1% 농도로 적용되는 아졸 유도체를 이용하는 시도가 캐나다 특허 제 1,175,355호 및 유럽 특허 제 055,397호에 기재되어 있다.
- [0010] 본 이중 작용 항진균성 국소 네일 코트 조성물 및 방법은 상기 치료를 필요로 하는 포유동물에서 다양한 중증도의 손발톱진균증의 치료에 적합한 살진균 요법을 제공한다.
- [0011] <발명의 요약>
- [0012] 네일 및 주변 피부의 진균 감염, 특히 손발톱진균증을 개선 또는 예방하기 위한 항진균제를 함유한 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물이 개시된다. 본 조성물은 네일 플레이트 및 주변 피부 조직을 통해 활성 성분을 전달한다. 또한 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물을 진균에 감염되기 쉬운 또는 감염된 네일에 국소적으로 적용하는 방법이 개시된다. 항진균제의 생물학적 이용가능성은 본 발명의 실시예 의해 최적화된다.
- [0013] 항진균성 네일 코트 조성물은 "1-코트"형 및 "2-코트"형 조성물로서 제형화될 수 있다.
- [0014] 바람직한 1-코트형 항진균성 네일 코트 조성물 실시양태는
- [0015] 살진균 유효량의 항진균제;
- [0016] 침투 증진량의 N,N-디(C₁-C₈)알킬아미노로 치환된, (C₄-C₁₈)알킬 (C₂-C₁₈)카르복실 에스테르 또는 이의 제약상 허용되는 산부가염, 제약상 허용되는 알코올 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는, 실질적으로 비-휘발성인 침투 증진제;
- [0017] 막-형성량의 친수성 중합체; 및
- [0018] 제약상 허용되는 휘발성 유기 담체를 포함한다.
- [0019] 1-코트형, 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물에서, 유기 담체는 바람직하게는 네일 코트 조성물이 진균에 감염되기 쉬운 또는 감염된 네일 및(또는) 인접 피부와 접촉시, 적용후 약 1분 내지 5분 이내에 약물, 즉 항진균제 및 휘발물질을 실질적으로 균일하게 분배하는 것을 보조하여 네일 및 인접 피부 조직상에 상기 약물 및 실질적으로 비-휘발성인 하나 이상의 침투 증진제를 함유하는 실질적으로 수용성인 살진균성 코팅을 제공하여 진균 감염을 개선 또는 예방한다.
- [0020] 다른 바람직한 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물은
- [0021] 제약상 허용되는 휘발성 유기 담체 중에 분산된 살진균 유효량의 항진균제를 포함하는 항진균성 프라이머 코트를 제공하기 위한 제 1 항진균성 코트 조성물; 및
- [0022] 막형성량의 친수성 중합체, 살진균 유효량의 항진균제 및 제약상 허용되는 휘발성 유기 담체를 포함하는 항진균성 막 코트를 제공하기 위한 제 2 항진균성 네일 코트 조성물을 포함하며,
- [0023] 제 1 또는 제 2 항진균성 네일 코트 조성물이 임의로 실질적으로 비-휘발성인 침투 증진제를 포함하는 2-코트형 조성물이다.
- [0024] 2-코트형, 이중 작용 조성물에서, 항진균제는 제 1 항진균성 네일 코트 조성물과 접촉시 상기 조성물로부터 진

균에 감염되기 쉬운 또는 감염된 네일로 급속히 방출되어 살진균성 프라이머 코트를 제공한다. 제 2 항진균성 네일 코트 조성물은 후속으로 이와 접촉시 살진균성 프라이머-코팅된 네일 상에 살진균성 막 코트를 제공한다. 살진균성 막 코트 조성물은 연장된 기간에 걸쳐 방출될 수 있는 추가 항진균제 저장원을 제공하며 프라이머 코트로부터 네일로 항진균제의 서방형 방출을 유지하는 보호 네일 장벽을 제공하여 항진균제의 국소적 생체내 이용가능성을 최적화하고, 환경으로부터 감염된 네일로의 진균 포자의 접근성을 최소화시킨다.

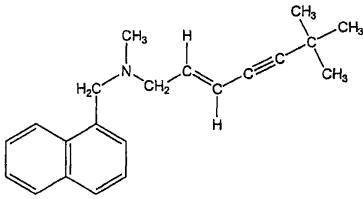
- [0025] 항진균제는 바람직하게는 알릴아민계 및 아졸계 항진균제로 이루어진 군에서 선택된다. 알릴아민계 항진균약 터비나핀, 일반적으로 터비나핀 히드로클로라이드가 특히 바람직하다. 아졸계 항진균제는 아졸, 이미다졸, 및 트리아졸을 포함한다.
- [0026] 친수성 중합체는 단일중합체 (예컨대, 폴리비닐피롤리돈), 공중합체, 및 이의 복합체를 비롯한 비닐피롤리돈 단량체 단위를 포함하는 막-형성 중합체, 검, 레진 등일 수 있다. 바람직하게는, 친수성 중합체는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다.
- [0027] 휘발성 유기 담체는 바람직하게는 2 내지 약 5 개의 탄소 원자를 갖는 지방족 알칸올, 더 바람직하게는 에탄올이다.
- [0028] 실질적으로 비-휘발성 침투 증진제로 도데실-2-(N,N-디메틸아미노)이소프로피오네이트 (DDAIP), 벤질 알코올 및 이의 조합이 특히 바람직하다.
- [0029] 본 발명의 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물은 네일 및 주변 피부에서 항진균성 약물의 항진균성 농도를 달성하는 유효량으로 하나 이상의 침투 증진제, 또한 치료 효능을 증진시키는 보조 항-감염제, 예컨대 항균제, 방부제 등을 포함할 수 있다.
- [0030] 발톱 또는 손톱의 진균 감염은 개시된 이중 작용 항진균성 국소 네일 코트 조성물을 본원에 개시된 방법에 의해 1-코트형 또는 2-코트형의 형태로 적용하는 살진균 요법에 의해 개선 또는 예방될 수 있다. 본 발명의 방법은 진균 감염의 개선 또는 예방을 필요로 하는 한 하루에 한 번 이상 수행하는 것이 바람직하다.
- [0031] 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물을 활용한 본 발명의 실시는 특히 발톱 또는 손톱의 손발톱진균증의 치료에서 항진균성 약물의 국소적 생물학적 이용가능성을 증가시키는 것이 바람직하다. 유익하게도, 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물은 치료기간을 단축시키고, 보통 경구 요법에 관련된 유해한 전신 사건을 피하거나 제거하고, 임상 효능을 개선시킬 수 있다.

발명의 상세한 설명

- [0037] 본 발명의 항진균성 네일 코트 조성물에 적용되는 용어 "이중 작용"은 네일 코트 조성물이 네일 및 인접 피부 조직상에 항진균성 약물을 함유하는 수용성, 살진균성 막 코팅과 네일 및 주변 피부 조직으로 항진균성 약물의 침투를 증진시키는 실질적으로 비-휘발성인 침투 증진제를 제공함을 의미한다.
- [0038] 항진균제가 발톱 또는 손톱 및 주변 피부의 감염, 및 특히 손발톱진균증을 야기하는 것으로 알려진 진균에 대해 효과가 있는 한, 본 발명의 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물에 유용한 항진균제에 대한 특별한 제한은 없다. 항진균제의 목록은 예를 들어, 본원에 참고문헌으로 혼입된 문헌 ["Antifungal (Antibiotic)" and "Antifungal (Synthetic) " in the Therapeutic Category and Biological Activity Index section, Thirteenth Edition of The Merck Index (2001)]에 기재되어 있으나, 이에 국한되지 않는다.
- [0039] 적합한 항진균제는 예를 들어 터비나핀, 나프티핀 및 부테나핀과 같은 알릴아민계; 및 이미다졸 및 트리아졸 등과 같은 아졸계를 포함한다. 이미다졸은 케토코나졸, 비포나졸, 부토코나졸, 클로르단토인, 클로르미다졸, 클로코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 에닐코나졸, 펜티코나졸, 플루트리마졸, 이소코나졸, 라노코나졸, 미코나졸, 네티코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸 니트레이트, 세르타코나졸, 술코나졸, 및 티오코나졸을 포함한다. 트리아졸은 플루코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 사피코나졸, 테코나졸 및 보리코나졸을 포함한다. 알릴아민계인 터비나핀; 이미다졸계인 케토코나졸; 및 트리아졸계인 플루코나졸, 및 이트라코나졸이 특히 바람직하다.
- [0040] 기재된 본 발명은 특히 터비나핀 및 이의 산부가염에 적용가능하나, 이에 국한되지 않는다. 터비나핀을 사용한 본 발명의 실시는 상기 항진균성 약물의 국소적 생물학적 이용가능성의 증가가 발톱 또는 손톱의 손발톱진균증의 치료에 유용하기 때문에 바람직하다. 유익하게도, 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물은 진균 감염의 표적 자리에 적용되기 때문에 총 치료기간을 단축시키거나, 전신의 역효과를 피하거나 제거하고, 임상 효능을 개

선시킨다.

[0041] 터비나핀은 화학적으로 (E)-N-(6,6-디메틸-2-헵텐-4-이닐)-N-메틸-1-나프탈렌 메탄아민으로 명명되고 하기의 구조식을 갖는다.



[0042]

[0043] 본원에 사용된 용어 "터비나핀"은 이 화합물의 자유 염기 형태 및 화학치료적으로 허용되는 이의 산부가염을 포함한다. 적합한 염 형태는 히드로클로라이드, 히드로젠 푸마레이트 또는 나프탈렌-1,5-디술포네이트를 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 무기산염인 터비나핀 히드로클로라이드가 특히 바람직하다. 터비나핀 히드로클로라이드는 나프티핀과 관련된 합성 항진균 알릴아민이고, 경구용 정제로 제형화되어 상표명 LAMISIL (Novartis Pharmaceuticals Corporation)로 시판되는 항진균성 약제의 활성 성분 (250 mg 베이스에 상응함)이다. 터비나핀을 포함한 프로페닐아민의 제조는 미국 특허 제 4,755,534호에 기재되어 있고 본원에 보고된 제약상 용도를 위한 국소 적용 투여 형태는 0.05 내지 5 중량%, 특히 0.1 내지 1 중량%의 농도로 연고 또는 크림이다.

[0044] 본 발명은 국소 치료를 기초로 한 종합 치료 프로그램에서 터비나핀의 임상적 및 진균성 효능을 최적화 하여 피부사상균이 번식하는 손톱 및 발톱 및 주변 피부의 다양한 중증도의 손발톱진균증을 개선시킨다. 종합 치료 프로그램은 하기에 기재된 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물을 국소적으로 적용하여 손발톱진균증을 개선 또는 예방하는 일일 요법을 포함하고, 바람직하게는 수개월 이상 떨어진 (unattached) 감염된 네일을 제거하는 것을 포함한다.

[0045] 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물 실시양태는 "1-코트"형 조성물 또는 "2-코트"형 조성물로서 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "1-코트형 조성물"은 항진균성 네일 코트 조성물이 네일 및 주변 피부와 접촉시 초기에는 약물을 분배하는 것을 보조하고, 이후에는 비교적 신속히 (즉, 약 0.5 내지 약 10 분의 범위의 기간 내에) 휘발하는 휘발성 담체를 함유하여, 친수성 중합체 및 실질적으로 비-휘발성인 침투 증진제는 네일 및 인접 피부 조직상에 약물이 지속적인 개선 또는 살진균성 예방 효능을 제공하도록 하는 저장원으로서 실질적으로 균일한 살진균성 막 코팅을 제공할 수 있다. 따라서 네일 코트가 예컨대 물로 행구거나 목욕에 의해 제거될 때까지 살진균성 막 코트는 네일과 접촉한 채로 유지된다. 이러한 방식으로, 선행 기술의 항진균성 네일 래커가 직면한 중합체 담체 막의 바람직하지 못한 축적이 방지된다.

[0046] 1-코트형 조성물은 바람직하게는 필요할 경우 하루에 한번 이상 적용되고 물로 행구거나 행구지 않고 재적용될 수 있다.

[0047] 1-코트형 항진균성 네일 조성물에서, 존재하는 항진균제의 양은 일반적으로 약 0.1 내지 약 20 중량%의 범위, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량%의 범위, 및 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량%의 범위이다.

[0048] 본원에 사용된, 용어 "2-코트형 항진균성 네일 조성물"은 2-부분, 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물 제형을 나타내고, 각각은 하루에 한번 이상 순차적으로 적용된다. 따라서 2-코트형 항진균성 네일 조성물은 네일 플레이트 및 인접 조직 영역으로, 가로질러 및 그 위에 터비나핀이 비교적 신속하고, 실질적으로 균일하게 침투하는 살진균성 프라이머 코트를 제공하는 제 1 항진균성 네일 코트 조성물, 및 후속으로 살진균성 프라이머-코팅된 네일 상에 실질적으로 균일한 막 저장원 코트를 제공하여 네일-보호 장벽 및 점진적으로 방출될 수 있는 추가 터비나핀 저장원으로 작용하는 제 2 항진균성 네일 코트 조성물을 포함한다. 따라서, 제 2 항진균성 네일 조성물은 물로 행구없이 직접 프라이머-코팅 네일에 적용된다.

[0049] 항진균성 네일 코트 조성물의 2-코트형 실시양태에서, 각 제 1 및 제 2 항진균성 네일 코트 조성물에 존재하는 항진균제의 양은 다양할 수 있으나, 바람직하게는 제 1 네일 코트 조성물의 항진균제에 대한 제 2 네일 코트 조성물의 항진균제의 중량비는 약 1 미만이다. 감염의 중증도에 따라, 제 1 항진균성 네일 코트 조성물 내의 항진균제의 양은 총 조성물의 약 0.1 내지 약 20 중량의 범위로 다양할 수 있고, 제 2 네일 코트 조성물 내의 항진균제의 양은 총 조성물의 약 0.1 내지 약 15 중량%의 범위의 양일 수 있다.

[0050] 2-코트형 조성물의 경우 바람직한 제 1 항진균성 네일 코트 조성물 실시양태는 제약상 허용되는 휘발성 담체 중

에 용해된 약 0.5 내지 약 20 중량%, 더 바람직하게는 약 10 중량%의 농도로 터비나핀을 함유한 실질적으로 투명한, 무색의 용액이다. 휘발성 담체는 바람직하게는 2 내지 약 5 개의 탄소원자를 갖는 알칸올, 에컨대 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올 등이다. 에탄올이 특히 바람직하다. 휘발성 담체는 또한 침투 증진제로서 작용할 수 있다.

[0051] 특히 바람직한 제 1 항진균성 네일 코트 조성물은 중량/중량 기준으로 약 10%의 에탄올 중 터비나핀을 포함한다. 바람직하게는 제 1 항진균성 네일 코트 조성물은 네일 플레이트의 모세관 계를 따라 네일 플레이트를 가로질러 네일 플레이트 및 네일 바닥 내의 진균 포자에 도달하여 고정시킨다. 2-코트 조성물 실시양태의 경우 특히 바람직한 제 2 항진균성 네일 코트 조성물은 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량% 이하의 농도로 터피나핀, 유효 막-형성량의 친수성 막-형성 중합체 및 나머지로써 하기에 기재된 제약상 허용되는 휘발성 담체를 포함한다. 제 1 및 제 2 조성물에서 휘발성 담체는 필요에 따라 동일하거나 다를 수 있다.

[0052] 친수성 중합체는 단일중합체 (즉, 폴리비닐피롤리돈), 공중합체 및 이의 복합체를 비롯한 비닐피롤리돈 단량체 단위를 포함하는 막-형성 중합체, 검, 및 레진 등일 수 있다. 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 용어 "공중합체"는 둘 이상의 다른 단량체 반복 단위를 포함하는 임의의 중합체를 의미하고 일반적으로 "삼원중합체", "사원중합체" 등으로 나타낸 중합체를 포함한다.

[0053] 비닐피롤리돈 (VP) 단량체 단위를 함유한 예시적인 막-형성 중합체는 다양한 점도 등급, 및 약 8,000 내지 약 3,000,000 달톤 (PVP K 단일중합체 시리즈)의 다양한 평균 분자량으로 시판되는 폴리비닐피롤리돈 (PVP)이다. PVP는 상표명 KOLLIDON (등록상표) CL (BASF Corporation)으로 시판된다. USP 등급 포비돈 (PVP)이 바람직하다. 예시적인 막-형성 공중합체는 ISP 등에 의해 판매되는 PVP/VA 공중합체 시리즈와 같은 VP/VA의 몰 비율에 따라 입수가 가능한 비닐피롤리돈/비닐아세테이트 (VA) 공중합체를 포함한다. 예시적인 VP 복합체는 포비돈-요오드 (PVP-I)이다.

[0054] 친수성 중합체는 바람직하게는 약 30의 "K" 값 (즉, 약 45,000 - 60,000 달톤의 평균 분자량)을 갖는 폴리비닐피롤리돈이다.

[0055] 예시적인 검은 아가검, 카라기난검, 가티검, 카라야검, 람손검, 크산탄검 등이다.

[0056] 예시적인 레진은 폴리알케닐 폴리에테르로 가볍게 가교된 카르보머, 폴리아크릴산 중합체를 포함한다. 이는 "CARBOPOL (등록상표)"의 상표명으로 Noveon Inc. (Cleveland, Ohio)가 시판한다. 특히 바람직한 등급의 카르보머는 "CARBOPOL (등록상표) 940"이다. 사용하기에 적합한 다른 폴리아크릴산 중합체는 "PEMULEN (등록상표)" (Noveon Inc.)으로 시판되고 POLYCARBOPHIL (상표명) (A. H. Robbins Company, Inc., Richmond, VA)으로 시판되며 디비닐 글리콜로 가교된 폴리아크릴산이다. PEMULEN (등록상표) 중합체는 수크로스의 알릴 에테르 또는 펜타에리트리톨의 알릴 에테르로 가교된 C₁₀ 내지 C₃₀ 알킬 아크릴레이트와 아크릴산, 메타크릴산 또는 이들의 단순한 에스테르 중 하나 이상의 단량체의 공중합체이다.

[0057] 네일 코트 조성물이 네일에 쉽게 적용되어 막을 형성하는 한 사용되는 친수성 막-형성 중합체의 형태 (즉, 액체 또는 분말) 또는 사용되는 양은 제한이 없다.

[0058] 본 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물은 하나 이상의 실질적으로 비-휘발성인 침투 증진제, 보조 항-감염제, 예컨대 항균제, 방부제 등 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 2-코트 조성물 실시양태에서, 하나 이상의 실질적으로 비-휘발성인 침투 증진제는 제 1 항진균성 네일 코트 조성물 또는 제 2 항진균성 네일 코트 조성물 중 어느 하나 또는 둘 모두에 포함될 수 있다. 본 발명의 항진균성 네일 코트 조성물 내의 침투 증진제는 바람직하게는 네일 및 주변 피부 조직 영역으로의 약물 침투를 증진시킨다.

[0059] 바람직한 피부 침투 증진제는 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 에틸 라우레이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트, 라우로카프람 (AZONE (등록상표)), 디옥소란 (미국 특허 제 4,861,764호에 기재됨), 마크로시클릭 케톤, 1-테실-티오에틸-2-피롤리돈 (HP-101), 옥사졸리돈 및 생분해성 침투 증진제 (미국 특허 제 4,980,378호 및 5,082,866호에 기재됨. Wong et al. 예컨대 알킬-2-(N,N-이치환된 아미노) 알카노에이트 (예를 들어, 도데실-2-(N,N-디메틸아미노)이소프로피오네이트 (DDAIP)), N,N-이치환된 아미노 알칸올 알카노에이트) 및 이의 혼합물을 포함한다. 지방족 및 방향족 알코올은 주로 네일 침투 증진제이다.

[0060] 침투 증진제는 항진균제의 침투를 증진시키기 위해 충분한 양으로 존재한다. 특정량은 바람직한 방출 속도 및 사용되는 특정 항진균제에 따라 다양하다. 일반적으로, 침투 증진제는, 항진균성 네일 코트 조성물의 총 중량으로 기준으로, 약 0.1 중량% 내지 약 25 중량% 범위의 양으로 존재한다. 바람직하게는, 침투 증진제는 항진균성

네일 코트 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 더 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

- [0061] 일반적으로, 적합한 침투 증진제는 상기에 기재된 것뿐만 아니라, 지방족 및 방향족 알코올, 술폭시드, 지방산, 지방산 에스테르, 폴리올, 아마이드, 계면활성제, 테르펜, 알카논, 유기산 및 이의 혼합물에서 선택될 수 있다. 일반적으로 문헌 [Chattaraj, S. C. and Walker, R. B., Penetration Enhancer Classification, pp. 5-20 in Maibach, H. I., and Smith, H. E., (eds.), Percutaneous Penetration Enhancers, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL (1995)] 및 문헌 [Buyuktimkin, N., et al., Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement, in Ghosh, T. K., and Pfister, W. R. (eds.) Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL (1997)]을 참고하십시오.
- [0062] 적합한 알코올은 에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 옥탄올, 노난올, 데칸올, 2-부탄올, 2-펜탄올, 벤질 알코올, 페녹시에탄올, 카프릴 알코올, 데실 알코올, 라우릴 알코올, 2-라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 올레일 알코올, 리놀릴 알코올, 리놀레닐 알코올 및 이의 혼합물을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 2 내지 약 5 개의 탄소원자를 갖는 휘발성 지방족 알코올은 휘발성 담체 및 침투 증진제로서 작용하는 이중 기능을 제공할 수 있다. 방향족 알코올, 예컨대 벤질 알코올, 페녹시에탄올 등은 실질적으로 비-휘발성인, 침투 증진제 및 보조 항-감염제로서 이중 기능을 제공할 수 있다. 바람직한 알코올은 에탄올 및 벤질 알코올이다.
- [0063] 적합한 술폭시드는 디메틸술폭시드 (DMSO), 데실메틸술폭시드, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0064] 적합한 지방산은 발레르산, 헵탄산, 페라르곤산, 카프로산, 카프리스산, 라우르산, 미리스트산, 스테아르산, 올레익산, 리놀레산, 리놀렌산, 카프릴산, 이소발레르산, 네오펜탄산, 네오헵탄산, 네오노난산, 트리메틸 헥산산, 네오데칸산 및 이소스테아르산, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0065] 적합한 지방산 에스테르는 이소프로필 n-부티레이트, 이소프로필 n-헥사노에이트, 이소프로필 n-데카노에이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 옥틸도데실 미리스테이트, 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 메틸발레레이트, 메틸프로피오네이트, 디에틸 세바케이트, 에틸 올레이트, 에틸 라우레이트 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 폴리올은 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 글리세롤, 프로판디올, 소르비톨, 텍스트란, 부탄디올, 펜탄디올, 헥산트리올, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0066] 적합한 아마이드는 우레아, 디메틸아세트아미드, 디에틸톨루아미드, 디메틸포름아미드, 디메틸옥타미드, 디메틸데카미드, 피롤리돈 유도체, 1-알킬-4-이미다졸린-2-온, 시클릭 아마이드, 헥사메틸렌라우라미드 및 이의 유도체, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 피롤리돈 유도체는 1-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈, 1-라우릴-2-피롤리돈, 1-라우릴-4-카르복시-2-피롤리돈, 1-메틸-4-카르복시-2-피롤리돈, 1-헥실-4-카르복시-2-피롤리돈, 1-데실티오에틸-2-피롤리돈 (HP-101), N-시클로헥실피롤리돈, 1-메틸-4-메톡시카르보닐-2-피롤리돈, 1-헥실-4-메톡시카르보닐-2-피롤리돈, 1-라우릴-4-메톡시카르보닐-2-피롤리돈, N-디메틸아미노프로필피롤리돈, N-코코일피롤리돈, N-탈로우일피롤리돈, N-(2-히드록시메틸)-2-피롤리돈의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 시클릭 아마이드는 1-도데실아자시클로헵탄-2-온 (라우로카프람, AZONE (등록상표)), 1-게라닐아자시클로헵탄-2-온, 1-파르네실아자시클로헵탄-2-온, 1-게라닐게라닐아자시클로헵탄-2-온, 1-(3,7-디메틸옥틸) 아자시클로헵탄-2-온, 1-(3,7,11-트리메틸옥틸) 아자시클로헵탄-2-온, 1-게라닐아자시클로헥산-2-온, 1-게라닐아자시클로펜탄-2,5-디온, 1-파르네실아자시클로펜탄-2-온, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0067] 적합한 계면활성제는 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, 양성 계면활성제, 담즙 및 레시틴을 포함한다. 적합한 음이온성 계면활성제는 소듐 라우레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 양이온성 계면활성제는 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트리메틸암모늄 브로마이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 옥타데실트리메틸암모늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 도데실트리메틸암모늄 클로라이드, 헥사데실트리메틸암모늄 클로라이드, 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 α -히드로- ω -히드록시폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필)폴리(옥시에틸렌) 블록 공중합체, 폴리옥시에틸렌 에테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 지방 알코올의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 α -히드로- ω -히드록시-폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필)폴리(옥시에틸렌) 블록 공중합체는 폴록사머 182, 184, 231, 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 폴리옥시에틸렌 에테르는 PEG-4 라우릴 에테르 (BRIJ (등록상표) 30), PEG-2 올레일 에테르 (BRIJ (등록상표) 93), PEG-10 올레일 에테르 (BRIJ (등록

상표) 96), PEG-20 올레일 에테르 (BRIJ (등록상표) 99), 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르는 모노라우레이트 (TWEEN (등록상표) 20), 모노팔미테이트 (TWEEN (등록상표) 40), 모노스테아레이트 (TWEEN (등록상표) 60), 모노올레이트 (TWEEN (등록상표) 80), 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 지방산의 폴리옥시에틸렌 글리콜 에스테르는 폴리옥시에틸렌 (8) 모노스테아레이트 (MYRJ (등록상표) 45), 폴리옥시에틸렌 (30) 모노스테아레이트 (MYRJ (등록상표) 51), 폴리옥시에틸렌 (40) 모노스테아레이트 (MYRJ (등록상표) 52), 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0068] 적합한 양성 계면활성제는 라우라미도프로필 베타인, 코카미도프로필 베타인, 라우릴 베타인, 코코베타인, 코카미도프로필히드록시술타인, 아미노프로필 라우릴글루타미드, 소듐 코코암포아세테이트, 소듐 라우로암포아세테이트, 디소듐 라우로암포디아세테이트, 디소듐 코코암포디아세테이트, 소듐코코암포프로피오네이트, 디소듐 라우로암포디프로피오네이트, 디소듐 코코암포디프로피오네이트, 소듐 라우리미노디프로피오네이트, 디소듐 코코암포카르복시메틸히드록시프로필술페이트 등을 포함하나, 이에 국한되지 않는다.

[0069] 적합한 담즙염은 소듐 콜레이트, 라우로콜산, 글리콜산 및 데스옥시콜산의 나트륨염, 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0070] 적합한 터펜은 D-리모넨, α-피넨, β-엔렌, α-테르핀올, 테르피넨-4-올, 카르볼, 카르본, 폴레곤, 피페리톤, 메톤, 멘톨, 게라니올, 시클로헥센 옥시드, 리모넨 옥시드, α-피넨 옥시드, 시클로펜텐 옥시드, 1,8-시네올, 일랑 일랑 오일, 아니스 오일, 케노포뎀 오일, 유칼립투스 오일, 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 알카논은 N-헵탄, N-옥탄, N-노난, N-데칸, N-운데칸, N-도데칸, N-트리데칸, N-테트라데칸, N-헥사데칸, 및 이의 혼합물을 포함한다. 적합한 유기산은 시트르산, 숙신산, 살리실산, 살리실레이트 (메틸, 에틸 및 프로필 글리콜 유도체를 비롯한), 타르타르산, 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0071] 바람직한, 실질적으로 비-휘발성인 침투 증진제는 N,N-디(C₁-C₈)알킬아미노로 치환된, (C₄-C₁₈)알킬 (C₂-C₁₈)카르복실 에스테르 또는 이의 제약상 허용되는 산부가염을 포함한다. 본원에 사용된, 용어 "(C₄-C₁₈)알킬(C₂-C₁₈)카르복실 에스테르"는 (C₄-C₁₈) 알코올 및 (C₂-C₁₈) 카르복실산의 에스테르를 의미한다. (C₄-C₁₈)알킬 (C₂-C₁₈) 카르복실 에스테르와 관련하여 용어 "N,N-디(C₁-C₈)알킬아미노로 치환된"은 에스테르를 제조하는 알코올 부분 또는 카르복실산 부분이 아미노 치환체 NR_xR_y를 가지며, 여기서 R_x 및 R_y은 각각 독립적으로 (C₁-C₈)알킬기를 의미한다. 바람직하게는 R_x 및 R_y는 모두 메틸기이다.

[0072] 도데실-2-(N,N-디메틸아미노)프로피오네이트 (DDAIP); 도데실-2-(N,N-디메틸아미노)-아세테이트 (DDAA); 1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로필 도데카노에이트 (DAIPD); 1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로필 미리스테이트 (DAIPM); 1-(N,N-디메틸아미노)-2-프로필 올레이트 (DAIPO); 및 이의 제약상 허용되는 산부가염이 바람직하다.

[0073] 특히 바람직한 피부 침투 증진제는 단독의 DDAIP, 또는 보조 침투 증진제와 조합된 DDAIP이다. DDAIP·HCl은 스테로이드, 리미티드 (Steroids, Ltd.; 일리노이주 시카고 소재) 및 피스가 레버러토리즈 (Pisgah Laboratories; 노스 캐롤라이나주 피스가 포레스트 소재)로부터 입수가 가능하다. DDAIP의 히드로클로라이드 (DDAIP·HCl)가 특히 바람직하다. DDAIP 및 그의 결정질 산부가염의 제조법은 뷰예크팀킨 (Bueyektimkin) 등의 미국 특허 제6,118,020호 (본원에 참고 문헌으로 혼입됨)에 기재되어 있다. 장쇄 유사 아미노 치환된 알킬 카르복실산 에스테르는 왕 (Wong) 등의 미국 특허 제4,980,378호 (본원과 모순되지 않는 범위까지 본원에 참고로 혼입됨)에 기재된 바와 같이 용이하게 입수가 가능한 화합물로부터 합성될 수 있다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "항-감염제"는 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물의 효능을 증대시킬 수 있는 국소용 항균제, 방부제 등을 포함한다. 적합한 항균제로는 세균 발육 저지용 보존제, 예컨대 벤질 알코올, 페녹시에탄올, 페네틸알코올, 요오도프로피닐 부틸 카르바메이트, 파라벤 등이 있다. 벤질 알코올이 특히 바람직하며, 포함되는 경우에는 침투 증진제 및 항-감염제로서의 이중 목적으로 사용될 수 있다.

[0075] 적합한 방부제로는 알코올 (즉, 에탄올, 이소프로판올), 할로젠 함유 화합물 (즉, 포비돈-I, 트리클로산 등), 4급 암모늄 화합물 (즉, 벤제토늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드 등)이 있다.

[0076] 당업자는 상기 성분 중 하나 이상이 한 가지 이상의 기능을 제공할 수 있음을 인식할 것이다.

[0077] 바람직한 이중 작용 1-코트형 항진균성 네일 코트 조성물의 실시양태는

[0078] 살진균 유효량의 항진균제;

- [0079] 칩투 증진량의, N,N-디(C₁-C₈)알킬아미노로 치환된, (C₄-C₁₈)알킬 (C₂-C₁₈)카르복실산 에스테르 또는 이의 제약상 허용되는 산부가염, 제약상 허용되는 알코올 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는, 실질적으로 비-휘발성인 칩투 증진제;
- [0080] 막-형성량의 친수성 중합체; 및
- [0081] 제약상 허용되는 휘발성 유기 담체를 포함한다.
- [0082] 바람직하게는, 1-코트형 항진균성 네일 코트 조성물은 실질적으로 투명한 제형이다.
- [0083] 항진균성 네일 코트 조성물의 바람직한 이중 작용 1-코트형 실시양태는, 조성물의 총 중량을 기준으로
- [0084] 약 0.1 내지 약 20 중량% 범위, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 항진균제;
- [0085] 약 0.1 내지 약 25 중량% 범위, 보다 바람직하게는 약 1 내지 약 10 중량% 범위의 총량으로 존재하는, 실질적으로 비-휘발성인 칩투 증진제;
- [0086] 약 0.1 내지 약 5 중량% 범위, 보다 바람직하게는 약 0.25 내지 약 1 중량% 범위의 양으로 존재하는 친수성 막-형성 중합체; 및
- [0087] 나머지 제약상 허용되는 휘발성 유기 담체를 포함한다. 바람직한 휘발성 유기 담체는 지방족 알코올이며, 이는 조성물의 총 중량을 기준으로 바람직하게는 약 50 내지 약 99.5 중량% 범위, 보다 바람직하게는 약 85 내지 약 99 중량% 범위의 양으로 존재한다.
- [0088] 특히 바람직한, 실질적으로 투명한 이중 작용 1-코트형 항진균성 네일 코트 조성물은, 조성물의 총 중량을 기준으로
- [0089] 약 0.5 내지 약 10 중량% 범위, 보다 바람직하게는 약 1 내지 약 5 중량% 범위의 양으로 존재하는 터비나핀 히드로클로라이드;
- [0090] 약 0.1 내지 약 25 중량% 범위, 보다 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량% 범위의 양으로 존재하는 DDAIP · HCl;
- [0091] 약 0.1 내지 약 10 중량% 범위, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 1.5 중량% 범위의 양으로 존재하는 벤질 알코올;
- [0092] 약 0.1 내지 약 5 중량% 범위, 보다 바람직하게는 약 0.25 내지 약 1 중량% 범위의 양으로 존재하는 폴리비닐 피롤리돈; 및
- [0093] 나머지 에탄올을 포함한다.
- [0094] 제 1 및 제 2 항진균성 네일 코트 조성물을 사용하는 2-코트형 실시양태에서, 제 2 항진균성 네일 코트 조성물은 손톱 위에 도포된 막 코트가 실질적으로 발톱 위에 도포된 프라이머 막 코트보다 물에 의해 용이하게 제거되지 못하도록 제형화하는 것이 바람직하다.
- [0095] 특히 바람직한 2-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물은, 조성물의 총 중량을 기준으로, 제 1 또는 프라이머 항진균성 네일 코트 조성물에 약 10 중량%의 에탄올 중 터비나핀을 포함하고, 제 2 항진균성 네일 코트 조성물에 바람직하게는 약 5 중량% 이하의 터비나핀을 포함한다. 현재 바람직한 제 2 또는 저장원 항진균성 네일 코트 조성물은 약 20 중량부의 폴리비닐피롤리돈, 약 3 중량부의 터비나핀 및 약 47 중량부의 에탄올을 포함한다.
- [0096] 인간 네일 조각을 사용하는 시험관내 시험 연구에 기초하여, 에탄올 중 10% 용액으로서 도포된 터비나핀이 네일 막을 통해 확산될 수 있으며, 약 1 시간 이내에 진균에 대한 최소 억제 농도 (MIC)를 초과하는 농도에 도달할 수 있음을 밝혀냈다.
- [0097] 발톱 또는 손톱의 진균 감염은 하기 기재된 1-코트형 방법 또는 2-코트형 방법에 의해 개선 또는 예방될 수 있다.
- [0098] 1-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물을 도포하여 진균에 감염되기 쉽거나 또는 감염된 네일 및 인접 피부 조직 위에 실질적으로 균일한 살진균 코팅을 제공할 수 있으며, 이 코팅은 적어도 약 0.5 시간 동안 상기

네일 및 피부 조직과의 접촉 상태를 유지할 수 있다. 1-코트형 방법에서, 네일 코트 조성물은 이후에 물로 세정하여 제거할 수 있다. 다중-코트형 방법에서, 상기 조성물은 중간에 물로 세정하거나 또는 세정하지 않고 2회 이상 다시 도포할 수 있다. 네일 코트 조성물은 살진균 효능을 달성하기에 충분한 기간 동안 일일 처방 계획에 따라 도포하는 것이 바람직하다.

- [0099] 본 발명의 2-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물은 하기 다중-코트형 방법에 의해 도포될 수 있다.
- [0100] (1) 살진균 유효량의 항진균제를 함유하는 제 1 항진균성 네일 코트 조성물을 감염된 손톱 또는 발톱, 및 주변 피부 영역에 1회 이상 도포하여 활성인 살진균성 프라이머 코트를 제공하고;
- [0101] (2) 상기 활성인 살진균성 프라이머 코트를, 약 10 분 동안 또는 살진균성 프라이머-코팅된 네일을 만져보았을 때 실질적으로 건조된 것이 확인될 때까지 실질적으로 건조시키고; 이어서
- [0102] (3) 실질적으로 건조된 살진균성 프라이머-코팅된 네일을 살진균 충분량의 제 2 항진균성 네일 코트 조성물로 코팅하여, 이 코팅된 표면에서 네일로 항진균제를 추가로 방출하는 살진균성 막 코트를 제공하는 방법.
- [0103] 2-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물을 사용하는 살진균제 처방 계획의 시행 초기에, 단계 (1) 및 (2)를 2회 이상 순차적으로 수행한 후에 단계 (3)을 수행함으로써 제 1 항진균성 네일 코트 조성물을 다중 도포하여 항진균제의 생물학적 이용가능성을 추가로 최적화시킬 수 있다.
- [0104] 본 발명의 방법은 새로 자란 네일에서의 진균 감염이 육안으로 관찰되지 않을 때까지 매일 수행하는 것이 바람직하다.
- [0105] 터비나핀을 사용하여 본 발명의 2-코트형 방법을 실시하면, 제 1 항진균성 네일 코트 조성물로부터 도포된 터비나핀의 체류 시간이 연장되고, 제 2 항진균성 네일 코트 조성물의 친수성 중합체 막 코트가 내부 및 외부 장막의 형성을 촉진하며, 약 4주의 비교적 짧은 기간 내에 높은 손발톱진균증의 개선 또는 예방 효능이 달성된다는 것이 밝혀졌다.
- [0106] 본 발명의 네일 코트 조성물을 임의의 편리한 방법, 예컨대 브러쉬 (brushing) 또는 스프레이 (spraying) 방법에 의해 네일에 도포할 수 있다. 바람직하게는, 도포된 조성물은 존재하는 휘발성 유기 담체의 양에 따라, 만져보았을 때 약 0.5 내지 약 10분 범위, 보다 바람직하게는 약 1 내지 약 5분 범위의 시간 내에 실질적으로 건조된다.
- [0107] 살진균성 네일 코트 조성물은 사용법에 대한 지침서 (instructional indicia)가 포함된 키트 형태로 제공될 수 있다. 2-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물의 제 1 및 제 2 항진균성 코팅 조성물은 유사하거나 유사하지 않은 모양의 패키지로 개별 포장될 수 있거나, 또는 제 1 조성물과 제 2 조성물이 서로 육안으로 구별되도록 색을 표시하여 사용자가 처치 순서에 따라 도포할 수 있도록 돕는다.
- [0108] 지침서로는, 사용자에게 정보 및 지침을 제공하는 인쇄 매체, 청각 매체, 시각 교재, 전자 매체 또는 이들의 조합이 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 인쇄 매체로는 라벨, 팜플렛, 서적, 진단 등이 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 청각 매체로는 녹음 테이프, 오디오 콤팩트 디스크, 레코드 등이 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 시각 교재로는 사진, 슬라이드, 동영상, 비디오, DVD 등이 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 전자 매체로는 모든 형태의 전자 데이터 저장 매체, 예컨대 디스켓, 쌍방향 CD-ROM, 쌍방향 DVD 등이 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0109] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명을 제한하는 것은 아니다.
- [0110] **실시예 1:**
- [0111] 본 발명의 2-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물 및 방법에서 터비나핀 히드로클로라이드의 예비 효능 및 안전성을 발톱 및(또는) 손톱이 진균에 감염된 환자에서 연구하였다. 상기 환자들은 3개월에 걸쳐 단일 병원에서 안내하는 개방 분류된 임상 연구에 참여하였다.
- [0112] 네일 바닥으로부터의 네일 플레이트 분리에 기초하여 증상의 정도 (감염 점수 등급을 이용하여 측정됨)가 경증 내지는 중증인 것으로 확인된 손발톱진균증, 각막 비후증 및 변색증을 앓고 있는 것으로 확인된 환자를 20명까지 선별하였다. 손발톱진균증, 각막 비후증 및 변색증의 중증도를 하기 점수 등급을 이용하여 평가하였다:
- [0113] 손발톱진균증
- [0114] 0 = 네일 바닥으로부터 네일 플레이트가 분리되지 않음.

- [0115] 1 = 네일 플레이트의 50% 이하가 분리됨.
- [0116] 2 = 네일 플레이트의 50% 초과 내지 75% 이하가 분리됨.
- [0117] 3 = 네일 플레이트의 75%가 넘게 분리됨.
- [0118] 각막 비후증
- [0119] 0 = 네일 밑에 파편이 존재하지 않음.
- [0120] 1 = 네일 밑 영역의 50% 이하가 농화됨.
- [0121] 2 = 네일 밑 영역의 50% 초과 내지 75% 이하가 농화됨.
- [0122] 3 = 네일 밑 영역의 75%가 넘게 농화됨.
- [0123] 변색증
- [0124] 0 = 네일 플레이트에서 어떠한 특이한 변색 (백색, 황색 등)도 관찰되지 않음.
- [0125] 1 = 네일 플레이트의 50% 이하가 변색됨.
- [0126] 2 = 네일 플레이트의 50% 초과 내지 75% 이하가 변색됨.
- [0127] 3 = 네일 플레이트 영역의 75%가 넘게 변색됨.
- [0128] 본 연구에 포함되기 위한 기준은 임의의 파괴되거나 또는 일부가 소실된 네일 플레이트를 비롯하여, 전체 네일 표면의 25% 이상이 침습된 네일을 갖는 18세 내지 70세 연령의 손발톱진균증 환자이다. 하기와 같이 KOH 염색 현미경 조사 및 진균 배양에 의해 손톱 또는 발톱의 손발톱진균증을 확인하였다.
- [0129] 페트리 접시로 덮어 놓은 시계 접시에서, 단편을 두고 동시에 수산화칼륨 (5% 글리세린을 포함하는 25% KOH) 을 몇 방울 적가하여 24 시간 동안 방치함으로써 네일 플레이트 및 경질의 파편을 연성화시켰다. 광학 현미경을 이용하여 진균 조사를 수행하였다. 인설 (scale)의 작은 단편을 현미경 슬라이드 위에 올려 놓고, 커버슬립으로 덮었다. 상기 조직표본을 저배율에서 조심스럽게 연구하였다. 피부 사상균은 너비가 일정한 반투명한 분지형 막대 모양의 사상체로 관찰되었다. 40× 대물 렌즈로 조사하여 균사의 존재가 확인되면, 시험 결과를 양성으로 판정하였다.
- [0130] 표준 배양 배지인 사보로 아가 (Sabouraud's agar) (아가 18 g, 펩톤 10 g, 글루코스 40 g, 증류수 1000 ml)를 사용하여 진균 배양을 수행하였다. 의학적으로 가장 중요한 진균을 상기 배양 배지 상에서 약 28 °C의 온도도 약 24 내지 약 48 시간 동안 배양하여 호기적으로 증식시켰다.
- [0131] 연구에서 제외되는 기준은 곰팡이 (칸디다 종; *Candida* sp.)에 의해 유발된 손발톱진균증 환자; 터비나핀에 대한 과민증 환자; 간기능에 이상 (상한값의 2배)이 있는 개체; 2주 이내에 국소 처치를 받았거나 또는 2개월 이내에 경구 처치를 받은 개체; H-차단제, 안타시드 (antacid), 리팜핀 (rifampin), 페노바르비탈 (phenobarbital), 페니토인 (phenytoin), 카르바마제핀 (carbamazepine), 테르페나딘 (terfenadine) (예를 들어, 셀단 (SELDANE; 상표명)) 또는 디곡옥신 (digoxin)을 함께 치료받은 개체; 1개월 이내에 임의의 조사용 약물을 사용한 적이 있는 개체; 건선 환자 또는 건선 병력이 있는 개체; 시험에 영향을 끼칠 수 있는 중증의 합병증을 앓는 환자; 및 임신 여성 또는 수유모이다.
- [0132] 평균 연령이 46세인 35세 내지 59세 연령의 환자 20명 (여성 6명, 남성 14명)이 포함 기준을 만족시켰다. 상기 20명의 대상체 중에서, 17명을 12주 동안 치료하였다. 연구 출발 시점에서, 상기 20명의 환자 중 15%는 손발톱진균증 정도가 경미하고 (즉, 감염된 네일이 40% 이하임), 나머지 85%는 중증 (즉, 감염된 네일이 40%를 초과함)인 것으로 확인되었다. 상기 20명의 환자 중, 45%는 네일 플레이트 분리 증상을, 45%는 각막 비후증을, 10%는 변색증을 앓고 있었다.
- [0133] 1차 효능 기준은 음성 KOH 염색 현미경 조사 및 음성 진균 배양 달성 여부에 기초하는 진균 치료이다.
- [0134] 2차 효능 기준은 상기 진균 치료 및 임상 효능에 대한 전문의의 의견이다. 임상 효능 평가는, "완치됨 (Cleared)" (즉, 진균증 징후가 관찰되지 않고, 손톱 기형이 남아있지 않으며, 추가 치료를 필요로 하지 않는 상태); "현저하게 개선됨" (즉, 진균증 징후가 상당히 감소하면서 네일 침습이 최소화된 상태); 및 "약간 내지는 적당히 개선됨" (즉, 네일 침습의 정도 및 진균증 징후가 약간 내지는 적당히 감소된 상태) 단계로 이루어진

다.

- [0135] 연구가 완료된 후에, 조사자는 역효과 조사, KOH 염색 현미경 조사, 진균 배양, 임상 효능 평가 (즉, 침습된 영역의 면적 측정, 새로 자란 네일의 사진 비교, 및 네일 침습 정도의 감소) 및 전문의의 전체적인 평가에 기초하여 투여에 대한 임상적 안전성 및 투여 효능을 분석하였다.
- [0136] 제 1 안전성 파라미터로는 역효과 조사, 생명 징후, 임상 실험용 시험, 전문의 조사 및 심전도 조사 (ECG)가 있다.
- [0137] 연구에 배정된 환자에게는 도포용 솔이 장착된 병을 2개씩 제공하되, 각각의 병에 네일 코트 조성물을 (각 병마다 약 20 g씩) 넣고 "A" 및 "B"로 구분하였다. 병 "A"에는 에탄올 중 터비나핀 히드로클로라이드 10% (중량/중량)가 함유되어 있다. 병 "B"에는 20 중량부의 폴리비닐피롤리돈 (PVP, 콜리돈 (KOLLIDON; 등록상표) 30, 중량 평균 분자량이 약 45,000 내지 60,000 달톤의 범위임), 3 중량부의 터비나핀 히드로클로라이드 및 47 중량부의 에탄올이 포함되어 있다.
- [0138] 환자에게 온수를 사용하여 발 또는 손을 닦고, 감염된 네일을 가능한 많이 절단하거나 소제하되, 단 상기 네일은 손질하지 말도록 지시하였다. 또한, 환자에게 매일밤 실질적으로는 발을 닦은 직후에 감염된 네일 상에 항진균성 네일 코트 조성물을 직접 1회 도포하도록 지시하였다.
- [0139] 환자에게 우선 용액 A를 솔로 도포하고, 도포된 용액 A를 건조시킨 후에, 용액 B를 솔로 도포하고, 도포된 용액 B를 건조시키도록 지시하였다. 환자의 발을 적시거나 닦지 못하게 하는 제한은 없었다. 상기 코팅은 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물을 다시 도포하기 전에 닦아내기 용이하였다. 환자에게 상기 코팅을 닦아낸 후에 곧바로 항진균성 네일 코트 조성물을 다시 도포하도록 지시하였다. 의사는 환자에게 항진균성 네일 코트 조성물을, 특히 처음 한 달 동안은, 매일 사용할 것을 장려했다.
- [0140] 1차 효능 (진균 치료), 임상 효능 (새로 자란 네일의 외관, 징후 및 증상의 감소) 및 전체 효능 (즉, 진균 평가 및 임상 평가 둘 모두를 포함한 평가)에 기초하여, 연구 기간의 제 1, 제 2 및 제 3 개월 말경의 효능을 표 1에 요약하였다.

표 1

[0141]

	제 1 개월		제 2 개월		제 3 개월	
	환자수	%	환자수	%	환자수	%
평가 대상	18	100	17	100	17	100
1차 효능	7	38.9	8	47.1	9	52.9
임상 효능	6	33.3	10	58.8	16	94.1
전체 효능	7	38.9	8	47.1	9	52.9

[0142] 표 1에 나타난 바와 같이, 네일 침습의 변화, 진균 감염 징후의 변화 및 새로 자란 네일에 대한 평가에 기초하여, 처치 기간의 제 1, 제 2 및 제 3 개월 말경의 효능 ("약간 내지는 적당히 개선됨", "현저하게 개선됨" 및 "완치됨" 단계로 평가된 환자 포함)은 각각 33.3%, 58.8% 및 94.1%였다.

[0143] 표 2에 나타난 바와 같이, 초기에 중증의 손발톱진균증을 앓고 있는 것으로 확인된 환자의 수가 연구 기간의 제 1, 제 2 및 제 3 개월 말경에 감소하였으며, 동시에 경증의 손발톱진균증을 앓고 있는 것으로 확인된 환자의 수는 증가하였다.

표 2

[0144]

손발톱진균증	제 0 개월		제 1 개월		제 2 개월		제 3 개월	
	환자수	%	환자수	%	환자수	%	환자수	%
평가 대상	20	100	18	100	17	100	17	100
경증(≤40%)	3	15	4	22.2	4	23.5	6	35.3
중증(≥40%)	17	85	14	77.8	13	76.5	11	64.7

- [0145] "경증의" 손발톱진균증을 앓고 있는 한 환자와 "중증의" 손발톱진균증을 앓고 있는 한 환자는 제 3개월 말에 증상이 상당히 개선된 것으로 판명되었다.
- [0146] 또한, 환자는 연구 기간 동안 자신이 경험한 임의의 역효과를 모두 일지에 기록하였다. 연구 기간 동안 어떠한 환자에게서도 역효과는 보고되지 않았다.
- [0147] 네일이 새로 자라는 데 상당한 시간이 소요된다는 것이 인식되어 있다. 보고된 바에 따르면, 네일은 한 달에 3 내지 4 mm (하루에 0.112 내지 0.132 mm)의 속도로 계속 자라며, 이에 따라 네일이 완전하게 재생되기 위해서는 대략 4.5 내지 5 개월의 기간이 필요하다. 또한, 네일이 자라는 속도에는 개인차가 있을 뿐만 아니라 연령대에 따라 달라지며 (나이가 어릴수록 네일이 보다 빠르게 자람), 특정 건강 장애 및 약물 치료가 네일이 자라는 속도를 지연시킬 수 있음을 알게 되었다. 따라서, 진균 평가는 완전한 미래 임상 효능을 가장 효과적으로 예측하는 데 가장 적절한 객관적인 1차 효능 기준인 것으로 판명되었다. 2-코트형 이중 작용 항진균성 네일 조성물의 효능은 짧은 연구 기간 내에 증상의 정도가 다양한 손발톱진균증을 개선시키는 데 안전하고 효과적인 것으로 판명되었다.
- [0148] **실시예 2:**
- [0149] 네일 기재에 의한 항진균제 투입을 한 개인에게서 수집한 인간 네일 조각을 사용하여 시험관 내에서 평가하였다. 네일 조각을 소제하고, 며칠 동안 무수 에틸 알코올로 추출한 후에 항진균제인 터비나핀 히드로클로라이드를 도포하였다.
- [0150] 조성물의 총 부피를 기준으로, 하기 지시된 양의 터비나핀 히드로클로라이드, 휘발성 유기 담체 (에탄올), 막-형성 친수성 중합체 (폴리비닐피롤리돈 (PVP)) 또는 침투 증진제 (도데실-2-(N,N-디메틸아미노)이소프로피오네이트 히드로클로라이드 (DDAIP·HCl))를 포함하는, 4 가지 항진균제 함유 용액을 각각 약 15 mL씩 제조하였다.
- [0151] 용액 A. 10 중량%의 무수 에틸 알코올 중 터비나핀 히드로클로라이드.
- [0152] 용액 B. 10 중량%의 터비나핀 히드로클로라이드 및 10 중량%의 무수 에틸 알코올 중 PVP (콜리돈 (등록상표) 30, 바스프).
- [0153] 용액 C. 10 중량%의 터비나핀 히드로클로라이드 및 0.5 중량%의 무수 에틸 알코올 중 DDAIP·HCl.
- [0154] 용액 D. 10 중량%의 터비나핀 히드로클로라이드 및 1 중량%의 무수 에틸 알코올 중 DDAIP·HCl.
- [0155] 네일 조각을 각각의 용액 A, B, C 및 D (고체:액체의 비 = 약 1:10) 약 5 mL에 개별적으로 침지시키고, 침지시킨 시점으로부터 출발하여 약 24 시간 동안에 걸쳐 시간의 함수로서 용액 중 터비나핀의 농도를 측정함으로써 터비나핀의 투입량을 결정하였다. 워터스 알리안스 HPLC (Waters Alliance HPLC) (워터스 시메트리 (Waters Symmetry) C18, 3.5 nm, 4.2×75 mm)의 분리용 컬럼이 장착되어 있음, 검출용 UV 224 nm, 유속 1.5 mL/분, 주입량 20 μ l)를 이용하는 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 기술을 이용하여 측정하였다. 완충액은 2 중량부의 트리에틸아민 및 1000 중량부의 탈이온수로 이루어져 있으며, 인산을 사용하여 pH를 7로 조정하였다. 이동상 조성물은 25 중량부의 완충액 및 75 중량부의 아세트니트릴로 이루어져 있다.
- [0156] 도 1의 그래프에 도시한 바와 같이, 모든 경우에서 용액 중 터비나핀의 농도가 초기에 급속히 감소하는 것이 관찰되었고, 이는 약 5 시간 후에 단계적으로 평형 상태에 도달하여 24 시간까지 실질적으로 변화하지 않고 유지되었으며, 이로부터 용액이 포화 상태에 도달하였음을 알 수 있었다. 용액 A로부터 투입된 터비나핀의 용액 중 농도는 용액 B, C 또는 D보다 약간 빠르게 약 1 시간 미만 내에 평형 상태에 도달하였다. 모든 경우에서, 터비나핀의 평균 투입량은 약 5.2 mg/100 mg(네일), 또는 네일 중량을 기준으로 약 5.2 중량%인 것으로 판명되었다.
- [0157] 이어서, 각각의 시험 용액으로부터 터비나핀-처리된 네일 조각을 개별적으로 회수하고, 에틸 알코올 10 mL로 세정하여 표면의 공동으로부터 항진균성 액체를 제거하였다. 이어서, 각각의 시험으로부터 수득한 세정된 네일 조각을 또다른 무수 에틸 알코올 5 mL 부분에 개별적으로 침지시켜, 방출된 터비나핀 히드로클로라이드의 농도를 상기 기재된 HPLC 기술을 이용하여 시간의 함수로 측정함으로써 네일 구조체로부터 터비나핀이 방출되는 속도를 평가하였다. 네일로부터 초기에 방출되는 터비나핀 히드로클로라이드의 양은, 약 48 시간에 걸쳐 측정된 방출량에 기초하여, 용액 A로 처리된 네일로부터 방출된 양이 용액 B, C 또는 D로 처리된 네일로부터 방출된 양보다 많았다. 도 2의 그래프에 도시한 바와 같이, 네일에 잔류하는 터비나핀 히드로클로라이드의 양은 약 10 시간 내에 평형 상태에 도달하였다. 처리 효능 순위는 용액 D > 용액 C > 용액 B > 용액 A였다.

[0158] 도 3은 용액 C 및 D로 처리된 네일에 갱신된 터비나핀 히드로클로라이드의 체류량을 그래프로 도시한 것이다. 이 데이터는 용액 B의 막-형성 중합체, 및 용액 C 및 D의 침투 증진제가 터비나핀이 네일에 체류하는 시간을 증가시키는 데 유리하게 기여한다는 것을 나타낸다.

[0159] **실시예 3:**

[0160] 실시예 2에서와 같이 제조된 용액 A와 C를 사용하여, 시간의 함수로서의 인간 네일 조각에 의한 터비나핀 히드로클로라이드의 침투량을 비교하였다. 건식 두께가 실질적으로 유사한 (±5%) 네일 조각을 선별하였다. 선별된 네일 조각을 두 개의 개방된 금속 프레임 사이에 놓아 고정시키고, 밀봉 물질을 프레임 틈새와 네일 모서리 사이에 놓은 후에, 네일 모서리를 압착하여 네일을 안정화시키고 네일 홀더를 제공하였다. 이에 따라, 네일 홀더는 침투용 개구부를 갖게 되었으며, 고정된 네일을 수평 프란츠 (Franz) 확산 세포에 침투가능한 막으로서 설치하는 경우에 발생할 수 있는 누출을 방지하게 위해 밀봉하였다. 공여자 세포와 수혜자 세포의 체적은 각각 3 mL였으며, 침투 영역은 약 78.5 mm²였다. 공여자 용액은 항진균성 용액 (용액 A 또는 용액 C)이고, 수혜자 용액은 무수 에틸 알코올이다. 수혜자 용액을 약 100 시간까지의 시간에 걸쳐 주기적으로 표본화하고, 실시예 2에서와 같이 HPLC에 의해 분석하였다.

[0161] 수혜자 용액 중 터비나핀 히드로클로라이드의 누적 침투량을 도 4에 그래프로 나타내었으며, 이는 10% 터비나핀 히드로클로라이드 및 0.5% DDAIP·HCl을 함유하는 용액 C로부터 네일을 통해 침투된 터비나핀 히드로클로라이드의 양이 무수 에틸 알코올 중 10% 터비나핀 히드로클로라이드를 함유하는 용액 A로부터 침투된 양보다 증가하였음을 나타낸다.

[0162] **실시예 4:**

[0163] 본 실시예는 1-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물 (A), (B), (C), (D) 및 (E)의 제형화 방법을 설명한다.

표 3

성분	중량%				
	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)
터비나핀·HCl	1	5	10	1	1
DDAIP·HCl	0.5	0.5	0.5	2.5	5
PVP, USP	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
벤질 알코올	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
에탄올 (100%까지)	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

[0165] q.s. = 충분량

[0166] **실시예 5:**

[0167] 본 실시예는, 피부사상균 (*T. mentagrophytes*) (ATCC 24953)에 의해 유발된 피부 사상균증의 공인된 기니아 피그 모델에서, 변화하는 양의 터비나핀 히드로클로라이드 및 침투 증진제인 DDAIP·HCl을 함유하는 1-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물의 생체내 임상 효능 및 살진균 효능을 설명한다. 표 4에 나타낸 양의 성분을 포함하는 10 가지 조성물을 제조하였다.

표 4

[0168] 성분 중량%

실시예	터비나핀·HCl	DDAIP·HCl	PVP, USP	벤질 알코올	에탄올 (100%까지)
5(A) (대조군)	없음	없음	0.5	0.75	q.s.
5(B)	없음	0.5	0.5	0.75	q.s.
5(C)	1	없음	0.5	0.75	q.s.
5(D)	5	없음	0.5	0.75	q.s.
5(E)	10	없음	0.5	0.75	q.s.
5(F)	1	0.5	0.5	0.75	q.s.

5(G)	1	2.5	0.5	0.75	q.s.
5(H)	1	5	0.5	0.75	q.s.
5(I)	5	0.5	0.5	0.75	q.s.
5(J)	10	0.5	0.5	0.75	q.s.

- [0169] 이용되는 생체내 평가 프로토콜의 절차는 "동물 복지법 (Animal Welfare Act)", "실험실 동물의 보호 및 사용에 대한 지침 (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)" 및 "실험실 동물 복지 관리국 (Office of Laboratory Animal Welfare)"의 지시를 따른다. 상기 프로토콜은 또한 "동물 보호 및 사용 위원회 (Institutional Animal Care and Use Committee)" (IACUC)의 승인을 받았으며, IACUC 지침을 따른다. 평가는 오하이오주 클리블랜드 소재의 케이스 웨스턴 리저브 대학 (Case Western Reserve University)의 진균 의학 센터 및 진균학 실험실에서 수행하였다.
- [0170] 체중이 약 400 내지 약 450 g인 수컷 알비노 기니아-피그 할렌-스프로그-돌리 (Quinea-Pigs Harlan-Sprague-Dawley; 캘리포니아주, 샌 디에고)를 사용하기 전에 최소 5 일 동안 순응시켰다. 동물 사육실에 대한 환경 대조군은 약 16 내지 약 22 °C 범위의 온도, 약 30 내지 약 70% 범위의 상대 습도 및 12 시간의 명기/12 시간의 암기 주기를 유지하도록 세팅하였다. 기니아 피그는 본래 피부 사상균에 감염되기 쉬워 면역 억제와 같은 특별한 조작을 필요로 하지 않는다.
- [0171] 크실라진, 케타민 및 아세프로마진 (부피비; 3:3:1)의 마취 각테일 0.1 ml를 근육내 (IM) 주사하여 각각의 시험 기니아 피그를 마취시켰다. 전기 면도기를 이용하여, 기니아 피그 등의 왼편 털을 면도하였다. 보다 근접한 부위의 면도는 안전한 레이저를 사용하여 수행하였다. 스텐실을 이용하여, 약 2.5×2.5 cm²의 면도된 피부 영역을 사분면으로 나누어 표시하고, 표시된 피부 영역을 멸균된 미세사 연마지로 문질러 벗겨내었다. 이어서, 벗겨진 피부 위에 피부사상균 (*T. mentagrophytes*) (ATCC 24953)의 세포 현탁액을 완전하게 문질러 기니아 피그를 국소 감염시켰다.
- [0172] 포테이토 텍스트로스 아가 (PDA) (디프코 레버러토리즈 (Difco Laboratories)) 플레이트 상에서 (동결 원액으로부터) 피부사상균 (*T. mentagrophytes*)을 계대배양하고, 플레이트를 약 30 °C의 온도에서 약 5 내지 약 7 일 동안 인큐베이션하여 피부사상균 (*T. mentagrophytes*)의 현탁액을 제조하였다. 멸균 염수 용액 (NaCl 0.85%)을 사용하여 플레이트로부터 콜로니를 긁어냈다. 멸균 염수 용액으로 3회 세척한 후에, 분생자를 멸균 염수 용액 중에 다시 현탁시켰다. 분생자 현탁액의 10배 희석액을 제조하고, 혈구계산기를 이용하여 계수하였다. 분생자의 작용 현탁액을 정상 염수 용액 100 μl 당 1×10⁷ 개의 콜로니 형성 단위 (CFU)의 최종 농도로 제조하였다. 사보로 (Sabouraud) 텍스트로스 아가 (디프코 레버러토리즈) 배지 상에 현탁액을 플레이팅하고, 플레이트를 약 30 °C의 온도에서 약 3 내지 약 4 일 동안 인큐베이션한 후에 콜로니 수를 측정하여 피부사상균 (*T. mentagrophytes*) 작용 분생자 현탁액의 10배 희석액 내 접종원 수를 확인하였다.
- [0173] 피부 사상균을 접종하여 감염시킨지 3일 후에, 기니아 피그를 각각 표 4에 나열된 선택된 네일 코트 조성물 (실시예 5 (A) 내지 (J)) 중 하나를 1회 도포시 0.1 mL의 양으로 7 일 동안 매일 1회 처리하였다. 7 일간의 시험이 종결되고 3 일 후에, 진균 효능 및 임상 효능을 조사하였다.
- [0174] 4개의 사분면으로부터 멸균 핀셋을 사용하여 머리카락 샘플 (각 사분면마다 표본 머리카락 10개씩)을 분리하여 진균 효능을 조사하였다. 머리카락 샘플을 포테이토 텍스트로스 아가 플레이트 상의 상응하는 사분면에 옮겨 심고, 약 30 °C의 온도에서 약 2 일 동안 인큐베이션하였다. 2 일 동안 인큐베이션 한 후에, 머리카락 모근에서의 진균 증식을 입체 현미경하에서 조사하였다. 처리된 각 동물군에서의 진균에 대해 양성인 머리카락 샘플의 수를 감소시키는 시험 조성물의 효과는, 식 %효능 = 100-(T×100/K) (식 중, T = 시험군의 양성 머리카락이고, K = 처리되지 않은 대조군의 양성 머리카락임)을 이용하여, 처리되지 않은 대조군 동물에 대한 효능 비율 (%효능)로 나타내었다.
- [0175] 위약군 (비히클 대조군) (제 1 군)으로서 4 마리의 기니아 피그를 실시예 5 (A)의 조성물로 시험하고, 5 마리의 기니아 피그를 각각 표 4에 나타낸 예시 체제 (실시예 5 (B) 내지 (J)) 중 하나로 시험하고 (각각 제 2 군 내지 제 10 군으로 분류함), 4 마리의 기니아 피그를 하나의 군으로 남겨 감염된 대조군 (제 11 군)으로 사용하였다.
- [0176] 감염된 대조군 기니아 피그 (제 11 군)로부터 수득한 머리카락에서 진균 사상체의 증식이 관찰되었으며, 이로부터 머리카락 모근까지 침입하였음을 알 수 있었다. 위와 실질적으로 유사한 머리카락 모근의 침입은 위약으로

처리한 감염된 기니아 피그 (제 1 군) 및 약물-무함유 조성물 실시예 5 (B)로 처리한 감염된 기니아 피그 (제 2 군)에서도 나타났다. 터비나핀 HCl을 함유하는 모든 조성물 (실시예 5 (C) 내지 (J))은 머리카락에 진균 성분이 존재하지 않은 것으로 입증된 바와 같이 진균 효능을 나타내었다.

[0177] 임상 효능은 시험 부위에서 피부 외관 및 새로 재생된 머리카락의 국부적 변화를 조사하여 평가하되, 하기 점수 기준을 사용하여 평가하였다: 0 = 손상 부위 없음; 1 = 피부에 약간 홍반성인 영역이 존재함; 2 = 잘 정의된 붉은빛을 띄는, 경화된 머리카락으로 팽창된 영역이 존재함; 3 = 붉은빛의 가피형성, 스케일링, 대머리 반점, 궤양화가 나타나는 넓은 영역이 존재함; 4 = 외피가 부분적으로 손상되고, 머리카락이 손실된 영역이 존재함; 및 5 = 외피가 손상된 영역이 광범위하고, 감염된 부위의 머리카락이 완전하게 손실됨. 처리된 각 동물군에서의 점수 변화에 의한 임상 평가는, 식 %효능 = 100-(T×100/K) (식 중, T = 시험군의 점수이고, K = 처리되지 않은 대조군의 점수임)을 이용하여, 처리되지 않은 대조군 동물에 대한 효능 비율 (%효능)로 나타내었다.

[0178] 감염된 대조군 기니아 피그 (제 11 군)에서 머리카락이 손실된 반점 및 용이하게 육안으로 관찰되는 궤양화된 또는 각질성 (scaly) 피부가 관찰되었다. 실질적으로 유사한 손상 부위가 위약 (실시예 5 (A))으로 처리된 기니아 피그 제 1 군 및 약물-무함유 조성물 (실시예 5 (B))로 처리된 기니아 피그 제 2 군에서 관찰되었다. 모든 터비나핀-함유 조성물 (실시예 5 (C) 내지 (J))은, 제 3 군 내지 제 10 군의 피부 및 머리카락 재생이 위약 (비히클) 대조군 및 약물-무함유 조성물 (실시예 5 (A) 및 (B))로 처리된 기니아 피그보다 건강하다는 것에 의해 입증된 바와 같이, 피부 외관의 개선에 기초하여 임상 효능을 나타내었다. 임상 효능은 약물 함량 또는 침투 증진제 함량의 증가가 임상 효능을 추가로 유리하게 증가시키지 않기 때문에, 약 1 중량%의 약물 농도 (실시예 5 (C)) 및 약 0.5 중량%의 DDAIP 침투 증진제 농도 (실시예 5 (F))에서 최적화되는 것으로 판명되었다.

[0179] 연구가 종결되면, 생존한 모든 동물은 안락사 용액을 정맥내 주사하여 희생시키고, 동물 자원 센터로 보내 소각 처리하였다.

[0180] **실시예 6:**

[0181] 본 실시예는, 동물 발굽 각질 모델 (말발굽) 및 아가 플레이트 확산 분석을 이용하는, 터비나핀 히드로클로라이드를 함유하는 1-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물의 경질의 각질을 통한 시험관내 침투를 설명한다.

[0182] 3 가지 원형 조각 (I, II 및 III)을 약 0.5 내지 약 1 mm 범위의 두께 (원형 조각 I), 약 1.1 내지 약 1.5 mm 범위의 두께 (원형 조각 II) 및 약 1.6 내지 약 2 mm 범위의 두께 (원형 조각 III)로 말발굽 각질로부터 절단하였다. 각 원형 조각의 측면 모서리 및 한쪽 면을 바셀린으로 코팅하여 아가 확산 평가 과정 동안 항진균성 약물이 노출된 반대편 면을 통해 누출되는 것을 방지하였다.

[0183] 한 확산 분석 평가에서, 각각 25 mg/ml, 0.5 mg/ml 및 1 mg/ml 양의 디메틸설폭사이드 (DMSO) 중 터비나핀 히드로클로라이드를 함유하는 3 가지 개별 항진균성 코팅 용액 (실시예 6 (A), 6 (B) 및 6 (C))을 제조하였다. 각 항진균성 코팅 용액을 각각의 선택된 발굽 원형 조각 (I, II 및 III)의 노출된 면에 도포하였다. 이어서, 발굽 원형 조각의 항진균성 코팅된 면을 피부사상균 (*T. mentagrophytes*) (ATCC 24953)의 분생자 현탁액의 한랭사를 5×10^5 의 농도로 시딩한 아가 플레이트와 접촉시키고, 약 8 시간 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 억제 구역 (투명하게 남아있는 영역 (즉, 증식 결핍 영역)의 직경)을 mm 단위로 측정하였다.

[0184] 결과는, 모든 농도의 터비나핀 히드로클로라이드에서, 확산은 발굽을 통해 일어나며, 투과액은 생물학적 활성을 유지한다는 것을 나타내었다. 측정된 억제 구역의 직경은 일반적으로 발굽 원형 조각의 두께에 반비례하였다. 두께가 약 1.1 내지 약 1.5 mm인 발굽 원형 조각 II는 인간 네일의 두께와 유사한 것으로 판명되었다.

[0185] **실시예 7:**

[0186] 본 실시예는 실시예 6에 기재된 말발굽 모델을 이용하여, 1-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물의 인간 네일에 대한 임상적 용도를 흉내낸다.

[0187] 임상적 용도를 흉내내는 일반적인 절차는 다음과 같다. 말발굽을 닦고, 완충액으로 3회 세척하였다. 두께가 약 100 μm인 말발굽의 절편을 아보 (Arbor) 블레이드를 이용하여 절단하고, 고압멸균에 의해 멸균하였다. 이어서, 개별 발굽 절편을 표 5의 조성물 7 (A) 내지 (H)에 나타난 양의 터비나핀 히드로클로라이드 및 침투 증진제를 함유하는 선택된 네일 코트 조성물로 코팅하고, 네일 코트 조성물과 접촉시킨 상태로 방치하였다. 비교를 위해, 말발굽 절편을 합성 항진균제인 시클로피록스를 함유하는 시판되는 국소용 네일 래커 PENLAC (상표명) (실시예 7 (I))과 유사하게 접촉시켰다. 이어서, 처리된 발굽 절편을 각각 피부사상균 (*T. mentagrophytes*)

(ATCC 24953)의 분생자 현탁액의 한행사를 5×10^5 의 농도로 시딩한 아가 플레이트에 플레이팅하고, 약 35 °C의 온도에서 약 4 일 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 억제 구역을 측정하였다.

표 5

[0188] 성분 중량%

실시예	터비나핀·HCl	DDAIP·HCl	PVP, USP	벤질 알코올	에탄올 (100%까지)
7(A)	1	없음	0.5	0.75	q.s.
7(B)	5	없음	0.5	0.75	q.s.
7(C)	10	없음	0.5	0.75	q.s.
7(D)	1	0.5	0.5	0.75	q.s.
7(E)	1	2.5	0.5	0.75	q.s.
7(F)	1	5	0.5	0.75	q.s.
7(G)	5	0.5	0.5	0.75	q.s.
7(H)	10	0.5	0.5	0.75	q.s.
7(I)	비교용 PENLAC (상표명) 네일 래커 용액 국소용 용액 8%				

[0189] 주: 실시예 7 (I) 조성물은 에틸 아세테이트, NF로 이루어진 용액 베이스 중 시클로피록스 80 mg; 및 이소프로필 알코올 중 폴리[메틸비닐에테르/말레산]의 부틸 모노에스테르를 함유함 (데르믹 레버러토리즈, 인크. (Dermik Laboratories, Inc.)).

[0190] 실시예 8:

[0191] 본 실시예는 터비나핀 히드로클로라이드 및 침투 증진제로서의 DDAIP·HCl을 함유하는 1-코트형 이중 작용 항진균성 네일 코트 조성물의, 피부사상균인 홍색 백선균 (*T. rubrum*) 균주 3종, 피부 사상균 (*T. mentagrophytes*) 균주 9종 및 효모인 칸디다 알비칸스 (*C. albicans*) 균주 10종에 대한 살진균 활성을 설명한다.

[0192] 표 6에 나타난 양의 성분을 포함하는, 터비나핀 히드로클로라이드를 함유하는 네일 코트 조성물 (실시예 8 (A) 및 8 (B)) 및 약물 무함유 대조군 조성물 (실시예 8 (C))을 제조하고, 시판되는 조성물 (실시예 8 (D)); PENLAC (상표명) 네일 래커 용액 국소용 용액 8% (시클로피록스 함유)의 살진균 효능과 비교하였다.

표 6

[0193] 성분 중량%

실시예	터비나핀·HCl	DDAIP·HCl	PVP, USP	벤질 알코올	에탄올 (100%까지)
8(A)	1	없음	0.5	0.75	q.s.
8(B)	1	0.5	0.5	0.75	q.s.
8(C)	없음	0.5	0.5	0.75	q.s.
8(D)	비교용 PENLAC (상표명) 네일 래커 용액 국소용 용액 8%				

[0194] 주: 실시예 8 (D) 조성물은 에틸 아세테이트, NF로 이루어진 용액 베이스 중 시클로피록스 80 mg; 및 이소프로필 알코올 중 폴리[메틸비닐에테르/말레산]의 부틸 모노에스테르를 함유함 (데르믹 레버러토리즈, 인크.).

[0195] 약물의 최소 억제 농도 (MIC) 및 최소 살진균 농도 (MFC)에 기초하여, 배양액 미세희석 분석 뿐만 아니라 억제 구역을 측정하는 아가 확산 플레이트 분석을 이용하여 살진균 효능을 평가하였다.

[0196] 배양액 미세희석 방법은 임상 실험 표준법에 대한 국가 위원회 (NCCLS)의 분생자-형성 사상체 진균의 감염 능력 시험용 NCCLS M38-A 표준 방법의 변형법이다. 변형된 방법은 문헌 [Jessup, et al., "Antifungal Susceptibility Testing of Dermatophytes: Establishing a Medium for Inducing Conidial Growth and Evaluation of Susceptibility of Clinical Isolates, "Journal of Clinical Microbiology, 38, 341-344, published by the American Society for Microbiology (2000)] (그 개시문이 본원에 참고 문헌으로 혼입됨)에

기재된 방법에 기초하여, 오하이오주 클리블랜드 소재의 클리블랜드 대학 병원 진균 의학 센터에서 개발하였다. 피부사상균을 시험하는 데 이용하는 변형된 방법의 재생가능성에 대한 다초점 연구에 기초하여, NCCLS M38-A 표준법에 대한 대안으로 변형된 방법을 채택할 것이 제안되어 왔다. 변형된 방법을 하기에 기재하였다.

[0197] 피부 사상균 단리물을 포테이토 텍스트로스 아가 (PDA) 상에서 계대배양하고, 약 30 °C의 온도에서 약 4 내지 약 5 일 동안, 또는 양호한 분생자화가 생성될 때까지 인큐베이션하였다. 홍색 백선균 (*T. rubrum*) 단리물은 분생자 생성을 도입하기 위해 PDA 대신 시리얼 (오트밀) 아가 상에서 계대배양하였다. 멸균 염수 중 분생자의 현탁액은 콜로니 표면을 멸균 면봉으로 부드럽게 닦아냄으로써 제조하였다. 상기 현탁액을 약 5 내지 약 10 분 동안 가라앉히고, 혈구 계산기를 이용하여 분생자를 계수하였다. 분생자의 작용 현탁액을 RPMI 1604 (디프코 레버러토리즈) 배지 중에서 1×10^3 내지 3×10^3 CFU/ml의 최종 농도로 제조하였다. 효모 대조균을 PDA 상에서 계대배양하고, 약 35 °C의 온도에서 약 48 시간 동안 인큐베이션하였다. 효모 접종원을 0.5×10^3 내지 2.5×10^3 CFU/ml의 최종 농도로 제조하였다. MIC 분석의 경우, 각각의 약물 농도 웰 및 증식 대조균 웰에 세포 현탁액 100 μ l를 접종하고, 각 미세역가 웰의 최종 부피는 200 μ l가 되도록 하였다. 피부 사상균 플레이트를 약 35 °C의 온도에서 약 4 일 동안 (효모 대조균은 48 시간) 인큐베이션하였다. 플레이트에서 증식 대조균에 비해 50 % 내지 80% 증식이 억제되는 것을 육안으로 조사하고, MIC 결과를 μ g/ml 단위로 기록하였다. MIC 종점은 일반적으로 증식 대조균에 비해 진균 증식이 80% 억제되는 최저 농도로 정의된다. MFC 분석을 수행하기 위해, 육안으로 증식이 관찰되지 않은 미세역가 웰로부터 각각 100 μ l를 분리하여 포테이토 텍스트로스 아가 플레이트 상에서 계대배양하였다. 1내지 2개 미만의 콜로니를 생성하는 최저 농도를 MFC로 간주하였다 (미세역가 웰로부터 분리된 접종원을 단리하기 위해 스트리킹 (streaked)함 - 억제 구역이 존재하지 않음).

[0198] MIC 분석의 경우, 배양액 희석은 RPMI 1064를 희석제로 사용하여 미세역가 웰에서 수행하였다. MFC 분석은 MIC 시험으로부터 얻은 미세역가 웰을 계대배양함으로써 수행하였다.

[0199] 아가 확산 분석의 경우, 표준화된 분생자의 접종원을 포테이토 텍스트로스 아가 플레이트의 표면에 도포하고, 건조시켰다. 이어서, 웰을 아가로 절단하고, 시험 조성물을 웰에 넣어 확산시켰으며, 항진균성 활성은 직경 (mm)으로 측정된 플레이트의 표면 상의 증식 억제 구역 (즉, 투명하게 남아있는 증식 결핍 영역)에 의해 입증되었다.

[0200] 아가 확산 분석은 분생자 현탁액의 한행사를 5×10^5 CFU/ml의 농도로 시딩한 포테이토 텍스트로스 아가 플레이트를 사용하여 수행하였다. 희석하지 않은 시험 조성물 200 μ l를 아가로 절단된 웰에 첨가함으로써 플레이트를 희석하지 않은 시험 조성물 (실시예 8 (A) 내지 (D))로 개별 접종하고, 확산시켰다. 이어서, 접종된 플레이트를 약 35 °C에서, 피부 사상균의 경우에는 4 일 동안, 효모의 경우에는 48 시간 동안 인큐베이션하였다. 표 6의 네일 조성물의 억제 구역 (존; Zone) 분석에서 측정된 직경의 범위 (mm) 및 평균 직경 (mm)을 하기 표 6-A에 요약하였다.

표 6-A

미생물	실시예 8(A)		실시예 8(B)		실시예 8(C)		실시예 8(D)	
	구역 (mm)		구역 (mm)		구역 (mm)		구역 (mm)	
	범위	평균	범위	평균	범위	평균	범위	평균
피부 사상균 (<i>T. mentagrophytes</i>), n=9	95-100	97.9	95-100	97.4	13-18	16	30-36	32.2
홍색 백선균 (<i>T. rubrum</i>), n=3	55-100	84.3	50-98	81	16-18	17.3	30-34	32
칸디다 알비칸스 (<i>C. albicans</i>), n=10	19-30	23.7	18-30	23.8	0-10	8.5	18-30	25.1

[0202] 표 6-A의 데이터는 터비나핀-함유 네일 코트 조성물 (실시예 8 (A) 및 8 (B))이 3 가지 모든 미생물에 대해 살진균 활성을 가지며, 서로 실질적으로 동등한 활성을 가진다는 것을 나타낸다. 약물-무함유 조성물 (실시예 8 (C))은 실질적으로 효모에 대한 살진균 효과는 나타내지 않으며 2 가지 피부병유발 진균에 대해서는 약하게 살진균 효과를 나타내는 것으로 판명되었으며, 이로부터 상기 활성이 벤질 알코올 및 에탄올에 의해 기여되는 항

균 효과에 기인함을 알 수 있었다. 터비나핀-함유 네일 코트 조성물의 피부병 유발 진균인 피부 사상균 (*T. mentagrophytes*) 및 홍색 백선균 (*T. rubrum*)에 대한 살진균 효과는 통상적인 시클로피록스-함유 네일 래커보다 약 3배 더 효과적이며, 효모인 칸디다 알비칸스 (*C. albicans*)에 대한 살진균 효과는 시판되는 네일 래커와 실질적으로 동등한 것으로 판명되었다.

실시예 9:

터비나핀 히드로클로라이드의 피부병 유발 진균인 피부사상균 (*T. mentagrophytes*) (ATCC 24953)에 대한 살진균 활성은, 최소 억제 농도 (MIC) 및 최소 살진균 농도 (MFC) 뿐만 아니라 억제 구역을 측정하는 아가 확산 플레이트 분석에 기초하여, 실시예 8에 기재된 변형된 NCCLS 배양액 희석 분석에서 설명한다.

표 7에 나타낸 양의 성분을 포함하는, 위약 조성물 (실시예 9 (A)), 터비나핀 히드로클로라이드를 함유하는 두 가지 네일 코트 조성물 (실시예 9 (B) 및 실시예 9 (C)) 및 약물-무함유 비교용 조성물 (실시예 9 (D))을 제조하였다. 또한, 표 7에 나타낸 양의 성분을 포함하는 디메틸설폭시드 (DMSO) 용매 중 터비나핀 히드로클로라이드의 용액, 디메틸설폭시드 (DMSO) 용매 중 침투 증진제인 DDAIP·HCl의 용액, 및 이들의 조합 (실시예 9 (E) 내지 (H))을 제조하였다. 시판되는 PENLAC (상표명) 네일 래커 용액을 비교용으로 포함시켰다.

표 7

성분 중량%

실시예	터비나핀·HCl	DDAIP·HCl	PVP, USP	벤질 알코올	에탄올 (100%까지)
9(A) (대조군)	없음	없음	0.5	0.75	q.s.
9(B)	1	0.5	0.5	0.75	q.s.
9(C)	1	없음	0.5	0.75	q.s.
9(D)	없음	0.5	0.5	0.75	q.s.
9(E)	없음	DMSO 중 1 mg/ml	없음	없음	없음
9(F)	DMSO 중 1 mg/ml	없음	없음	없음	없음
9(G)	DMSO 중 1 µg/ml	없음	없음	없음	없음
9(H)	DMSO 중 1 µg/ml	DMSO 중 1 µg/ml	없음	없음	없음
9(I)	비교용 PENLAC (상표명) 네일 래커 용액 국소용 용액 8%				

주: 실시예 7 (I) 조성물은 에틸 아세테이트, NF로 이루어진 용액 베이스 중 시클로피록스 80 mg; 이소프로필 알코올, USP; 및 이소프로필 알코올 중 폴리[메틸비닐에테르/말레산]의 부틸 모노에스테르를 함유함 (데르믹 레버러토리즈, 인크. (Dermik Laboratories, Inc.)).

희석제로 RPMI 1604를 사용하여 미세역가 웰에서 수행하는 실시예 8에 기재된 배양액 희석 절차를 이용하여 MIC 분석을 측정하였다. 각 시험 조성물의 일련의 희석액을 RPMI 희석제로 제조한 후에, 희석하지 않은 시험 조성물 100 µl 및 각각의 희석된 조성물 100 µl를 각각의 미세역가 웰에 첨가하였다. 이어서, 분생자 현탁액 (100 µl)을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 약 35 °C의 인큐베이션 온도에서, 피주 사상균의 경우에는 4일, 효모의 경우에는 48 시간 동안 인큐베이션하였다. MFC 측정의 경우, 희석하지 않은 시험 조성물을 아가로 절단된 웰에 첨가하고, 확산시켰다. MIC 중점은 증식 대조군에 비해 진균 증식의 80%를 억제하는 최저 농도이다. MFC 중점은 1 내지 2개의 콜로니를 생성하는 최저 농도이다. 억제 구역의 크기 (투명하게 남아있는 영역 (예를 들어, 증식 결핍 영역)의 직경)를 측정하였다.

각 조성물에 대해 얻은 억제 구역 (직경 크기: mm)과 MIC 및 MFC 분석에 사용하는 희석 인자를 표 7-A에 나타내었다.

표 7-A

실시예 번호	구역 크기 (mm)	희석 (조성물:희석제) MIC	희석 (조성물:희석제) MFC
9(A)	0	1:32	1:16

9(B)	80	> 1:512	> 1:512
9(C)	82	> 1:512	> 1:512
9(D)	0	1:64	1:32
9(E)	0	1:32	1:4
9(F)	80	> 1:512	> 1:512
9(G)	18	0.03 $\mu\text{g/ml}$	0.125 $\mu\text{g/ml}$
9(H)	18	0.03 $\mu\text{g/ml}$	0.125 $\mu\text{g/ml}$
9(I)	33	> 1:512	> 1:512

[0211] 터비나핀-함유 네일 코트 조성물 (실시에 9 (B) 및 9 (C))은 최고 희석 농도 (> 1:512)에서 살진균성이었다. MIC 분석에 기초하여, 터비나핀-무함유 조성물 (Ex 9 (A) 및 9 (D))은 약하게 살진균성이었지만 억제 구역을 형성하지는 못하였으며, 이는 관찰된 임의의 억제 효과가 주로 비히클 중 벤질 알코올 및 에탄올이 기여하는 항균 효과 중 일부에 기인한다는 것을 나타낸다. 터비나핀-함유 조성물은, 억제 구역에 기초하여, 동일한 부피 농도에서 시판되는 손발톱 래커보다 약 2.4배 더 효과적인 것으로 판명되었다. 시판되는 네일 래커는, MIC 및 MFC 분석에 기초하여, 터비나핀-함유 조성물과 대등한 효과를 나타내었다. 최고 농도의 시판되는 네일 래커는 래커 비히클이 증발하고 미세역가 웰에서 래커가 경화되기 때문에 약간 곤란한 문제가 발생하였다.

[0212] DMSO 용매에서, 1 mg/ml 농도의 터비나핀 히드로클로라이드 희석액 (> 1:512)의 살진균 효능을, MIC에 기초하여, 침투 증진제만을 포함하는 조성물 (실시에 9 (E))로부터 약간의 약한 효능만을 갖는 조성물 (실시에 9 (F))에 의해 확인하였다. 1 $\mu\text{g/ml}$ 의 터비나핀 히드로클로라이드 농도에서, 침투 증진제가 존재하는 조성물과 존재하지 않는 조성물 (실시에 9 (G) 및 9 (H))의 터비나핀 히드로클로라이드의 살진균 효능은 실질적으로 동등하였다.

[0213] 상기 내용은 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명을 제한하지는 않는다. 본 발명의 진정한 취지 및 범위를 벗어나지 않고 다수의 변화 또는 변형이 가능할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도면에서,

[0033] 도 1은 시간의 함수로서 터비나핀 원액에 남아있는 터비나핀의 농도로서 표현된, 선택된 개체의 인간 네일 조각에 의해 흡수된 터비나핀의 그래프이고, 여기서 용액 A는 무수 에탄올 중 10 중량%의 터비나핀 히드로클로라이드이고, 용액 B는 무수 에탄올 중 10 중량% 터비나핀 히드로클로라이드 및 10 중량%의 폴리비닐피롤리돈 (K-30)이고, 용액 C는 무수 에탄올 중 10 중량% 터비나핀 히드로클로라이드 및 0.5 중량%의 DDAIP·HCl이고, 용액 D는 무수 에탄올 중 10 중량%의 터비나핀 히드로클로라이드 및 1 중량%의 DDAIP·HCl이고;

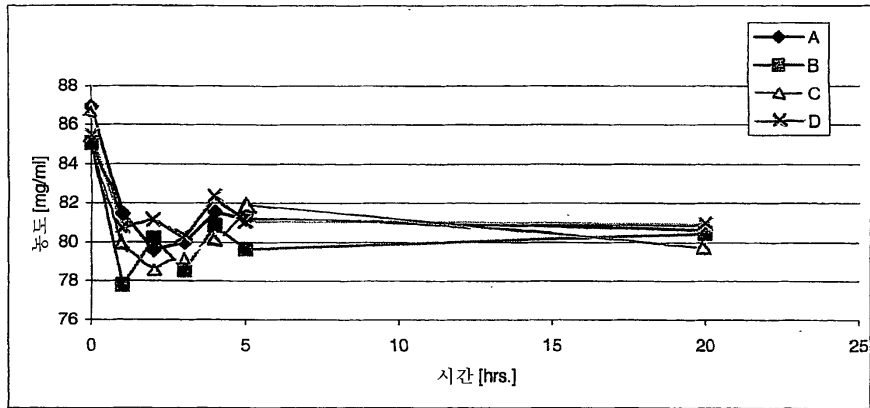
[0034] 도 2는 시간의 함수로서 네일 조각에 남아있는 터비나핀 히드로클로라이드의 계산량으로서 표현된, 도 1의 선택된 개체의 인간 네일 조각으로부터 터비나핀 방출을 나타낸 그래프이고, 여기서 시료 A는 사전에 용액 A로 처리한 것이고, 시료 B는 사전에 용액 B로 처리한 것이고, 시료 C는 사전에 용액 C로 처리한 것이고, 시료 D는 사전에 용액 D로 처리한 것이고;

[0035] 도 3은 무수 에탄올 중 터비나핀 히드로클로라이드의 용액 중 DDAIP·HCl 농도의 함수로서 인간 네일 조각에 남겨진 터비나핀 히드로클로라이드의 계산량을 나타낸 그래프이고;

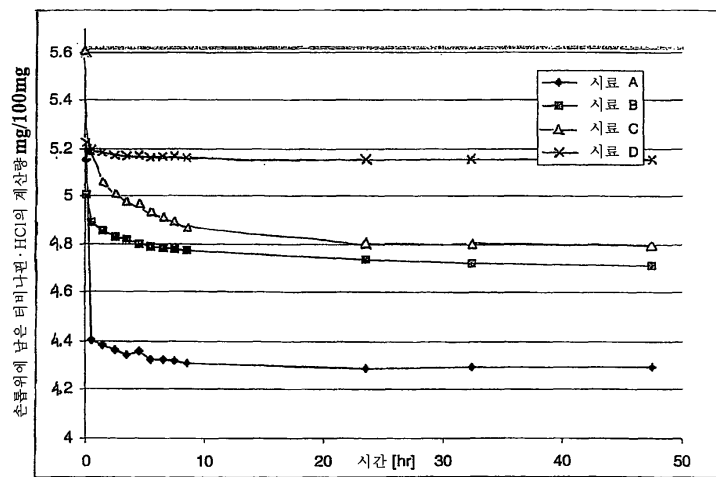
[0036] 도 4는 시간의 함수로서 무수 에탄올 중 터비나핀 히드로클로라이드의 10 중량% 용액 및 0.5 중량% DDAIP·HCl을 함유한 무수 에탄올 중 터비나핀 히드로클로라이드의 10 중량% 용액에서 인간 네일 조각내에 터비나핀 히드로클로라이드의 침투를 나타낸 그래프이다.

도면

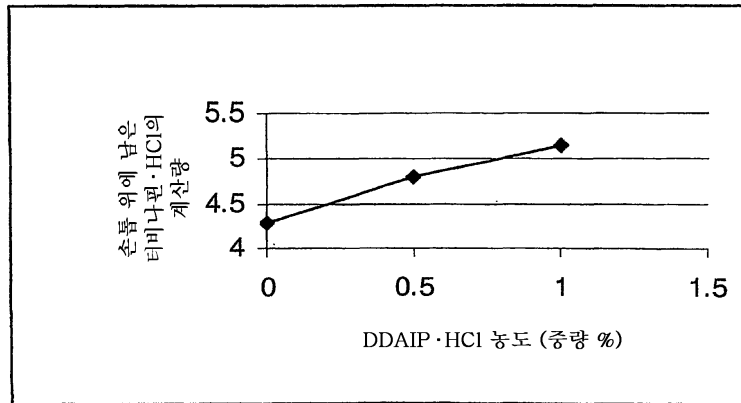
도면1



도면2



도면3



도면4

