



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0010788
(43) 공개일자 2011년02월07일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
A61K 9/107 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7028352</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년12월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/045282</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/154978
국제공개일자 2009년12월23일</p> <p>(30) 우선권주장
61/056,675 2008년05월28일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
알콘 리서치, 리미티드
미국 텍사스 포트 워쓰 사우쓰 프리웨이 6201(우: 76134)</p> <p>(72) 발명자
초완 마수드 에이
미합중국 텍사스주 76016 알링턴 레이크 타호 드라이브 3521
고시 말레이
미국 텍사스주 76109 포트 워쓰 커클랜드 코트 4221</p> <p>(74) 대리인
이은선, 최규팔</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 20 항

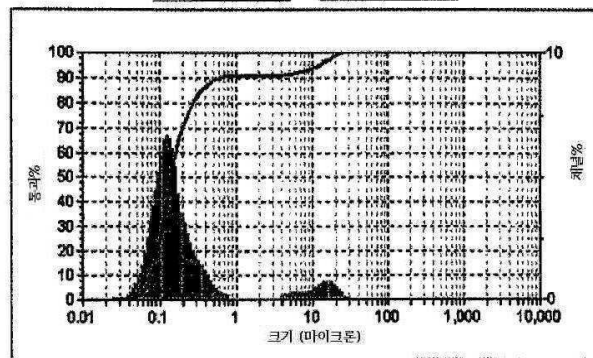
(54) 자기보존 에멀전

(57) 요약

치료학적 에멀전을 안정화하고 보존하는 다관능성 합성 화합물의 용도를 기술하였다. 다관능성 합성 화합물은 포스페이트 그룹이 1, 2 또는 3개의 4차 암모늄 관능기에 치환된 프로페닐 그룹에 의해 결합하고, 각각의 4차 암모늄 관능기는 추가로 하나 이상의 장쇄 탄화수소에 결합되는 독특한 분자 배열을 가진다. 상기한 다관능성 화합물을 포함하는 약학적 에멀전은 가열 또는 균질화 없이도 제조할 수 있고 추가의 안정화제 또는 보존제가 필요하지 않다.

대표도 - 도2b

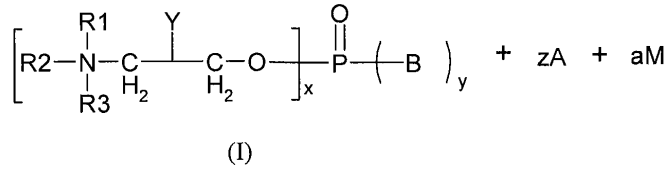
제제 C: 62 주



특허청구의 범위

청구항 1

물, 완충제, 오일, 유화제, pH 조절제, 다음 화학식 I의 다관능성 합성 화합물 및 임의로 치료제를 포함하는 눈, 코 또는 귀 투여에 적합한 에멀전.



상기 식에서,

x는 1 내지 3 또는 이들의 혼합이고;

x+y는 3과 같으며;

a는 0 내지 2이고;

z는 x와 같으며;

B는 O⁻ 또는 OM이고;

A는 음이온이며;

M은 양이온이고

Y는 OH, O-C₁-C₁₀ 알킬 및 O-C₁-C₁₀ 알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

R1, R2 및 R3는 같거나 다르고, 임의로 -NHC(=O)-가 삽입된, 탄소원자수 16 이하의 알킬, 치환된 알킬, 알킬 아릴 또는 알케닐 그룹이나, 단, R1+R2+R3의 탄소원자 합은 10 내지 24이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R1 및 R2는 각각 C₁-C₆ 알킬이고; R3는 임의로 -NHC(=O)-가 삽입되는 C₆-C₁₆ 알킬이며; x는 2이고; a는 1이며; B는 O⁻이고; A는 할로이며; Y는 OH, O-C₁-C₁₀ 알킬 및 O-C₁-C₁₀ 알케닐로 이루어진 군에서 선택되고; M은 나트륨 및 칼륨으로 이루어진 군에서 선택되는 에멀전.

청구항 3

제2항에 있어서, R1이 메틸이고; R2가 메틸이며; R3가 -(CH₂)₁₁CH₃이고; A가 Cl⁻이며; Y가 OH이고; M이 Na⁺인 에멀전.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물 이외의 살생물제를 포함하지 않는 에멀전.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물 이외의 살생물제를 실질적으로 포함하지 않는 에멀전.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 I의 다관능성 화합물의 양이 약 0.001% 내지 약 1% (w/v)의 범위인 에멀전.

청구항 7

제1항에 있어서, 에멀전 안정화를 위한 가열, 균질화 또는 증점제를 필요로 하지 않는 에멀전.

청구항 8

제1항에 있어서, HPMC, HEC, CMC, 구아검 및 잔탄검으로 이루어진 군에서 선택된 완화제를 추가로 포함하는 에멀전.

청구항 9

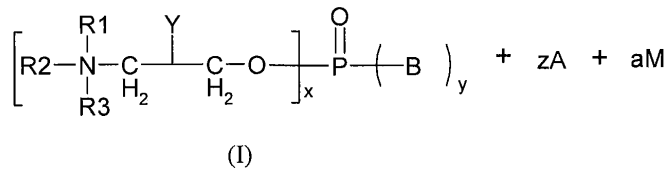
제1항에 있어서, 임의의 치료제가 존재할 때 안과 약제, 이과 약제 및 비과 약제로 이루어진 군에서 선택되는 에멀전.

청구항 10

제1항에 있어서, 눈 조직에 자극이 없는 에멀전.

청구항 11

다음 화학식 (I)의 다관능성 화합물의 안정화 및 보존을 위한 유효량을 에멀전에 첨가하는 것을 포함하는 약학 용 에멀전을 보존하고 안정화하는 방법.



상기 식에서,

x는 1 내지 3 또는 이들의 혼합이고;

x+y는 3과 같으며;

a는 0 내지 2이고;

z는 x와 같으며;

B는 O⁻ 또는 OM이고;

A는 음이온이며;

M은 양이온이고

Y는 OH, O-C₁-C₁₀ 알킬 및 O-C₁-C₁₀ 알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

R1, R2 및 R3는 같거나 다르고, 임의로 -NHC(=O)-가 삽입된, 탄소원자수 16 이하의 알킬, 치환된 알킬, 알킬 아릴 또는 알케닐 그룹이나, 단, R1+R2+R3의 탄소원자 합은 10 내지 24이다.

청구항 12

제11항에 있어서, R1 및 R2가 각각 C₁-C₆ 알킬이고; R3는 임의로 -NHC(=O)-가 삽입되는 C₆-C₁₆ 알킬이며; x는 2 이고; a는 1이며; B는 O⁻이고; A는 할로이며; Y는 OH, O-C₁-C₁₀ 알킬 및 O-C₁-C₁₀ 알케닐로 이루어진 군에서 선택되고; M은 나트륨 및 칼륨으로 이루어진 군에서 선택되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, R1이 메틸이고; R2가 메틸이며; R3가 -(CH₂)₁₁CH₃이고; A가 Cl⁻이며; Y가 OH이고; M이 Na⁺인 방법.

청구항 14

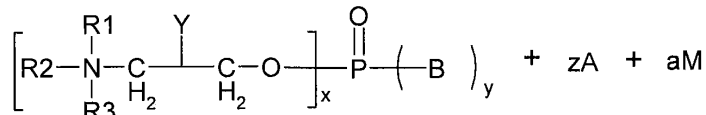
제11항에 있어서, 에멀전이 추가로 치료제를 포함하는 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 에멀전이 HPMC, HEC, CMC, 구아검 및 잔탄검으로 이루어진 군에서 선택된 완화제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

완충제, 오일, 유화제, pH 조절제 및 임의로 치료제를 포함하는 조성물에 상기 조성물을 보존하고 안정화하는데 충분한 양으로 다음 화학식 (I)의 다관능성 합성 화합물을 첨가하는 것을 포함하는, 안과, 이과 또는 비과 투여에 적합한 에멀전의 제조방법.



(I)

상기 식에서,

x는 1 내지 3 또는 이들의 혼합이고;

x+y는 3과 같으며;

a는 0 내지 2이고;

z는 x와 같으며;

B는 O⁻ 또는 OM이고;

A는 음이온이며;

M은 양이온이고

Y는 OH, O-C₁-C₁₀ 알킬 및 O-C₁-C₁₀ 알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

R1, R2 및 R3는 같거나 다르고, 임의로 -NHC(=O)-가 삽입된, 탄소원자수 16 이하의 알킬, 치환된 알킬, 알킬 아릴 또는 알케닐 그룹이나, 단, R1+R2+R3의 탄소원자 합은 10 내지 24이다.

청구항 17

제16항에 있어서, R1 및 R2가 메틸이고; R3가 (CH₂)₁₁CH₃, (CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₀CH₃ 및 -(CH₂)₃-NHC(=O)-(CH₂)₁₂CH₃로 이루어진 군에서 선택되며; x가 2이고; a가 1이며; B가 O⁻이고; A는 클로로이며; Y가 OH이고; M이 알칼리 금속 이온인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, R1이 메틸이고; R2가 메틸이며; R3가 -(CH₂)₁₁CH₃이고; Y가 OH이고; M이 Na⁺인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 에멀전이 HPMC, HEC, CMC, 구아검 및 잔탄검으로 이루어진 군에서 선택된 완화제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 20

제16항에 있어서, 임의의 치료제가 존재할 때 안과 약제, 이과 약제 및 비과 약제로 이루어진 군에서 선택되는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 참조용 관련 출원

[0002] 본 출원은 2008년 5월 28일자로 출원된 미국 가특허출원 제61/056,675호에 대하여 35 U.S.C. § 119 하에 우선권을 주장하였으며, 그 내용은 참조를 위해 여기에 포함되었다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 국소용 또는 내복용, 특히 눈, 안구내, 귀, 및/또는 코에 사용하기 위한 에멀전에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기한 에멀전을 보존하고 안정화하는 방법에 관한 것이다. 상기 에멀전은 특히 안과 약물 전달에 사용될 수 있으며, 약물 농도를 증가시키거나 또는 소수성 약물의 생체적합성을 증강하는데 유용하다. 본 발명의 에멀전은 일반적으로 눈 조직에 대하여 안정하고 자극이 없으며, 국제 보존제 표준 또는 그 결함을 만족한다.

배경기술

[0005] 안과 약물은 일반적으로 수성 용액으로 눈에 전달되지만, 치료학적으로 유용한 많은 약물들은 용액 형태로 제공하기 위한 수성 비히클에 충분히 용해되지 않는다. 이러한 지용성 약제의 대안적인 복약 형태로는 연고, 현탁액 및 에멀전이 있다. 에멀전, 특히 수중유(oil in water) 타입은 소수성 약물을 눈의 표면 또는 안구 내에 전달하는 방법을 제공한다. 에멀전의 용도가 제제 곤란성, 보존 문제 및 쾌적성과 자극성 등으로 인하여 제한되고 있는 하지만, 안과용 에멀전과 마이크로에멀전에 대한 관심은 늘어나고 있다.

[0006] 대개 에멀전은 2개 이상의 일반적으로 혼합할 수 없는 물질, 통상적으로는 유동액의 배합된 혼합물이다. 에멀전을 형성하는데 있어서, 하나의 물질은 다른 것 중에 분산된다. 예를 들면, 수중유 에멀전을 형성하는데 있어서, 오일(분산상)은 물(연속상이라 함)에 분산된다.

[0007] 에멀전은 자발적으로 형성되지 않는다. 에멀전이 형성되기 위해서는, 예를 들면 교반, 진탕 또는 스프레이와 같은 어떤 형태의 에너지 유입을 필요로 한다. 때때로 이러한 종류의 집중적인 혼합을 균질화라고도 한다. 에멀전은 또한 전형적으로 불안정하다. 시간 경과에 따라, 에멀전은, 예를 들면 오일과 물로, 분리되는 보다 안정한 상태로 분리하려는 경향이 있다. 이와 관련해서 유화제라 지칭되는 계면활성제는 에멀전의 운동 안정성을 증가시킬 수 있다. 수많은 물리적 방법과 화학적 방법이 에멀전을 제조하고 안정화하기 위해 사용되고 있으며, 예를 들면 가열, 균질화 및 증점제의 첨가 등이다. 그러나, 이러한 방법의 사용은 에멀전을 제조하는데 있어서 복잡성, 시간 및 비용을 추가할 수 있다.

[0008] 약학적 용도로 사용하고자 하는 에멀전 등의 조성물은 미생물 오염을 예방 또는 지연하기 위해 전형적으로 보존제를 포함한다. 특정한 보존제 또는 살생물제의 선택은 대개 의도하는 적용 영역과 밀접하게 결부된다. 예를 들면, 국소 안과 용도에 있어서 보존은 대개 상대적인 안전성과 효능에 기초하여 화학적 분류의 제한된 수에서 선택된 살생물제를 사용하여 이루어진다. 안과용 살생물제는 전형적으로 다음 화학적 분류 중 하나에 해당한다: 비구아나이드(biguanide), 4차 암모늄 화합물, 폴리미민 및 아미드.

[0009] 상기한 제품들의 안전성을 보장하기 위해서 다양한 시험방법들이 사용되고 있다. 예를 들면, 의약 제제에 사용된 약물과 첨가제에 대한 품질 관리 시험의 개요서인 미국 약전(USP)에는 제품과 그의 투여 경로에 기초한 평균 효과 시험(AEP)이 포함되어 있다. USP AEP에서, 카테고리 2는 점막에 적용되는, 수성 기재 또는 비히클로 제조되는 국소용 제품, 비살균 비강제품, 및 에멀전에 적용된다. 또다른, 어떤 면에서 더 엄격한 시험 방법은 유럽 약전(Ph. Eur) 및 영국 약전(BP)에 상세되어 있다.

[0010] 미국 약전(USP chapter 1151)에 따르면, "수상(aqueous phase)은 미생물의 성장에 유리하기 때문에 모든 에멀전은 항미생물제를 필요로 한다". 항미생물제는 수상으로부터 부분적으로 분할되므로 대개 에멀전을 보존하기 어렵다.

[0011] 약학적으로 사용하기 위한 에멀전은 또한 물리적 안정성 수치를 제공하여야 한다. 즉, 저장 시에 크림화 또는 분리의 증거가 거의 없거나 없어야 한다.

[0012] 유화제 또는 에멀전 안정화제는 주로 오일의 분산을 안정화하는데 사용된다. 유화제는 두 개의 상 또는 둘 중 하나의 상의 환경뿐만 아니라 계면을 변성할 수 있기 때문에 유화제와 조성물 간의 상호작용을 복잡하게 할 수

있다.

- [0013] 증점제 또한 에멀전을 안정화시키는데 사용될 수 있다. 다양한 폴리머들도 에멀전을 안정화시키는데 사용되어, 증점제로서 작용하거나 또는 응착을 방지하는 구조화된 계면 필름을 형성한다.
- [0014] 몇몇의 종래 문헌들에서는 항미생물제 또는 다른 특성을 가지는 제제들에 대해 기술하고 있다. 미국 특허 제 4,209,449호와 제4,503,002호(Mayhew 등)에는 포스페이트 4차 화합물이 기술되어 있다. 미국 특허 제4,215,064호에는 포스포베타인이 기술되어 있으며, PCT 출원 제2006/029255호(Scholz)에는 양이온 소독제 조성물이 기술되어 있다. 미국 특허 제6,120,758호(Siddiqui 등)는 국소 도포 제품을 위한 보존제 시스템을 기술하고 있다. 상기한 참조문헌들은 각각 모든 목적에 대하여 참조용으로 여기에 통합되어 있다.

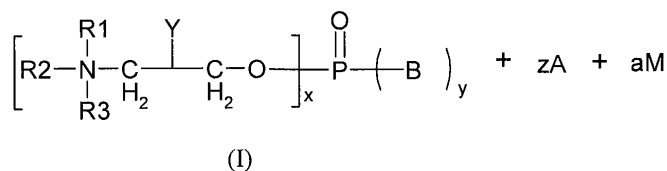
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0015] 발명의 요약
- [0016] 놀라움게도, 에멀전이 다음 특징들의 조합 또는 모두를 나타내는 것을 발견하였다: 이들은 가열, 균질화 또는 에멀전 안정을 위한 증점제가 필요 없고, 유럽 약전 시험 패러다임을 통과하며, 정교한 장비나 특별한 장비 없이도 제조될 수 있고, 및/또는 추가의 보존제를 필요로 하지 않는다. 또한, 본 발명의 에멀전은 전형적으로 눈 조직에 대한 자극이 없고, 눈에 대한 국소 투여 시에 불쾌감도 없다. 그러므로, 본 발명은 전형적으로 안정하거나, 편안하거나, 저자극성이거나, 자기 보존되거나 또는 이들의 조합인 에멀전에 관한 것이다. 본 발명의 에멀전은, 특히 치료학적 의약의 전달에 유용하다.
- [0017] 다른 요인들 가운데, 본 발명은 임의의 다관능성 합성 화합물이 약학적 에멀전을 안정화하고 보존하는 2가지 작용을 이상적으로 수행할 수 있고, 쾌적하고 자극이 없는 에멀전을 제공할 수 있으며, 및/또는 예를 들면 눈, 귀 또는 비강 또는 조직에 치료제를 전달하는 국소 용도에 특히 적합할 수 있다는 사실에 기초하고 있다.
- [0018] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 에멀전은 충분한 보존 효능을 가지므로, 상기 에멀전은, 예를 들면 미국 보존제 효능 시험(USPET), 유럽 보존제 효능 시험-A(EP-A), 유럽 보존제 효능 시험-B(EP-B) 및 유사한 표준 시험 등의 하나 이상의 표준 보존제 효능 시험을 통과한다. 가장 바람직하게는 본 발명의 에멀전은 충분히 보존되므로 이들은 종래의 보존제를 포함하지 않고 상기한 시험 하나 이상을 통과할 수 있다.
- [0019] 본 발명은 임의의 다관능성 합성 화합물이 에멀전 조성물의 보존제로서, 또한 에멀전 안정화제로 작용하는 이중 기능을 수행할 수 있다는 사실에 부분적으로 기초한다. 다관능성 합성 화합물은 독특한 분자 배열을 가지며, 여기에서 포스페이트 그룹은 치환된 프로페닐 그룹을 통해 1, 2 또는 3개의 4차 암모늄 관능기에 결합되고, 각각의 4차 암모늄 관능기는 또한 하나 이상의 탄화수소 사슬에 결합된다. 이론에 결합되기를 바라는 것은 아니지만 상기 화합물들이 본 발명의 에멀전에 보존 및 안정화와 같은 목적하는 특성을 제공할 수 있는 것은 이 독특한 분자 배열인 것으로 생각된다. 본 발명은 또한 상기한 다관능 합성 화합물로 안정화되고 보존된 에멀전 조성물이 눈에 대하여 쾌적하고 비자극적이라는 추가의 사실에 기초한다. 본 발명의 에멀전은 가열, 균질화 또는 증점제를 사용하지 않고 제조할 수 있다.

과제의 해결 수단

- [0020] 본 발명은 다음 화학식의 화합물을 포함하는 에멀전에 대한 것이다.



- [0021]
- [0022] 상기 식에서,
- [0023] x는 1 내지 3 또는 이들의 혼합이고;
- [0024] x+y는 3과 같으며;

- [0025] a는 0 내지 2이고;
- [0026] z는 x와 같으며;
- [0027] B는 O⁻ 또는 OM이고;
- [0028] A는 음이온이며;
- [0029] M은 양이온이고;
- [0030] Y는 OH, O-C₁-C₁₀ 알킬 및 O-C₁-C₁₀ 알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0031] R1, R2 및 R3는 같거나 다르고, 임의로 -NHC(=O)-가 삽입된, 탄소원자수 16 이하의 알킬, 치환된 알킬, 알킬 아릴 또는 알케닐 그룹이나, 단, R1+R1+R3의 탄소원자 합은 10 내지 24이다.
- [0032] R1, R2, R3, A, M 및 Y 치환체에 대한 앞선 정의 및 전체에 있어서, 다른 표시가 없는 한 다음 용어는 하기와 같은 의미로 이해되어야 한다:
- [0033] "알케닐"이란 용어는 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는, 탄소원자수 1 내지 30개의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 그룹이고, 상기 사슬은 임의로 하나 이상의 이중원자가 삽입될 수 있다. 상기 사슬 중의 수소는, 예를 들면 할로, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -CN, -OCH₃, -C₆H₅, -C₆H₅O-알킬, -O-C₆H₅O-알케닐, p-NHC(=O)-C₆H₅-NHC(=O)-CH₃, -CH=NH, -NHC(=O)-Ph 및 -SH 등의 다른 그룹으로 치환될 수 있다. 바람직한 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 그룹으로는 알릴, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐, 운테세닐, 도데세닐, 트리데세닐, 테트라데세닐, 펜타데세닐 또는 헥사데세닐 등이 있다.
- [0034] "알킬"이란 용어는 포화되고 탄소원자수가 1 내지 30개인 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소 그룹을 포함한다. 상기 알킬 그룹은 산소, 질소 또는 황과 같은 하나 이상의 이종원자가 삽입될 수 있고 할로, -CF₃, -NO₂, -NH₂, -CN, -OCH₃, -C₆H₅, -C₆H₅O-알킬, -O-C₆H₅O-알케닐, p-NHC(=O)-C₆H₅-NHC(=O)-CH₃, -CH=NH, -NHC(=O)-Ph 및 -SH 등의 다른 그룹으로 치환될 수 있다. 바람직한 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹으로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, sec-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운테실, 도세실, 트리데실, 테트라데실, 펜타데실 또는 헥사데실 등이 있다.
- [0035] "할로"란 용어는 할로젠족의 원소를 의미한다. 바람직한 할로 잔기로는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드가 있다.
- [0036] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물을 사용하여 약학적 에멀전을 보존하고 안정화하는 방법에 관한 것이다.
- [0037] 바람직한 화학식 (I)의 화합물은,
- [0038] R1 및 R2는 각각 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0039] R3는 임의로 -NHC(=O)-가 삽입되는 C₆-C₁₆ 알킬이며;
- [0040] x는 2이고; a는 1이며; B는 O⁻이고; A는 할로이며; Y는 OH, O-C₁-C₁₀ 알킬 및 O-C₁-C₁₀ 알케닐로 이루어진 군에서 선택되고; M은 나트륨 및 칼륨으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물이다.
- [0041] 더욱 바람직한 화학식 (I)의 화합물은 다음 표의 화합물 1 내지 3으로 정의된다:

치환체	화합물 1	화합물 2	화합물 3
R1	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
R2	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
R3	-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -NHC(=O)- (CH ₂) ₁₀ CH ₃	-(CH ₂) ₃ -NHC(=O)- (CH ₂) ₁₂ CH ₃
A	Cl ⁻	Cl ⁻	Cl ⁻
M	Na ⁺	Na ⁺	Na ⁺
Y	-OH	-OH	-OH
x	2	2	2
y	1	1	1
B	-O ⁻	-O ⁻	-O ⁻

- [0042]
- [0043] 화합물 1이 가장 바람직한 화학식 (I)의 화합물이다. 화합물 1은 또한 본원에서 소듐 코코-다이모늄 클로라이드

포스페이트(SCDCP)로써 표시된다.

- [0044] 화학식 (I)의 화합물은 종래의 방법(예를 들면 사실상 참조를 위해 여기에 통합된 미국 특허 제5,286,719호; 제 5,648,348호 및 제5,650,402호 참조)에 따라 합성될 수 있으며, 및/또는 Uniqema(Cowick Hall, Snaith Goole, East Yorkshire (UK) DN14 9AA)와 같은 공급원으로부터 구입할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 에멀전은 화학식 (I)의 화합물 하나 이상을 에멀전을 안정화하고 보존하는데 충분한 양으로 함유한다. 일반적으로, 화학식 (I)의 화합물의 양은 0.005 % 이상 5.0 % 미만, 바람직하게는 0.05 내지 0.5 %, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 0.2 %이다.
- [0046] 본 발명의 구현에는 자기안정성 자기 보존적 약학 에멀전을 포함한다. "자기안정"이란 용어는, 단독으로는 안정한 에멀전을 제공할 수 없지만 화학식 (I)의 화합물을 첨가하여 안정한 에멀전을 형성할 수 있는 물질로 제조되는 에멀전을 의미한다. 일부 구현예에서, 상기 에멀전은 추가의 안정화제를 포함하지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 에멀전은 종래의 안정화제가 실질적으로 없으며, 즉 이들은 소량의 안정화제를 포함할 수 있으며, 그 양은 일반적으로 화학식 (I)의 화합물을 포함하지 않는 에멀전에 대해 요구되는 것 보다 훨씬 적고, 예를 들면 약 2 w/v% 미만이다. 또다른 구현예에서, 종래의 안정화제는 에멀전의 특성을 개선하거나 최적화하기 위해 포함될 수 있다.
- [0047] "자기보존"이라는 용어는 화학식(I)의 화합물로 인하여 에멀전을 효과적으로 보존하는데 있어서 전형적으로 종래의 보존제가 필요하지 않은 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 상기 에멀전은 종래의 보존제를 포함하지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 에멀전은 종래의 보존제가 실질적으로 없으며, 즉 이들은 종래의 향미생물제 소량을 포함할 수 있지만, 그 양은 일반적으로 화학식 (I)의 화합물을 포함하지 않는 에멀전에 대해 요구되는 것 보다 훨씬 적고, 예를 들면 약 0.01 w/v% 미만이다. 또다른 구현예에서, 종래의 보존제는 에멀전의 특성을 개선하거나 최적화하기 위해 포함될 수 있다.
- [0048] 본 명세서에서, 종래의 보존제로는, 제한적인 것은 아니나 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈알코늄 브로마이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 페닐에틸 알코올, 세트리마이드, 폴리쿼터늄-1, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 세틸피리디늄 클로라이드, 파라벤, 티모로살, 이산화염소, 안정화된 옥시클로로화합물, PVP-요오드 착화합물, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 알렉시딘, N-알킬-2-피롤리돈, 헥세티딘, 소르브산, 포타슘 소르베이트, N,N-디클로로타루인 및 머큐리얼 보존제가 있다.
- [0049] 본 발명의 안과, 이과 및 비과 에멀전은 눈, 귀 또는 코의 조직과 적합하도록 제제화시킬 수 있다. 예를 들면 당업자라면 알 수 있는 바와 같이, 눈에 직접 도포하기 위한 안과 조성물은 일반적으로 눈에 적합한 pH와 장력, 즉 삼투질농도를 가지도록 제형화된다. 본 발명의 안과 에멀전의 바람직한 pH는 약 4.5 내지 약 9, 더욱 바람직하게는 약 5 내지 약 8이다. 본 발명의 안과 에멀전의 바람직한 삼투질농도의 범위는 kg 당 약 200 내지 약 350 milliOsmoles (mOsm/kg)이다.
- [0050] 본 발명의 에멀전을 안정화하기 위해 폴리머는 필요하지 않지만, 예를 들면 폴리머는 인공 눈물 또는 안구 건조증 제제에 첨가될 수 있다. 본 발명의 에멀전과 함께 사용하는데 적합한 폴리머는, 제한적인 것은 아니나 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 구아, 히드록시프로필 구아(HP 구아), 텍스트란, 잔탄 및 HPMC 등이 있다.
- [0051] 삼투물질을 첨가할 수 있다. 적합한 삼투물질로는, 제한적인 것은 아니나, 소르비톨, 만니톨, 텍스트란, 프로필렌 글리콜 및 글리세린이 있다.
- [0052] 옥수수 오일은 에멀전의 지질 또는 오일상으로 사용될 수 있다. 다른 오일도 사용될 수 있으며, 예를 들면 중간 사슬 트리글리세리드(MCT) 오일, 참깨 오일, 면화씨 오일, 미네랄 오일 또는 올리브 오일 등을 사용할 수 있다.
- [0053] 붕산을 완충제로 사용할 수 있다. 다른 적합한 완충제로는, 예를 들면 포스페이트, 아세테이트, 트로메타민 또는 시트레이트를 적절한 농도로 사용할 수 있다.
- [0054] 폴리옥실 40 수소첨가 캐스터 오일(HCO-40)은 유화제/계면활성제로서 사용될 수 있다. 다른 대체 유화제를 사용할 수 있지만, 보존을 유지하기 위한 화학식 (I)의 화합물과의 상호작용을 피하도록 상기 유화제의 친수성-친유성 균형을 조절하는데 필요하다. 대체 유화제로는 플록사민 1304("Tetronic 1304")와 같은 플록사민, 플록사머(Pluronic) 및 글리세리드 등이 있다.
- [0055] 다른 지시가 없는 한, 백분율로 표시되는 모든 성분의 양은 w/v %이다.
- [0056] 본 발명의 에멀전은 임의로 치료학적으로 유효량의 치료제 또는 진단제를 포함할 수 있다. 여기에서 사용된 바

와 같이, "치료제"는 치료 목적을 위한 생리학적 효과를 유발하는 화학적 또는 생물학적 조성물을 의미한다. 그러므로 "치료제"란 질병 또는 병리학적 상태를 치료 또는 예방하거나, 또는 건강을 증진하는 제제를 포함하며, 제한적인 것은 아니나, 약물 기재, 향미생물제, 소독제, 항생제, 살균제 및 향미생물 펩티드, 핵산, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 단백질 등의 유전 물질 등이 있다. 상기 "치료제"는 단수이거나 복수일 수 있으므로, 하나의 치료제 또는 하나 이상의 치료제를 의미한다.

[0057] 본 발명의 에멀전에 포함될 수 있는 치료제(또한 약물 화합물 또는 활성 성분이라 불리우는)로는, 제한적인 것은 아니나, 국소적으로 또는, 예를 들면 안구내와 같이 체내에 적용될 수 있는 안과, 이과 또는 비과 제제가 있다. 상기한 치료제로는, 제한적인 것은 아니나 항녹내장제, 항고혈압제, 비스테로이드성 항염증제, 스테로이드성 항염증제, 항균제, 항감염제, 항진균제, 항바이러스제, 항백내장제, 산화방지제, 항알러지제, 항대사제, 면역억제제, 및 성장인자 약제가 있다. 본 발명의 임의의 구현예에서, 상기 치료제는 수용체 티로신 키나제 억제제(RTKi), 프로스타글란딘 및 면역억제제로 이루어진 군에서 선택된다.

[0058] 본 발명의 약학적 에멀전을 상기한 바와 같은 종래의 향미생물제를 첨가하지 않고 하나 이상의 화학식(I)의 화합물을 사용하여 효과적으로 보존할 수 있지만, 본 발명의 에멀전은 또한 하나 이상의 종래의 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 에멀전에는, 예를 들면 그 전체 내용이 참고용으로 본원에 통합되어 있는 미국 특허 제4,407,791호(Stark)에 기술된 폴리머성 4차 암모늄 화합물을 첨가할 수 있다. 폴리머성 4차 암모늄 화합물은 바람직하게는 폴리쿼터늄-1이다. 폴리머성 4차 암모늄 화합물은 전형적으로 약 0.00001 내지 0.01% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 상기 폴리쿼터늄-1 제제는 약 0.001%가 일반적으로 바람직하다.

[0059] 당업자라면 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 에멀전은 다양한 성분을 포함할 수 있으며, 예를 들면 등장화제(염화나트륨, 프로필렌 글리콜, 만니톨 등), 계면활성제(폴리소르베이트, 폴리에톡실레이트드 캐스터 오일(예를 들면 Cremo-phors), 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들면 Span), 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들면 Tweens) 및 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 공중합체 등), 점도조절제(히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 다른 셀룰로스 유도체, 검 및 검의 유도체), 완충제(예를 들면, 보레이트, 시트레이트, 포스페이트, 카르보네이트), 쾌적성 증진제(예를 들면, 구아검, 잔탄검 및 폴리비닐 피롤리돈), 안정화제(예를 들면, EDTA, 노닐에티렌디아민트리아세트산) 및 용해보조제 등이다.

도면의 간단한 설명

- [0060] 도 1a는 제제 B의 초기 에멀전 입자 크기 측정을 나타낸 히스토그램이다.
- 도 1b는 60주에서의 제제 B의 에멀전 입자 크기 측정을 나타낸 히스토그램이다.
- 도 2a는 제제 C의 초기 에멀전 입자 크기 측정을 나타낸 히스토그램이다.
- 도 2b는 62주에서의 제제 C의 에멀전 입자 크기 측정을 나타낸 히스토그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0061] 다음 실시예에 의하여 본 발명의 다양한 구현예를 더욱 상세히 설명한다. 다음 실시예들은 본 발명의 이해를 돕기 위한 것으로, 본 발명을 제한하지는 않는다.

[0062] 실시예 1

[0063] 표 1A에 나타낸, 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 에멀전을 제조하기 위한 대표적인 살균 화합물 제조방법을 다음에 기술하였다:

- [0064] 1. 화학식 (I)의 화합물과 HCO-40(폴리옥실-40 수소첨가 캐스터 오일)을 정제수(총 배치 크기의 50%)에 수화하여 0.2 μm 필터 단위로 여과하였다.
- [0065] 2. 붕산과 소르비톨을 25% 정제수 중에서 배합하여, 균질화될 때까지 교반하고 0.2 μm 필터 단위로 여과하였다.
- [0066] 3. 단계 1의 내용물을 전체 배치물 부피의 2배 이상을 담을 수 있는 비이커에 옮기고, 0.2 μm 시린지 필터를 사용하여 비이커 내로 오일을 여과하고 1시간 동안 격렬하게 교반하였다.
- [0067] 4. 스텝 2의 내용물을 스텝 3의 내용물에 첨가하고 정제수로 95%까지 조절하여 1시간 동안 격렬하게 교반하였다.

[0068] 7. 20% Tris 저장용액(S/S)을 사용하여 pH를 조절하였다.

[0069] 8. 100%가 되게 하여 ~20시간 동안 연속하여 격렬하게 교반하였다.

[0070] 약물 또는 치료제를 첨가할 때, 오일과 배합하고, 여과 전에 균질해질 때까지 초음파처리하였다. 여기에 제공된 농도는 총 배치 중량 100%를 기준으로 한다. 상기한 방법 또는 이들의 다소 변형된 형태를 이용하여 다음 실시예에 기술된 에멀전들을 제조하였다.

[0071] 실시예 2

[0072] 0.1 또는 0.2 (w/v%)의 화합물 1을 함유하는 하기 표 1A에 나타난 제제의 항미생물 활성과 안정성을 평가하였다. 표 1A는 또한 시클로스포린과 화합물 1로 이루어진 에멀전 제제(제제 C)를 포함한다. 표 1B는 상기 에멀전들의 물리적 안정성의 시각적 평가 결과에 따른 전체 표준 보존 효능 시험(PET Screen International) 결과를 구성하고 있다. 이 데이터는 모든 제제가 국제 PET 표준을 통과하였고 상기 에멀전이 안정하다는 것을 나타내고 있다. 초기와 60주에서의 입자 크기 측정을 나타내는 제제 B의 히스토그램을 도 1A와 1B에서 볼 수 있다. 마찬가지로 0.05% 시클로스포린을 함유하는 제제 C에 대한 히스토그램은, 초기와 62주에서의 입자 크기 측정을 나타내며 도 2A와 2B에서 볼 수 있다. 상기 에멀전 입자 크기는 연장된 저장 기간 동안 유의할 만한 변화가 일어나지 않아서 에멀전 안정성을 나타내는 것이 상기 히스토그램들로부터 명확하다. 미생물학적 평가는 에멀전이 시간 경과에 따라 미생물의 초기 개체군을 약 10^6 cfu/mL로 감소시키는 범위까지 측정하여 실시되었다. 약어 "cfu"는 콜로니 형성 단위를 의미한다. PET Screen International에서, 24시간 일때 스타필로코커스 아우레우스(*S. aureus*), 슈도모나스 에루기노사(*P. aeruginosa*) 및 에스케리키아 콜라이 등의 모든 박테리아는 0.1% 화합물 1과 0.2% 화합물 1에 대하여 5 로그 감소를 나타내었다. 마찬가지로, 7일일 때 캔디다 알비칸스(*C. albicans*)에 대하여 약 5 로그 감소가 관찰되었다. 모든 시험 제제에서 보존의 전체 EPA 요구가 얻어졌다. 미생물학 결과는 표 1C에 보다 상세하게 나타내었으며, 5개 미생물의 평가 결과를 기재하였다.

[0073] 표 1A

제제 조성물

제제	A	B	C	D
성분	농도 (w/v %)			
화합물 1	0.2	0.1	0.1	0.1
소르비톨	0.33	0.33	0.33	0.33
붕산	1	1	1	1
HCO-40	0.5	0.5	0.5	0.5
옥수수 오일	0.75	0.75	0.75	0.75
시클로스포린	없음	없음	0.05	없음
20% 트리스 S/S*	pH 7.2로 조절	pH 7.2로 조절	pH 7.2로 조절	pH 6.0으로 조절
정제수	100%까지 적량	100%까지 적량	100%까지 적량	100%까지 적량

S/S* = 저장 용액

[0074]

[0075] 표 1B

물리적 및 미생물학적 매개변수

제제	A	B	C	D
최종 pH	7.2	7.2	7.2	6.0
PET 스크린	EPA 통과 ^a	EPA 통과 ^a	EPA 통과 ^a	EPA 통과 ^a
시각적 안정성	40°C와 50°C에서 11일 후 시각적 분리 없음. 실온에서 60주 동안 시각적 분리 없음.	40°C와 50°C에서 11일 후에 최소한의 분리, 일회 역전하여 제거됨. 실온에서 60주 동안 시각적 분리 없음.	실온에서 63주 후에 시각적 분리 없음.	실온에서 9주 후에 시각적 분리 없음.

^a PET screen 결과에 기초하여 EPA 통과 추정.

[0076]

표 1C

미생물학적 결과

제제	A	B	C	D
시간/시험미생물	로그 오더 감소			
6 hour / S. aureus	N/A	N/A	4.9	4.9
24 hour / S. aureus	5.0	5.0	4.9	4.9
7 day / S. aureus	5.0	5.0	4.9	4.9
6 hour / P. aeruginosa	N/A	N/A	5.0	5.0
24 hour / P. aeruginosa	5.0	5.0	5.0	5.0
7 day / P. aeruginosa	5.0	5.0	5.0	5.0
6 hour / E. coli	N/A	N/A	4.9	3.1
24 hour / E. coli	5.0	5.0	4.9	5.0
7 day / E. coli	5.0	5.0	4.9	5.0
7 day / C. albicans	5.0	5.0	5.0	4.9
7 day / A. niger	3.9	3.9	2.8	2.6

*N/A= 적용하지 않음

[0077]

[0078]

실시예 3

[0079]

다음 표 2A에 나타낸, 화합물 1을 0.1 또는 0.2 (w/v%)를 함유하거나, 또는 화학식 (I)의 화합물이 첨가되지 않은 제제들의 안정성과 항미생물 활성을 평가하였다. 그 결과들은, 표 2B에 나타낸 바와 같이, 예멸전에 화학식 (I)의 화합물을 첨가하여 안정화되는 효과를 입증하고 있다.

[0080]

표 2A

제제 조성물

제제 성분	A	B	E
화합물 1	0.2	0.1	없음
소르비톨	0.33	0.33	0.33
분산	1	1	1
HCO-40	0.5	0.5	0.5
옥수수 오일	0.75	0.75	0.75
20% 트리스 S/S*	pH 7.2로 조절	pH 7.2로 조절	pH 7.2로 조절
정제수	100%까지 적량	100%까지 적량	100%까지 적량

*S/S = 저장 용액

[0081]

[0082]

표 2B

물리적 매개변수

제제	A	B	E
최종 pH	7.2	7.2	7.2
PET 스크린	EPA 통과 ^a	EPA 통과 ^a	N/A
시각적 안정성	40°C와 50°C에서 11일 후 시각적 분리 없음. 실온에서 60주 동안 시각적 분리 없음.	40°C와 50°C에서 11일 후에 최소한의 분리. 일회 역전하여 제거됨. 실온에서 60주 동안 시각적 분리 없음.	유백색의 크립상. 하룻밤 동안 방치하였을 때 상당한 분리 발생.

^a EPA 통과 추정.

[0083]

[0084]

실시예 4

[0085]

표 3A에 나타낸 높은 함량의 옥수수 오일(1%)을 함유하는 제제의 안정성 측정 결과를 다음 표 3B에 기재하였다.

[0086] 표 3A

1% 옥수수 오일을 포함하는 에멀전 제제

제제	F
성분	농도 (w/v%)
화합물 1	0.1
소르비톨	0.33
붕산	1
HCO-40	0.5
옥수수 오일	1
20% 트리스 S/S*	pH 조절
정제수	100%까지 적량
최종 pH	7.2

[0087] *S/S = 저장 용액

[0088] 표 3B

물리적 매개변수

제제	F
시각적 안정성	입자 크기 히스토그램은 ~0.1, 0.4 & 2 μm 에서 다중 피크를 나타내었다. 실온에서 55주 동안 저장된 샘플에서 시각적 분리는 관찰되지 않았다.

[0089]

[0090] 실시예 5

[0091] 활성 성분으로 0.05% 시클로스포린을 함유하는 제제 C에 대한 추가의 안정성 시험 결과를 표 4에 나타내었다. 상기 에멀전을 저밀도 폴리에틸렌(LDPE) Droptainers와 유리 바이알에 충전하였다. LDPE 컨테이너는 중량 손실, pH 및 삼투질농도를 측정하는데 사용되었다. 유리 바이알은 제제의 색상과 물리적 안정성을 시험하는데 사용되었다. 실온과 40 °C에 저장된 제제에서는 pH와 삼투질농도에서 유의할 만한 변화는 보이지 않았다. 그러나, 60 °C에 저장된 샘플은 pH와 삼투질농도에서 일부 변화가 나타났다. 실온(RT)의 에멀전에 대한 시각적 평가는, 한번 역전하여 투명해지는 약간의 분리가 보이거나 2, 4, 6 및 62주(2w, 4w, 6w 및 62w)에서 분리는 나타나지 않았다. 40 °C와 60 °C에서 2, 4 및 6주 동안 저장된 샘플에서 분리는 확인되지 않았다. 실온과 40 °C에 저장된 에멀전은 색상 변화가 없는 반면, 60 °C에 저장된 제제들은 노란색으로 변했다.

표 4

안정성 결과

조건/시간		전체 증량 손실 (%)	pH	삼투질농도 (mOsm)	색상	시각 안정성
충전		LDPE	LDPE	LDPE	유리 바이알	유리 바이알
시작		N/A*	7.2	174	유백색	안정, 분리없음
실온	2w	0.04	7.1	172	유백색	약간 분리 일회 역전하여 제거
	4w	0.05	7.07	170	유백색	약간 분리 일회 역전하여 제거
	6w	0.05	7.09	170	유백색	안정, 분리없음
	62w	N/A	7.07	179	유백색	안정, 분리없음
40°C	2w	0.17	7.07	171	유백색	안정, 분리없음
	4w	0.36	7.07	171	유백색	안정, 분리없음
	6w	0.41	7.08	171	유백색	안정, 분리없음
60°C	2w	0.84	6.93	179	미색	안정, 분리없음
	4w	1.69	6.82	187	노란색	안정, 분리없음
	6w	2.33	6.77	191	노란색	안정, 분리없음

*N/A = 적용안됨

[0092]

[0093]

실시예 6

[0094]

3개의 제제에 대하여 1일 과대화된 국소 안구 자극 및 쾌적성을 평가하였다. 3마리의 뉴질랜드 화이트 래빗을 각각의 시험 그룹에 배정하고, 각 동물의 한쪽 눈을 선택하여 사용하였다. 상기 제제를 시험 눈에 대략 매 30분마다 총 10회 투약하였다. 최초와 최후의 투약 직후에, 쾌적성 평가를 수행하였다. 최종 투약 1시간 후에 시험한 눈을 생체현미경으로 확인하였다. 최초 투약하고 24시간 후에 모든 동물의 일반적 건강 상태를 다시 시험하였다.

[0095]

시험된 제제는 다음과 같다:

[0096]

1. 0.2% 화합물 1의 에멀전(상기 표 1A에 나타낸 바와 같은 조성의 제제 A).

[0097]

2. 0.1% 화합물 1의 에멀전(상기 표 1A에 나타낸 바와 같은 조성의 제제 B).

[0098]

3. 0.05% 시클로스포린을 함유하는 0.1% 화합물 1의 에멀전(상기 표 1A에 나타낸 바와 같은 조성의 제제 C).

[0099]

최대 가능한 점수는 다음과 같이 표시된다:

[0100]

결막 충혈 (Conj. Cong.) 3.0

[0101]

결막 팽윤 (Conj. Swell.) 4.0

[0102]

결막 분비물 (Conj. Disch.) 3.0

[0103]

홍채염 4.0

[0104]

발적 3.0

[0105]

빛 반사 2.0

[0106]

각막 혼탁 4.0

- [0107] 각막 먼지 4.0
- [0108] 플루오로세인 강도 (Fluor. Inten.) 4.0
- [0109] 플루오로세인 영역 (Fluor. Area) 4.0
- [0110] 쾌적성 (CMFT) 4.0

[0111] 상기한 시험들의 결과를 표 5A, 5B 및 5C에 나타내었으며, 상기 결과들은 특히 과대한 투여량 요법이 적용된 것을 고려하면 상기한 제제들은 국소 안구 투여 시에 실질적으로 쾌적하며 거슬리게 자극적이지 않음을 나타내고 있다.

표 5A

제제 A에 대한 1일 국소 안구 자극 및 쾌적성 평가														
	Conj. Cong.	Conj. Swell.	Conj. Disch.	Total Conj. Irrit.	빛 반사	발적	홍채염	각막 혼탁	각막 먼지	Fluor. Inten.	Fluor. Area	1 st CMFT	2 nd CMFT	진체 쾌적성
평균	0.7	0.0	0.0	-	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	2.0	-
발명물	2/3	0/3	0/3	-	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3	-
중증도	N/A	N/A	N/A	최소	최소	None	None	None	None	None	None	N/A	N/A	중간

표 5B

제제 B에 대한 1일 국소 안구 자극 및 쾌적성 평가														
	Conj. Cong.	Conj. Swell.	Conj. Disch.	Total Conj. Irrit.	빛 반사	발적	홍채염	각막 혼탁	각막 먼지	Fluor. Inten.	Fluor. Area	1 st CMFT	2 nd CMFT	진체 쾌적성
평균	0.3	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	1.3	-
발명물	1/3	0/3	0/3	-	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3	-
중증도	N/A	N/A	N/A	최소	None	None	None	None	None	None	None	N/A	N/A	최소-중간

[0112]

표 5C

제제 C에 대한 1일 국소 안구 자극 및 쾌적성 평가														
	Conj. Cong.	Conj. Swell.	Conj. Disch.	Total Conj. Irrit.	빛 반사	발적	홍채염	각막 혼탁	각막 면적	Fluor. Inten.	Fluor. Area	1 st CMFT	2 nd CMFT	전체 쾌적성
평균	0.7	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	1.3	-
발병률	1/3	0/3	0/3	-	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	3/3	-
중증도	N/A	N/A	N/A	최소	None	None	None	None	None	None	None	N/A	N/A	최소-중간

[0113]

[0114]

실시예 7

안구 건조증 처치를 위한 자기보존 에멀전

제제 성분	G 사용량 (%w/v)
시클로스포린	0.05
폴리옥실 40 수소첨가 캐스터 오일	0.75
화합물 1	0.1
MCT 오일	2
붕산	1
소르비톨	0.33
프로필렌 글리콜	0.7
염산/수산화나트륨	pH 조절을 위한 적량
정제수	100%까지 적량
pH	6.0

[0115]

녹내장 처치를 위한 자기보존 에멀전

제제 성분	H 사용량 (%w/v)
트라보프로스트 (Travoprost)	0.004
폴리옥실 40 수소첨가 캐스터 오일	0.75
화합물 1	0.1
MCT 오일	2
붕산	1
소르비톨	0.33
프로필렌 글리콜	0.7
만니톨	0.5
염산/수산화나트륨	pH 조절을 위한 적량
정제수	100%까지 적량
pH	6.0

[0116]

녹내장 처치를 위한 자기보존 에멀전

제제 성분	I 사용량 (%w/v)
라타노프로스트 (Latanoprost)	0.005
폴리옥실 40 수소첨가 캐스터 오일	0.75
화합물 1	0.1
MCT 오일	2
붕산	1
소르비톨	0.33
프로필렌 글리콜	0.7
만니톨	0.5
염산/수산화나트륨	pH 조절을 위한 적량
정제수	100%까지 적량
pH	6.0

[0117]

에멀전의 보존효과 데이터

제제	I	H	G
PET	로그 ₁₀ 유닛 감소		
S. aureus/ 6 h	5.0	5.0	5.0
S. aureus/ 24 h	5.0	5.0	5.0
S. aureus/ 7 d	5.0	5.0	5.0
S. aureus/14 d	5.0	5.0	5.0
S. aureus/ 28 d	5.0	5.0	5.0
P. aerugin/6 h	4.9	4.9	4.9
P. aerugin/24 h	4.9	4.9	4.9
P. aerugin/7 d	4.9	4.9	4.9
P. aerugin/14 d	4.9	4.9	4.9
P. aerugin/28 d	4.9	4.9	4.9
E. coli/6 h	5.0	5.0	5.0
E. coli/24h	5.0	5.0	5.0
E. coli/7d	5.0	5.0	5.0
E. coli/14d	5.0	5.0	5.0
E. coli/28d	5.0	5.0	5.0
C. albican/7 d	4.9	4.9	4.9
C. albican/14 d	4.9	4.9	4.9
C. albican/28 d	4.9	4.9	4.9
A. niger/7 d	3.7	4.5	4.6
A. niger/14 d	5.1	5.1	5.1
A. niger/28 d	5.1	5.1	5.1
결과	EPA	EPA	EPA

[0118]

자기보존 에멀전의 1일 급성 눈 안전성/쾌적성 시험 결과

제제	치 방	결막 자극	쾌적성 점수	통과/실패
G ⁺	0.05% 시클로스포린 자기보존 에멀전	2.0 (최소)	4.0 (중간)	통과
I	0.005% 라타나프로스트 자기보존 에멀전	2.0 (최소)	3.7 (중간)	통과
H	0.004% 트라보프로스트 자기보존 에멀전	1.8 (최소)	3.3 (중간)	통과

[0119]

[0120] 실시예 8

[0121] 대표 보존 제제 성분예

성 분	사용량(w/w%)
[0122] 활성 성분	0 내지 2.0 %
[0123] 화학식 (I)의 화합물	0.001 내지 1.0 %
[0124] 소르비톨	0.33 %
[0125] 붕산	1.0 %
[0126] 옥수수 오일	0.1 내지 5.0 %
[0127] HCO-40	0.1 내지 5.0 %
[0128] 20% 트로메타민 S/S	pH 7.2 +/- 0.2까지 적량

[0129]

[0130]	정제수	100 %까지 적량
[0131]	<u>실시예 9</u>	
[0132]	대표 보존 제제 성분예	
[0133]	성분	<u>사용량(w/w%)</u>
[0134]	활성 성분	0 내지 2.0 %
[0135]	화학식 (I)의 화합물	0.001 내지 1.0 %
[0136]	소르비톨	0.33 %
[0137]	붕산	1.0 %
[0138]	MCT 오일	0.1 내지 5.0 %
[0139]	테트로닉 1304	0.1 내지 5.0 %
[0140]	20% 트로메타민 S/S	pH 7.2 +/- 0.2까지 적량
[0141]	정제수	100 %까지 적량

[0142]	<u>실시예 10</u>	
[0143]	안구 건조증 케어용 대표 보존 제제 성분예	
[0144]	성분	<u>사용량(w/w%)</u>
[0145]	활성 성분	0 내지 2.0 %
[0146]	화학식 (I)의 화합물	0.001 내지 1.0 %
[0147]	구아검 ^a	0.16 %
[0148]	소르비톨	0.33 %
[0149]	붕산	1.0 %
[0150]	MCT 오일	0.1 내지 5.0 %
[0151]	HCO-40 ^b	0.1 내지 5.0 %
[0152]	20% 트로메타민 S/S	pH 7.2 +/- 0.2까지 적량
[0153]	정제수	100 %까지 적량

[0154] ^a 히드록시프로필 구아검으로 대체될 수 있음.

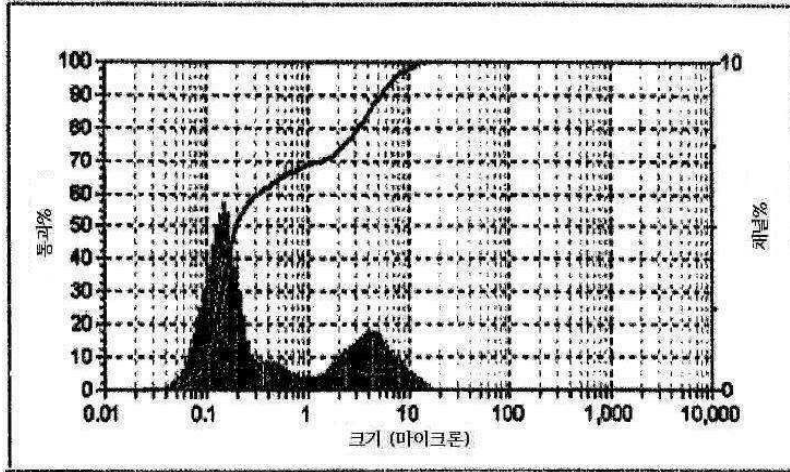
[0155] ^b Tween, Span, Cremophore 등의 다른 적합한 계면활성제도 단독으로 또는 조합물로 사용할 수 있다.

[0156] 다양한 양태에서의 본 발명은 위에서 기술한 바와 특정한 구체예에 제한되지 않는다. 본 발명의 사상을 벗어나지 않고 그 이점을 훼손하지 않으면서 첨부된 특허청구범위 내에서 상기한 구체예로부터 시작할 수 있다.

도면

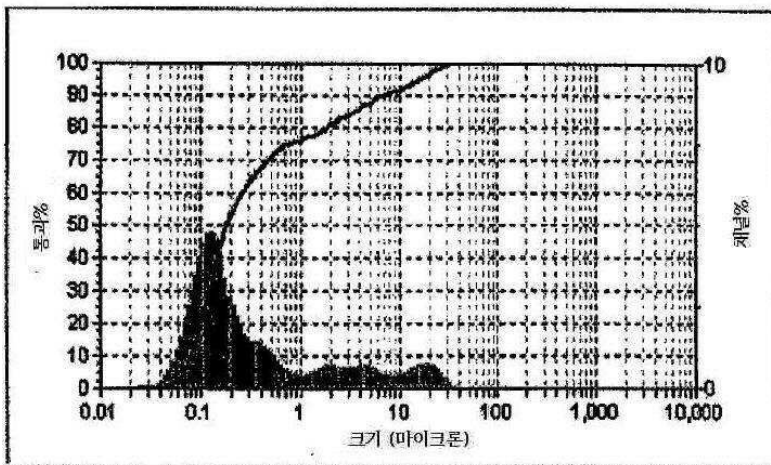
도면1a

제제 B: 초기



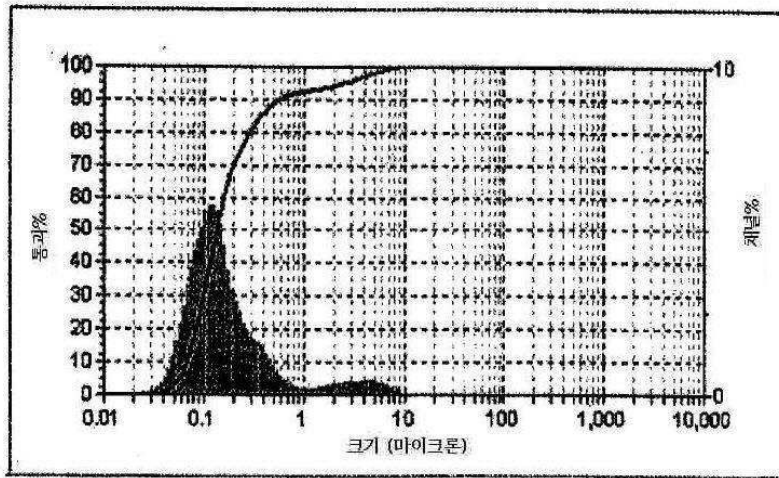
도면1b

제제 B: 60 주



도면2a

제제 C: 초기



도면2b

제제 C: 62 주

