



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년02월19일
(11) 등록번호 10-0884711
(24) 등록일자 2009년02월13일

(51) Int. Cl.
A61K 31/335 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7014821
(22) 출원일자 2003년11월14일
심사청구일자 2007년06월11일
번역문제출일자 2003년11월14일
(65) 공개번호 10-2004-0025919
(43) 공개일자 2004년03월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/019417
국제출원일자 2002년06월19일
(87) 국제공개번호 WO 2003/002093
국제공개일자 2003년01월09일
(30) 우선권주장
60/301,315 2001년06월27일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US5641805 A
US5116863 A
US4871865 A
US4923892 A

(73) 특허권자
알콘, 인코퍼레이티드
스위스연방 취넨베르그 시이에이취 6331 보쉬 69
피. 오. 박스 62
(72) 발명자
카스틸로에르네스토제이.
미국텍사스76016아링톤블루리지코트6118
한웨슬리웨신
미국텍사스76006아링톤원딩할로우레인2400
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이은선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 반응병

(54) 외용 투여용 올로파타딘 제제

(57) 요약

눈 및 코에서의 알레르기 또는 염증성 장애를 치료하기 위한 올로파타딘의 외용 제제가 개시된다. 이 수성 제제는 대략 0.17-0.62%(w/v)의 올로파타딘 및 제제의 물리적 안정성을 향상시키는데 충분한 양의 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리스티렌 설포산을 함유한다.

(72) 발명자

장후이지앙

미국텍사스76137포트워쓰그레이록드라이브8305

바가트하레시쥐.

미국텍사스76132포트워쓰엘브크레스트코트6437

성온카르엔.

미국텍사스76017아링톤라첼코트5606

불록조셉폴

미국텍사스76123-1840

포트워쓰벨라돈나드라이브8021

덱시트쉬레시씨.

미국텍사스76123포트워쓰서머매도우드라이브5401

특허청구의 범위

청구항 1

0.17-0.62%(w/v) 올로파타딘 및, 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리스티렌 설푼산을 필수로하여 구성된 폴리머성 물리적-안정성 향상 성분을 포함하는, 눈 및 코에서의 알레르기 또는 염증성 장애 치료용 외용 투여가능 용액 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 0.18-0.22%(w/v) 올로파타딘을 포함하는 용액 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 0.38-0.62%(w/v) 올로파타딘을 포함하는 용액 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 5,000-1,600,000의 중량 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 용액 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈이 50,000-60,000의 중량 평균 분자량을 갖는 것을 특징으로 하는 용액 조성물.

청구항 6

제 4항에 있어서, 0.1-3%(w/v) 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 용액 조성물.

청구항 7

제 6항에 있어서, 1.5 - 2%(w/v) 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 용액 조성물.

청구항 8

제 4항에 있어서, 상기 폴리비닐피롤리돈이 비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 코폴리머인 것을 특징으로 하는 용액 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 10,000-1,500,000의 중량 평균 분자량을 갖는 폴리스티렌 설푼산을 포함하는 용액 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서, 0.1-1%(w/v) 폴리스티렌 설푼산을 포함하는 용액 조성물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 폴리스티렌 설푼산이 스티렌 설푼산 및 말레산 무수물의 코폴리머인 것을 특징으로 하는 용액 조성물.

청구항 12

올로파타딘과 폴리비닐피롤리돈을 조합시키기 이전에, 폴리비닐피롤리돈의 수성 용액을 실온이상의 온도에서 처리하여, 폴리비닐피롤리돈 수성 용액 내의 피옥사이드를 감소 또는 제거시키는 단계를 포함하는, 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 제 1항의 용액 조성물의 제조방법.

청구항 13

제 12항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈의 수성 용액을 pH 11-13에서 30-120분간 60-121℃의 온도에서, 올로파타딘과 폴리비닐피롤리돈을 조합시키기 이전에 처리하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 용액 조성물의 제조방법.

법.

청구항 14

제 1항에 있어서, 0.17-0.25%(w/v) 올로파타딘을 포함하고, 하루 한번 눈에 외용적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 용액 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, pH가 3.5 - 8이고, 코에 외용적으로 투여되는 것을 특징으로 하는 용액 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서, 0.38-0.62%(w/v) 올로파타딘을 포함하고, pH가 3.8-4.4인 것을 특징으로 하는 용액 조성물.

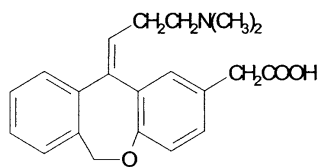
명세서

기술분야

- <1> 본발명은 알레르기 및 염증성 질환 치료용으로 사용되는 외용 제제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본발명은 올로파타딘 제제 및 눈 및 코의 알레르기 또는 염증성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 용도에 관한 것이다.

배경기술

- <2> Burroughs Welcome Co. ("Burroughs Welcome 특허")에게 양도된 미국 특허 제 4,871,865호 및 4,923,892호에 교시된 바와 같이, 올로파타딘 (화학명: Z-11- (3-디메틸아미노프로필리덴)-6,11-디히드로디벤즈[b,e]옥세핀-2-아세트산)을 포함하는 독세핀의 특정 카복시산 유도체는 항히스타민 및 항천식 활성을 갖는다. 이들 두 개의 특허는 독세핀의 카복시산 유도체를 항히스타민 작용을 갖는 비만 세포 안정화제로서 분리하는데 왜냐하면 이들은 비만세포로부터의 오타코이드(즉, 히드타민, 세로토닌 등)의 방출을 저해하고 표적 조직에 대한 직접적인 히스타민의 효과를 저해하는 것으로 생각된다. Burroughs Welcome 특허는 비강 스프레이 및 안과용 제제를 포함하는, 독세핀의 카복시산을 함유하는 다양한 약제학적 제제를 교시한다. 예를 들면, '865 특허의 7 칼럼, 7-26줄, 및 실시예 8 (H) 및 8 (I) 참조.
- <3> Kyowa Hakko Kogyo Co. , Ltd.에게 양도된 미국 특허 제 5,116, 863호 (" Kyowa 특허")는 독세핀의 아세트산 유도체, 특히 올로파타딘이 항-알레르기 및 항-염증 활성을 가짐을 교시한다.
- <4> 올로파타딘은 다음 일반식을 갖는 화합물의 시스 형태이다:



- <5>
- <6> 독세핀의 아세트산 유도체에 대한 Kyowa 특허에 교시된 약제 형태는 다양한 범위의 허용가능한 담체를 포함한다; 그렇지만, 경구 및 주사 투여 형태만이 언급되어 있다.
- <7> Alcon Laboratories, Inc. 및 Kyowa Hakko Kogyo Co. , Ltd.에 양도된 미국 특허 제 5,641, 805호는 알레르기성 안 질환 치료용 올로파타딘 함유 외용 안과용 제제를 교시한다. '805 특허에 따르면, 외용 제제는 용액, 현탁액 또는 겔제일 수 있다. 상기 제제는 올로파타딘, 등장화제, 및 "필요한 경우, 보존제, 완충제, 안정화제, 점성 담체 등"을 함유한다. 칼럼 6, 30-43줄 참조. "[폴]리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴산 등"이 점성 담체로서 언급되어 있다. 칼럼 6, 55-57줄 참조.
- <8> PATANOL[®] (올로파타딘 염산 안과용 용액) 0.1%는 안과적 용도로 상업적으로 이용가능한 올로파타딘 제품 중 현재 유일하다. 라벨 정보에 따르면, 이는 0.1% 올로파타딘, 0.01% 벤잘코늄 클로라이드, 및 비특정량의 염화나트륨, 이염기 인산나트륨, 염산 및/또는 수산화나트륨 (pH를 조정하기 위해) 및 정제수를 함유한다. 이는 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴산 또는 기타 폴리머성 성분은 포함하지 않는다.
- <9> 연장된 치료적 활성을 갖고 눈 및 코에서의 알레르기 또는 염증 증상 치료용 제품으로서 효과적인 외용 올로파

타딘 제제가 바람직하다. 눈에서의 알레르기성 이상 치료용 하루 한번 투여 제품으로서 효과적인 외용 올로파타딘 제제가 바람직하다.

<10> 발명의 요약

- <11> 본발명은 눈에서의 알레르기성 또는 염증성 이상 치료용 하루 한번 투여 제품으로서 효과적이고 코에서의 알레르기 또는 염증성 이상 치료용으로 효과적인 외용 올로파타딘 제제를 제공한다. 본발명의 제제는 대략 0.2 - 0.6% 올로파타딘을 함유하는 수성 용액이다. 올로파타딘의 상대적으로 높은 농도에 부가하여, 이 제제는 용액의 물리적 안정성을 증가시키기에 충분한 양의 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리스티렌 설푼산도 또한 함유한다.
- <12> 여러 다른 인자 중, 본발명은 폴리비닐피롤리돈 및 폴리스티렌 설푼산이 폴리비닐 알콜 및 폴리아크릴 산 카보머 974P와 달리, 대략 0.2 - 0.6 % 올로파타딘을 함유하는 용액의 물리적 안정성을 향상시킨다는 발견에 기초한다.

발명의 상세한 설명

- <13> 달리 언급되지 않는 한, 모든 성분 양은 %(w/v) 기준이고 올로파타딘에 대한 모든 언급은 올로파타딘 유리 염기이다.
- <14> 올로파타딘 미국 특허 제 5,116, 863호에 개시된 방법에 의해 얻어질 수 있는 공지 화합물인데, 이 문헌의 전체 내용은 본 명세서에 참고문헌으로서 포함되어 있다. 본발명의 용액 제제는 0.17 - 0.62% 올로파타딘을 함유한다. 바람직하게는, 눈 내에 사용하기 위한 용액 제제는 0.17 - 0.25% 올로파타딘, 및 가장 바람직하게는 0.18-0.22% 올로파타딘을 함유한다. 바람직하게는, 코 내에 사용하기 위한 용액 제제는 0.38 - 0.62% 올로파타딘을 함유한다.
- <15> 일반적으로, 올로파타딘은 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 부가될 것이다. 올로파타딘의 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 염산, 브롬산, 설페이트 및 포스페이트와 같은 무기산 염; 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르트레이트 및 시트레이트와 같은 유기산 염; 나트륨염 및 칼륨염과 같은 알칼리금속염; 마그네슘염 및 칼슘염과 같은 알칼리토 금속염; 알루미늄 염 및 아연염과 같은 금속염; 트리에틸아민부가염(트로메타민으로도 공지됨)과 같은 유기아민 부가염, 모르폴린 부가염 및 피페리딘 부가염을 포함한다. 본발명의 용액 조성물에 사용하기 위한 가장 바람직한 형태의 올로파타딘은 (Z)-11- (3-디메틸아미노프로필렌)-6, 11-디히드로디벤즈-[b, e] 옥세핀-2-아세트산의 염산염이다. 올로파타딘이 본발명의 조성물에 이 염의 형태로 부가될 때, 0.222% 올로파타딘 염산은 0.2% 올로파타딘 유리 염기에 상당하고, 0.443% 올로파타딘 염산은 0.4% 올로파타딘 유리 염기에 상당하고, 0.665% 올로파타딘 염산은 0.6% 올로파타딘 유리 염기에 상당한다.
- <16> 올로파타딘에 부가하여, 본발명의 수성 용액 조성물은 조성물의 물리적 안정성을 향상시키는데 충분한 양의 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리스티렌 설푼산을 함유한다. 폴리비닐피롤리돈 및 폴리스티렌 설푼산은 공지된 폴리머이고 모두 다양한 분자량 및 다양한 등급으로 다양한 공급원으로부터 상업적으로 이용가능하다. 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈은 International Specialty Products (Wayne, New Jersey)로부터 여러 등급에서 이용가능하다: Plasdone C-15 (평균 분자량 MW = 8K), K-26/28 (평균 분자량 MW = 30K), K-29/32 (평균 분자량 MW = 58K), K-30 (평균 분자량 MW = 50K) 및 K90 (평균 분자량 MW = 1300K). 또한, 폴리비닐피롤리돈은 BASF Corporation으로부터 Kollidon이라는 상표로 구입가능하다. 본명세서에서, "폴리비닐피롤리돈"은 비닐피롤리돈의 호모폴리머 및 비닐피롤리돈 및 비닐 아세테이트의 코폴리머를 포함한다. 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 코폴리머는 "copovidone"으로서 공지되어 있고 BASF Corporation으로부터 Kollidon VA 64로서 구입가능하다. 본발명의 용액 조성물 내에 포함된 폴리비닐피롤리돈 성분은 5000-1,600,000의 중량 평균 분자량을 갖는다. 가장 바람직한 것은 50,000-60,000의 중량 평균 분자량을 갖는 폴리비닐피롤리돈이다. 일반적으로, 본발명의 조성물 내에 포함된 폴리비닐피롤리돈의 양은 0.1-3%, 바람직하게는 0.2-2%, 및 가장 바람직하게는 1.5-2%이다.
- <17> 폴리스티렌 설푼산은 여러 등급으로 상업적으로 구입가능하고, 예를 들면 National Starch & Chemical Company의 지부인 Alco Chemical로부터 다음 등급을 포함하는, 여러 등급을 구입할 수 있다: Versa TL-70 (중량 평균 분자량 MW = 75,000), Versa TL-125 (중량 평균 분자량 MW = 200,000), 및 Versa TL-502 (중량 평균 분자량 MW = 1,000,000). 본명세서에서, "폴리스티렌 설푼산"은 스티렌 설푼산 및 염의 호모폴리머 및 스티렌 설푼산 및 말레산 무수물의 코폴리머를 포함한다. 본발명의 용액 조성물에 포함된 폴리스티렌 설푼산 성분은 10,000 - 1,500,000, 바람직하게는 75,000 내지 1,000,000, 및 가장 바람직하게는 75,000의 중량 평균 분자량을 갖는다. 일반적으로 본발명의 조성물에 함유된 폴리스티렌 설푼산의 양은 0.1 - 1 %, 바람직하게는 0.15 - 0.4%, 및 가

장 바람직하게는 0.25%이다.

- <18> 본발명의 조성물은 0.17 - 0.62% 올로파타딘 및, 용액의 물리적 안정성을 향상시키는데 충분한 양의 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리스티렌 설푼산을 필수로하여 구성된 폴리머성 물리적-안정성 향상 성분을 포함한다. 본발명의 조성물은 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아크릴 산, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 잔탄 겜 또는 기타 폴리머성 물리적 안정성 향상 성분을 함유하지 않는다.
- <19> 본발명의 조성물은 0.5-10 cps, 바람직하게는 0.5-5 cps, 및 가장 바람직하게는 1-2 cps의 점도를 갖는다. 이 상대적으로 낮은 점도는 이 제품이 편안하지만, 흐름을 유발하지 않고, 제조, 이동 및 적재 동작 도중 쉽게 가공되는 것을 보장한다.
- <20> 올로파타딘 및 폴리비닐피롤리돈 성분에 부가하여, 본발명의 조성물은 하나 이상의 부형제를 임의로 포함한다. 용액 또는 스프레이와 같이 눈 또는 코에 외용 적용하기 위한 약제학적 조성물 내에 흔히 사용되는 부형제는 비제한적으로 등장화제, 보존제, 킬레이트제, 완충제, 계면활성제 및 향산화제를 포함한다. 적절한 등장-조절 물질은 만니톨, 염화나트륨, 글리세린, 솔비톨 등을 포함한다. 적절한 보존제는 p-히드록시벤조산 에스테르, 벤잘코늄 클로라이드, 벤조도데시늄 브로마이드, 폴리쿼터늄-1 등을 포함한다. 적절한 완충화제는 포스페이트, 보레이트, 시트레이트, 아세테이트 등을 포함한다. 적절한 계면활성제는 이온성 및 비이온성 계면활성제를 포함하고, 폴리소르베이트, 폴리에톡시화된 피마자유 유도체 및 옥시에틸화된 3차 옥틸페놀 포름알데히드 폴리머 (틸록사폴)과 같은 음이온 계면활성제가 바람직하다. 적절한 향산화제는 설파이트, 아스코르베이트, BHA 및 BHT를 포함한다. 본발명의 조성물은 임의로 부가적인 활성 약물을 포함한다. 임의의 보존제 성분(예를 들면, 폴리쿼터늄-1)을 제외하고, 본발명의 조성물은 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈 또는 폴리스티렌 설푼산 외의 기타 폴리머성 성분을 함유하지 않는다.
- <21> 점안제로서 투여하기 위한 조성물에 대해서는 특히, 이 조성물은 최종 조성물이 안과적으로 허용가능한 삼투압 농도 (일반적으로 150-450 mOsm, 바람직하게는 250-350 mOsm)를 갖도록 하는데 충분한 양의 등장도-조정 물질을 함유한다. 본발명의 안과용 조성물은 바람직하게는 4-8의 pH, 더욱 바람직하게는 6.5- 7.5의 pH, 및 가장 바람직하게는 6.8 - 7.2의 pH를 갖는다. 코 내에 사용하기 위한 본발명의 조성물은 바람직하게는 3.5-8의 pH를 갖는다. 바람직하게는, 코에 투여하기 위한 조성물은 3.5-4.5의 pH, 및 가장 바람직하게는 3.8-4.4의 pH를 갖는다.
- <22> 본발명의 조성물이 폴리비닐 피롤리돈을 함유할 때, 폴리비닐피롤리돈 성분 은 퍼옥사이드 함량을 최소화하도록 바람직하게는 선택되거나 가공된다. 새로 생성된 배취의 폴리비닐피롤리돈이 오래된 배취보다 바람직하다. 부가적으로, 본 조성물은 0.5% 이상의 폴리비닐피롤리돈을 함유하고, 폴리비닐피롤리돈 성분은 폴리비닐피롤리돈 성분 내의 퍼옥사이드의 양을 감소시키고 올로파타딘의 화학적 안정성에 대한 퍼옥사이드의 영향을 최소화하기 위해 올로파타딘과 혼합하기 이전에 열적으로 처리시켜야 한다(즉, 실온 이상의 온도까지 가열시킴). 연장된 시간 동안 폴리비닐피롤리돈의 수성 용액을 열적으로 처리시키는 것은 퍼옥사이드의 양을 실질적으로 감소시키는 반면, 폴리비닐피롤리돈 용액의 탈색(노랑에서 노란색을 떴 갈색으로)을 유발할 수 있다. 폴리비닐피롤리돈 용액을 탈색시킴없이 퍼옥사이드를 실질적으로 감소 또는 제거하기 위해, 폴리비닐피롤리돈의 수성 용액의 pH는 가열시키기 전에 pH 11-13으로 조정되어야 한다. 만약 폴리비닐피롤리돈 용액의 pH가 상승하면 상당한 퍼옥사이드 수준 감소를 이루는데 필요한 가열 시간이 훨씬 짧다.
- <23> 폴리비닐피롤리돈 성분을 열적으로 처리하는 적절한 방법 중 하나는 다음과 같다. 먼저, 폴리비닐피롤리돈 성분을 정제수 내에 녹여 4-6% 용액을 만들고, 이후 용액의 pH를 pH 11-13까지, 바람직하게는 11-11.5까지 올리고, 이후 60-121 °C 범위의 온도, 바람직하게는 65-80 °C 및 가장 바람직하게는 70-75 °C로 가열한다. 상승된 온도는 대략 30-120분(바람직하게는 30분)간 유지되어야 한다. 가열시킨 용액을 실온까지 냉각시킨 후, HCl을 부가하여 pH를 올로파타딘 조성물에 대한 표적 pH에 따라 3.5-8로 조정한다.
- <24> 본발명의 조성물은 바람직하게는 불투명 플라스틱 용기 내에 포장된다. 안과용 제품에 대한 바람직한 용기는 감마선 대신 에틸렌 옥사이드를 이용하여 살균된 저-밀도 폴리에틸렌 용기이다. 비강 제품에 대해 바람직한 용기는 비강 스프레이 펌프를 구비한 고-밀도 폴리에틸렌 용기이다.
- <25> 본발명의 특정 구체예는 다음 예에 예시된다.

실시예

- <26> 실시예 1: 외용적으로 투여가능한 안과용 용액

<27>	<u>성분농도 (% w/v)</u>	
<28>	(Z)-11-(3-디메틸아미노프로필리덴)-	
<29>	6, 11-디히드로디벤즈 [b, e] 옥세핀-	0.222 [*]
<30>	2-아세트산-HCl ("올로파타딘-HCl")	
<31>	폴리비닐피롤리돈	1.6 - 2.0
<32>	염화나트륨	0.55
<33>	벤잘코늄 클로라이드	0 - 0.02
<34>	에데테이트 디소듐	0.01
<35>	이염기 인산나트륨 (무수)	0.5
<36>	NaOH/HCl	적량 pH 7.0± 0.2
<37>	정제수	적량 100
<38>	[*] 0.2% 유리 염기에 상당함.	
<39>	이 실시예의 용액 조성물에 대한 대표적인 조제 절차가 아래에 제공된다.	
<40>	<u>폴리비닐피롤리돈 스톱 용액의 제조</u>	
<41>	폴리비닐피롤리돈의 4% 스톱 용액을 폴리비닐 피롤리돈을 정제수 내에 용해하고 NaOH를 부가하여 pH를 11.5로 올리고 30 분간 70-75 °C에서 가열하여 제조한다. 실온까지 냉각한 후, HCl을 스톱 용액에 부가하여 pH를 7까지 조정한다.	
<42>	<u>조제 절차</u>	
<43>	정제수, 이염기 인산나트륨, 염화나트륨, 에데테이트 디소듐, 벤잘코늄 클로라이드 (1 % 스톱 용액으로서) 및 폴리비닐피롤리돈 (4% 스톱 용액으로서)를 용기에 부가하는데, 각 성분을 부가한 후 혼합한다. NaOH를 부가하여 pH를 대략 pH 7까지 조정하고, 이후 약을 부가하고, 최종 pH를 pH 7.0으로 조정하고 남은 양의 정제수를 부가하는데, 각 성분을 부가 후 혼합한다. 결과의 용액을 이후 살균 필터를 통해 여과시키고 살균 조건 하에서 에틸렌 옥사이드-살균된 LDPE 또는 폴리프로필렌 용기 내로 옮긴다.	
<44>	실시예 2: 외용적으로 투여가능한 안과용 용액	
<45>	<u>성분 농도 (% w/v)</u>	
<46>	올로파타딘 HCl	0.222 [*]
<47>	N-라우로일사코신	0.04
<48>	폴리스티렌 설펜산	0.5
<49>	만니톨	4.4
<50>	벤잘코늄 클로라이드	0 - 0.02
<51>	붕산	0.45
<52>	에데테이트 디소듐	0.05
<53>	트로메타민	적량 pH 6.5± 0.2
<54>	정제수	적량 100
<55>	[*] 0.2% 유리 염기에 상당함	
<56>	이 실시예의 용액 조성물에 대한 대표적인 조제 절차가 아래에 제공된다.	

- <57> 조제 절차
- <58> 정제수, 만니톨, 붕산, 에데테이트 디소듐, 벤잘코늄 클로라이드 (1 % 스탁 용액으로서) 및 폴리스티렌 설푼산 (분말로서)을 용기에 부가하는데, 각 성분을 부가한 후 혼합한다. 트로메타민을 부가하여 pH를 대략 pH 6.5까지 조정하고, 이후 N-라우로일사코신 및 이후 약을 부가하고, 최종 pH를 pH 6.5으로 조정하고 남은 양의 정제수를 부가하는데, 각 성분을 부가 후 혼합한다. 결과의 용액을 이후 살균 필터를 통해 여과시키고 살균 조건 하에서 에틸렌 옥사이드-살균된 LDPE 또는 폴리프로필렌 용기 내로 옮긴다.
- <59> **실시예 3:** 외용적으로 투여가능한 비강 용액
- <60> 성분농도 (% w/v)
- | | |
|---------------------|--------------------|
| <61> 올로파타딘-HCl | 0.222 [*] |
| <62> 폴리비닐피롤리돈 | 1.6 - 2.0 |
| <63> 염화나트륨 | 0.55 |
| <64> 벤잘코늄 클로라이드 | 0 - 0.02 |
| <65> 에데테이트 디소듐 | 0.01 |
| <66> 이염기 인산나트륨 (무수) | 0.5 |
| <67> NaOH/HCl | 적량 pH 3.8-7 |
| <68> 정제수 | 적량 100 |
- <69> ^{*} 0.2% 유리 염기에 상당함.
- <70> 이 실시예의 용액 조성물에 대한 대표적인 조제 절차가 아래에 제공된다.
- <71> 폴리비닐피롤리돈 스탁 용액의 제조
- <72> 폴리비닐피롤리돈의 4% 스탁 용액을 폴리비닐 피롤리돈을 정제수 내에 용해하고 NaOH를 부가하여 pH를 11.5로 올리고 30 분간 70-75 °C에서 가열하여 제조한다. 실온까지 냉각한 후, HCl을 스탁 용액에 부가하여 pH를 7까지 조정한다.
- <73> 조제 절차
- <74> 정제수, 이염기 인산나트륨, 염화나트륨, 에데테이트 디소듐, 벤잘코늄 클로라이드 (1 % 스탁 용액으로서) 및 폴리비닐피롤리돈 (4% 스탁 용액으로서)를 용기에 부가하는데, 각 성분을 부가한 후 혼합한다. NaOH를 부가하여 pH를 대략 pH 7까지 조정하고, 이후 약을 부가하고, 최종 pH를 pH 7.0으로 조정하고 남은 양의 정제수를 부가하는데, 각 성분을 부가 후 혼합한다. 결과의 용액을 이후 살균 필터를 통해 여과시키고 살균 조건 하에서 에틸렌 옥사이드-살균된 LDPE 또는 폴리프로필렌 용기 내로 옮긴다.
- <75> **실시예 4:** 외용적으로 투여가능한 비강 용액
- <76> 성분농도 (% w/v)
- | | |
|---------------------|--------------------|
| <77> 올로파타딘-HCl | 0.443 [*] |
| <78> 폴리비닐피롤리돈 | 1.6 - 2.0 |
| <79> 염화나트륨 | 0.3-0.6 |
| <80> 벤잘코늄 클로라이드 | 0.01 + 3% xs |
| <81> 에데테이트 디소듐 | 0.01 |
| <82> 이염기 인산나트륨 (무수) | 0.5 |
| <83> NaOH/HCl | 적량 pH 3.8 - 4.4 |
| <84> 정제수 | 적량 100 |

<85> * 0.2% 유리 염기에 상당함.

<86> 이 실시예의 용액 조성물은 실시예 3의 용액 조성물에 대해 상기에서 기술된 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

<87> **실시예 5:** 아래 표 1에 나타난 조성물이 제조되었고 안정성 연구를 하였다. 어떤 경우에도 폴리머 성분을 오토 클레이브시키지 않았고 어떤 조성물도 0.2 μ m 필터를 통해 여과시키지 않았다. 각 조성물의 한 세트의 샘플(각각 두 개의 바이알)을 세번 냉장-실온 주기를 거치게 하고 두번째 세트(각 두 개의 바이알)는 지속적인 저온 노출을 시켰다. 결과를 아래 표2에 나타내었다.

<88> 표 1

성분	조성						
	A	B	C	D	E	F	G
	농도 (%w/w)						
올로파타딘·HCl	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222
폴리비닐 알콜 (Airlol 2055)	0.1	---	---	---	---	---	---
히드록시프로필 메틸셀룰로스 (2910)	---	0.05	---	---	---	---	---
잔탄 겔 (AR)	---	---	0.02	---	---	---	---
Carbopol 974P	---	---	---	0.01	---	---	---
폴리비닐 피롤리돈(중량 평균 분자량=58K)	---	---	---	---	1.0	1.8	---
소듐 카복시메틸 셀룰로스 (762P)	---	---	---	---	---	---	0.1
벤잘코늄 클로라이드	0.01+ 1% xs	0.01+ 1% xs	0.01+ 1% xs	0.01+ 1% xs	0.01+ 1% xs	0.01+ 1% xs	0.01+ 1% xs
염화나트륨	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
이염기 인산 나트륨 (무수)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
NaOH/HCl	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7
정제수	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100
점도 * (cps)	1.02	1.40	1.42	0.97	1.20	1.45	1.16

<89> *Brookfield 점도계 (60 RPM, CP-42)

<90> 표 2

제제	냉장-실온 주기		계속 저온 노출		
	1 주기	3 주기	7일째	14일째	28일째
A	투명, 입자없음	투명, 약간의 입자 (한 바이알)	투명, 약간의 입자	투명, 섬유형 입자	투명, 입자
B	투명, 입자없음	투명, 한 바이알에서 결정(2mm) 관찰됨	투명, 입자 및 결정	투명, 결정 및 섬유형 입자	투명, 결정
C	투명, 입자없음	투명, 결정	투명, 결정	투명, 결정	투명, 결정
D	투명, 많은 결정	투명, 많은 결정	투명, 많은 결 정	투명, 많은 결정	투명, 결정
E	투명, 입자없음	투명, 입자없음	투명, 입자없음	투명, 입자 없음	투명, 입자 없음
F	투명, 입자없음	투명, 입자없음	투명, 입자없음	투명, 입자 없음	투명, 입자 없음
G	투명, 입자없음	투명, 결정	투명, 결정	투명, 결정	투명, 결정

<92> **실시예 6:** 아래 표 3에 나타난 조성물을 두가지 조건에서 냉동-해동 안정성 연구를 실시했다(시드와 함께 및 없

이; 시드= 0-1/2 Canyon 부식 (Charles B. Crystal Co. , Inc., New York, New York로부터) 5 mL 조성물 내 1 mg) 및 두가지 온도 (0 °C 또는 -20 °C). 어떤 경우에도 폴리머성 성분은 오토클레이브되지 않고 어떤 조성물도 0.2 μm 필터를 통해 여과시켰다. 각 조성물(각 두 개의 바이알)은 6번 주기로 냉동-해동시켰는데 한 사이클은 저온(즉, 0°C 또는 -20°C)에서 3일이고, 비조절된 실온에서 하루를 더 보낸다. 조성물은 시각적으로 관찰되었고 결과가 기록되었다. 결과는 아래 표 4에 나타낸다.

표 3

성분	조성		
	H	I	J
	농도 (%w/w)		
올로파타딘·HCl	0.222	0.222	0.222
벤알코늄 클로라이드	0.01 + 3% xs	0.01 + 3% xs	0.01 + 3% xs
에데데이트 디소듐	0.01	0.01	0.01
히드록시프로필 메틸셀룰로스	1.8	---	---
Carbopol 974P	---	0.6	---
폴리비닐알콜 (Airlol 205S)	---	---	1.8
염화나트륨	0.55	0.55	0.55
이염기 인산 나트륨 (무수)	0.5	0.5	0.5
NaOH/HCl	조정 pH 7.0 ± 0.2	조정 pH 7.0 ± 0.2	조정 pH 7.0 ± 0.2
정제수	100%까지 적량	100%까지 적량	100%까지 적량

표 4

제제	관찰
H	시드 없이 또는 시드와 함께 두 온도에서 6 주 후 침전 없음
I	두 온도 모두에서 시드와 함께 또는 시드없이 1 주기 후 흐려짐
J	시드 없이 또는 시드와 함께 두 온도에서 6 주 후 침전 없음

실시예 7: 아래 표 5에 나타낸 조성물을 두가지 조건에서 냉동-해동 안정성 연구를 실시했다(시드와 함께 및 없이; 상기 실시예 4에서와 동일함). 어떤 경우에도 폴리머성 성분은 오토클레이브되지 않고 어떤 조성물도 0.2 μm 필터를 통해 여과시켰다. 각 조성물(각 세 개의 바이알)은 6번 냉동-해동시켰는데 한 사이클은 저온(즉, 0 °C 또는 -20°C)에서 3일이고, 비조절된 실온에서 하루를 더 보낸다. 조성물은 시각적으로 관찰되었고 결과가 기록되었다. 결과는 아래 표 6에 나타낸다.

<98> 표 5

성분	조성								
	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
	농도 (%w/w)								
올로파타딘·HCl	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0.222	0.333	0.333	0.333
폴리비닐 피롤리돈 (중량 평균 분자량=58K)	2	2	---	1.8	---	---	2	2	---
폴리에틸렌 글리콜 (400)	---	2	2	---	---	---	---	2	---
폴리비닐 피롤리돈 (중량 평균 분자량=1300K)	---	---	---	---	1.8	---	---	---	2
벤잘코늄 클로라이드	0.01 + 3% xs	0.01	0.01 + 3% xs	0.01 + 3% xs	0.01 + 3% xs	0.01 + 3% xs	0.01 + 3% xs	0.01	0.01
이염기 인산 나트륨 (무수)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
소듐 클로라이드	0.55	0.3	0.3	0.55	0.55	0.6	0.55	0.3	0.3
에테데이트 디소듐	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	---	0.02	0.01	0.01
NaOH/HCl	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7	q.s. pH 7
정제수	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100

<99>

<100> 표 6

제제	# 주기	관찰(침전을 보인 바이알 수)			
		시드 0°C	시드 -20°C	시드없음 0°C	시드없음 -20°C
K	6	0/3	0/3	0/3	0/3
L	6	0/3	0/3	0/3	0/3
M	6	0/3	0/3	0/3	0/3
N	6	0/3	0/3	0/3	0/3
O	6	0/3	0/3	0/3	0/3
P	5	1/3	0/3 (6 주기)	2/3	2/3 (6 주기)
Q	5	3/3	0/3 (6 주기)	3/3	0/3 (6 주기)
R	6	0/3	0/3	0/3	0/3
S	5	3/3 (3 주기)	3/3	3/3 (3 주기)	2/3

<101>

<102>

실시예 8: 표 7에 나타난 제제를 제조하고 5.5 주기에 대해 냉동-해동 시험을 하였다. 한 세트의 샘플에 대해, 한 주기는 0°C에서 1주일, 이후 비제어된 실온(대략 21°C)에서 1주로서 정의되었다. 또다른 세트의 샘플에 대해, 한 주기는 -20°C에서 1주일, 이후 비제어된 실온(대략 21°C)에서 1주로서 정의되었다. 결과는 아래 표 8에 나타난다.

<103>

표 8

<104>

제제	관찰
T	어떤 온도에서도 침전없음
U	어떤 온도에서도 침전없음

<105>

실시예 9: 7개 조성물을 제조하고 냉동-해동 안정성 연구를 실시했다. 7개 조성물 각각은 정제수, 0.222%(w/w) 올로파타딘 HCl, 0.01%(w/w)(+3% 과량) 벤잘코늄 클로라이드, 0.06%(w/w) 염화나트륨 0.5%(w/w) 이염기 인산나트륨, 및 pH를 7로 조정하는 NaOH/HCl을 함유하였다. 7개의 샘플은 표 9에 나타난 바와 같이 폴리비닐피롤리돈 성분의 양 및 등급(분자량)에 의해 분화되었다. 어떤 경우에도 폴리머성 성분은 오토클레이브되지 않고 어떤 조성물도 0.2 μm 필터를 통해 여과시켰다. 각 조성물(각 두 개의 바이알)은 6번 주기로 냉동-

해동시켰는데 한 사이클은 저온(즉, 0℃ 또는 -20℃)에서 3일이고, 비조절된 실온에서 하루를 더 보낸다. 조성물은 시각적으로 관찰되었고 결과가 기록되었다. 결과는 아래 표 4에 나타낸다. 7개 조성물은 교반 바를 함유한 신틸레이션 바이알 내에 두고 두가지 조건 및 두 가지 온도(3-4℃, -21℃)에서 냉동-해동 연구를 시켰다. 저온에서 3일간 및 실온에서 하루(교반과 함께)의 6 주기 후, 샘플을 저온에서 1주 및 뒤이어 실온에서 1주(교반없음)의 3.5 주기동안 두었다. 섬유가 연구 도중 일부 샘플에서 관찰되기는 했어도, 연구 마지막까지 어떤 샘플에서도 결정이 관찰되지 않았다. 연구 마지막에, 교반 바는 제거되고 샘플(각 조성물의 복제 샘플)은 시각적으로 관찰되었다. 결과는 표 9에 나타낸다.

표 9

샘플	폴리비닐피롤리돈(w/w); 중량평균 분자량)	미립자	섬유/무정형 입자	투명도
냉장 조건(3-4℃)				
9.1A	없음	없음	섬유	투명
9.1B	없음	결정	무정형 입자	흐림
9.2A	0.01%(58K)	없음	섬유	투명
9.2B	0.01%(58K)	없음	섬유	투명
9.3A	0.1%(58K)	없음	섬유 추정	투명
9.3B	0.1%(58K)	없음	없음	투명
9.4A	0.2%(58K)	없음	없음	투명
9.4B	0.2%(58K)	없음	없음	투명
9.5A	0.5%(58K)	없음	없음	투명
9.5B	0.5%(58K)	없음	없음	투명
9.6A	1.0%(58K)	없음	없음	투명
9.6B	1.0%(58K)	없음	없음	투명
9.7A	0.1%(1300K)	큰 입자	섬유	투명
9.7B	0.1%(1300K)	입자	섬유	투명

냉동-해동 조건(-21℃)				
9.1A	없음	없음	섬유	투명
9.1B	없음	결정	섬유	투명
9.2A	0.01%(58K)	없음	섬유	투명
9.2B	0.01%(58K)	없음	섬유	투명
9.3A	0.1%(58K)	없음	없음	투명
9.3B	0.1%(58K)	없음	없음	투명
9.4A	0.2%(58K)	없음	없음	투명
9.4B	0.2%(58K)	없음	없음	투명
9.5A	0.5%(58K)	없음	없음	투명
9.5B	0.5%(58K)	없음	없음	투명
9.6A	1.0%(58K)	없음	없음	투명
9.6B	1.0%(58K)	없음	없음	투명
9.7A	0.1%(1300K)	없음	섬유	투명
9.7B	0.1%(1300K)	없음	섬유	투명

실시예 10: 표 10에 나타난 제제를 제조하고 열적 주기성 연구 및 단기간 안정성 연구를 실시했다. 주기성 연구를 위해, 각 주기는 처음 온도에서 2일, 이후 두번째 온도에서 2일로 구성된다(총 4일). 주기는 세번 반복하였다. 각 샘플은 세 별로 준비하였다. 단기간 안정성 연구는 두 조건에서 수행되었다: 4℃ 및 25℃. 이들 연구 결과는 표 11에 나타낸다.

<110> 표 10

성분	%w/w					
	V	W	X	Y	Z	AA
올로파타딘·HCl	0.222	0.443	0.665	0.222	0.443	0.665
폴리비닐 피롤리돈 (중량 평균 분자량=58K)	1.8	1.8	1.8	0	0	0
벤잘코늄 클로라이드	0.01 +3% xs	0.01 +3% xs	0.01 +3% xs	0.01 +3% xs	0.01 +3% xs	0.01 +3% xs
에데데이트 디소듐	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
소듐 클로라이드	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55
이염기 인산 나트륨 (무수)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
NaOH/HCl	qs pH	qs pH	qs pH	qs pH	qs pH	qs pH
	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2	4.2 ± 0.2
정제수	Qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100	qs 100

<111>

<112> 표 11

저장 조건	기간	제제					
		V (0.2%, w/ PVP)	W (0.4%, w/ PVP)	X (0.6%, w/ PVP)	Y (0.2% w/o PVP)	Z (0.4% w/o PVP)	AA (0.6% w/o PVP)
초기	4 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	8 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	12 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	16 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
주기 -18℃부터 25℃까지	4 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	8 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	12 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	16 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
주기 4℃부터 25℃까지	4 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	8 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	12 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	16 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4 주	✓	✓	Ppt*	✓	Ppt	Ppt
	8 주	✓	✓	Ppt	✓	Ppt	Ppt
	12 주	✓	✓	Ppt	✓	Ppt	Ppt
	16 주	✓	✓	Ppt	✓	Ppt	Ppt
4℃	4 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	8 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	12 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	16 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4 주	✓	✓	Ppt*	✓	Ppt	Ppt
	8 주	✓	✓	Ppt	✓	Ppt	Ppt
	12 주	✓	✓	Ppt	✓	Ppt	Ppt
	16 주	✓	✓	Ppt	✓	Ppt	Ppt
25℃	4 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	8 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	12 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	16 일	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	4 주	✓	✓	✓	✓	✓	Ppt
	8 주	✓	✓	✓	✓	✓	Ppt
	12 주	✓	✓	✓	✓	Ppt	Ppt
	16 주	✓	✓	✓	✓	Ppt	Ppt

<113>

<114> 실시예 11: 표 12에 나타난 제제를 제조하고 표시된 온도에서 저장하였다(RT=실온; 대략 25±4℃; 냉장됨=대략 3±℃). 표시된 시점에서 관찰이 행해졌다. 결과는 표 13에 나타낸다.

<115> 표 12

성분	조성		
	AB	AC	AD
	농도 (%w/w)		
올로파타딘·HCl	0.222	0.443	0.665
폴리비닐 피롤리돈 (중량 평균 분자량=58K)	1.8	1.8	1.8
벤잘코늄 클로라이드	0.01 + 3% xs	0.01 + 3% xs	0.01 + 3% xs
에데데이트 디소듐	0.01	0.01	0.01
소듐 클로라이드	0.36	0.35	0.33
이염기 인산 나트륨 (무수)	0.5	0.5	0.5
NaOH/HCl	qs pH	qs pH	qs pH
	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.2
정제수	qs 100	qs 100	qs 100

<116>

<117> 표 13

<118>

저장 조건	기간/소요 시간	제제 AB	제제 AC	제제 AD
실온	1개월	투명	투명	투명
	2개월	투명	투명	투명
	3개월	투명	투명	투명
	4개월	투명	투명	투명
냉장	1개월	투명	투명	투명
	2개월	투명	투명	투명
	3개월	투명	투명	투명
	4개월	투명	투명	투명

<119>

본발명은 특정 바람직한 구체예에 대한 참고로서 기술되었다; 그렇지만, 본발명의 특수하고 본질적인 특성을 벗어나지 않으면서 기타 특정 형태 또는 변형으로서 구체화될 수 있다고 이해하여야 한다. 상기에서 기술된 구체예는 그러므로 모든 면에서 예시적인 것이지 제한적인 것이 아니라고 해석되어야 하고, 본발명의 범위는 이전의 설명보다는 첨부된 청구범위에 의해 나타내어진다.