(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년11월08일
(11) 등록번호 10-0992948
(24) 등록일자 2010년11월02일

(51) Int. Cl.
A61K 31/436 (2006.01) *A61K 31/4353* (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7013051
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년03월03일
심사청구일자 2008년02월25일
(85) 번역문제출일자 2004년08월20일
(65) 공개번호 10-2004-0094718
(43) 공개일자 2004년11월10일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/002156
(87) 국제공개번호 WO 2003/074054
국제공개일자 2003년09월11일
(30) 우선권주장
60/361,515 2002년03월04일 미국(US)
60/409,275 2002년09월09일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
EP01074255 A1*
WO1996013249 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
바비올레 사우니에르 마기
프랑스 에프-68130 제띵겐 뤼 데 샹 16
비젝 장-끌로드
프랑스 에프-68440 합쉐임 뤼 쁘띠-랑도 12
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최규팔, 이은선

전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 김종호

(54) 아스코마이신 포함 안과 조성물

(57) 요 약

본 발명은 예를 들어 안검염과 같은 염증성 질환을 치료하기 위한, 아스코마이신을 포함하는 국소 안과용 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

왕 미첼 픽-한

미합중국 뉴저지 07013 클리프톤 엘름우드 드라이브 113

옌 샤우-퐁

미합중국 조지아 30319 애틀란타 노쓰 드루이드 힐스 로드 1 295

특허청구의 범위

청구항 1

C_6 내지 C_{12} 지방산 트리글리세라이드를 포함하는 담체와 함께 아스코마이신을 포함하는 안검염 치료용 안과 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 아스코마이신이 33-에피-클로로-33-데속시-아스코마이신인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 담체가 추가로 연고 기제를 포함하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 담체가 추가로 물과 유화제를 포함하는 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 유화제가 에톡실화된 C_{16}-C_{18}알킬 카복실산인 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 유화제가 페그옥솔 7 스테아레이트(테포스 63)인 조성물.

청구항 7

제4항에 있어서, 수중유 에멀젼 형태의 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 연고 형태의 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 보존제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 보존제는

(a) 염화벤즈알코늄(N-벤질-N-(C_8-C_{18}-알킬)-N,N-디메틸암모늄 클로라이드), 염화벤즈옥소늄, 염화벤조에토늄, 세트리마이드(헥사데실-트리메틸암모늄 브로마이드), 세파조늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드 및 도미펜 브로마이드(브래도솔®) 중에서 선택된 4급 암모늄 화합물,

(b) 티오메살, 페닐머큐릭 나이트레이트, 페닐머큐릭 아세테이트 및 페닐머큐릭 보레이트 중에서 선택된 티오살리실산의 알킬-머큐리 염,

(c) 메틸파라벤 및 프로필파라벤 중에서 선택된 파라벤,

(d) 클로로부탄올, 벤질알콜 및 페닐에틸알콜 중에서 선택된 알콜,

(e) 클로로헥시딘 및 폴리헥사메틸렌 바이구아나이드 중에서 선택된 바이구아나이드 유도체,

(f) 나트륨 퍼보레이트,

(g) 상품명 게르말®Ⅱ로 알려지고 시판되는 이미다졸리디닐 우레아,

(h) 소르브산,

(i) 상품명 퓨라이트®로 알려지고 시판되는 안정화된 옥시클로로 복합체,

(k) 헹켈 KGaA로부터 상품명 폴리쿼르트®로 알려지고 시판되는 폴리글리콜-폴리아민 축합 수지,

(l) 유효 미소량의 과산화수소를 제공하기 위한 과산화수소 소스로부터 생성된 안정화된 과산화수소인 나트륨 퍼보레이트 테트라하이드레이트, 및

(m) 성분 (a) 내지 (l)의 혼합물

로 구성된 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 보존제가 염화벤즈옥소늄, 나트륨 퍼보레이트, 페닐에틸알콜, 소르브산, 퓨라이트® 및 그의 혼합물인 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 안검염이 지루성 안검염, 알레르기성 안검염 또는 스타피로코커스성 안검염인 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

명 세 서

[0001] 본 발명은 예를 들어 안검염과 같은 염증성 질환 치료용, 아스코마이신 함유 국소 안과용 조성물에 관한 것이다.

[0002] 이하에서 "아스코마이신"은 아스코마이신 자체 또는 그의 유도체, 길항제, 작용제 또는 유사체, 예를 들어, FK506 계열의 화합물인 것으로 이해되어야 한다.

[0003] 본 발명에서 사용하기 위한 바람직한 아스코마이신은 예를 들어 EP 184162, EP 315978, EP 323042, EP 423714, EP 427680, EP 465426, EP 474126, WO 91/13889, WO 91/19495, EP 484936, EP 532088, EP 532089, EP 569337, EP 626385, WO 93/5059 등에 기재된 것과 같은 FK506의 기본 구조를 보유하고 FK506의 생물학적 성질(예를 들어 면역학적 성질) 중 적어도 하나를 조절하는 FK506 또는 FK506의 유도체, 길항제, 작용제 또는 유사체; EP 427680의 실시예 66a에 개시된 33-에피-클로로-33-데속시-아스코마이신(이하, 화합물 A라 함); EP 569 337의 실시예 6d 및 71에 개시된 {[1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S}-9-에틸-6,16,20-트리하이드록시-4-[2-(4-하이드록시-3-메톡시-사이클로헥실)-1-메틸비닐]-15,17-디메톡시-5,11,13,19-테트라메틸-3-옥사-22-아자-트리사이클로[18.6.1.0(1,22)]헵타코스-10-엔-2,8,21,27-테트라온(이하 화합물 B라 함); 및 EP 626 385의 실시예 8에 개시된, 5,6-데하이드로-아스코마이신으로도 알려진 {1R,5Z,9S,12S- [1E-(1R,3R,4R)],13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}17-에틸-1,14-디하이드록시-12-[2-(4-하이드록시-3-메톡시-사이클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자-트리사이클로[22.3.1.0(4,9)]옥타코사-5,18-디엔-2,3,10,16-테트라온(이하 화합물 C라 함); WO 97/08182의 실시예 1 및 화학식 I의 화합물로 개시된 이미다졸릴메틸옥시아스코마이신(이하 화합물 D라 함); Transplantation 65(1998) 10-18, 18-26, 제11면, 도 1에 개시된, 인돌릴-ASC 또는 L-732 531로도 알려진, 32-O-(1-하이드록시에틸인돌-5-일)아스코마이신(이하 화합물 E라 함); 또는 J. Inv. Derm. 112(1999), 729-738, 제730면, 도 1에 개시된, ABT-281으로도 알려진 (32-데옥시-32-에피-N1-테트라졸릴)아스코마이신(이하 화합물 F라 함)을 포함한다.

[0004] FK506, 화합물 A, B, C, D, E, 및 F는 바람직한 아스코마이신이고, 더욱 바람직한 것은 화합물 A, B, 및 C, 특히 화합물 A이다. 특히 바람직한 것은 화합물 A이다.

[0005] 아스코마이신은 다양한 유용한 약리작용, 예를 들어 안검염 치료작용을 갖고, 국소로 투여될 수 있다. 그러나,

특히 그들의 물리화학적 성질, 예를 들어 높은 분자량과 친유성으로 인해, 아스코마이신은 국소 투여를 위해 당면한 문제점들을 갖는다. 더욱이 섬세한 안 조직의 민감성으로 인해, 안과 조성물에서는 안과적으로 허용가능한 성분만이 사용될 수 있다.

[0006] 아스코마이신을 포함하는 피부 적용을 위한, 예를 들어 연고 형태의 제제가 예를 들어 EP 474126 또는 EP 1135163에 기재되어 있다. 그러나, 사용된 일부 성분의 자극 가능성으로 인해, 이들 연고는 눈에 국소 적용될 수 없다.

[0007] 본 출원인은 이제 아스코마이신과 중쇄(medium chain) 지방산 트리글리세라이드 및/또는 이소프로필 미리스테이트를 포함하는 담체를 포함하는 안과 조성물이 매우 효율적이고 안구 조직에 의해 잘 견뎌지는 것을 발견하였다.

[0008] 바람직한 상기 조성물은 33-에피-클로로-33-데속시-아스코마이신을 포함한다.

[0009] 활성 약제는 현탁액, 예를 들어, 담체 중에서 부분적으로 현탁액일 수 있다. 그러나 바람직하게는 활성 약제는 담체에 용해, 예를 들어 부분적으로 용해된다.

[0010] 활성 약제를 현탁시키는 경우, 바람직하게는 미분화된 형태로 사용될 수 있다. 현탁액은 직경 5, 예를 들어 10 내지 약 90, 바람직하게는 약 25 마이크론의 아스코마이신 입자를 함유할 수 있다. 아스코마이신 입자는 통상의 방법으로, 예를 들어 분쇄 또는 밀링에 의해 제조할 수 있다. 활성 약제가 다른 다형 또는 위-다형 형태로 존재하는 경우, 열역학적으로 안정한 형태가 현탁액 타입의 제제에 바람직하게 사용된다.

[0011] 활성 약제는 예를 들어 본 발명의 조성물에 조성물 총 중량에 대하여 0.01 내지 5중량%, 예를 들어 0.05 내지 3중량%, 예를 들어 0.1 내지 2중량%, 예를 들어 약 0.2 내지 약 1중량%로 존재한다.

[0012] 담체는 이소프로필 미리스테이트 또는 중쇄 트리글리세라이드 또는 그들의 혼합물을 포함한다.

[0013] 본 출원의 목적을 위하여 이소프로필 미리스테이트는 가변량의 다른 지방산 이소프로필 에스테르와 함께 90% 이상의 이소프로필 테트라데카노에이트를 포함하는 화합물을 의미한다.

[0014] 이소프로필 미리스테이트는 바람직하게는 조성물 총 중량에 대하여 1 내지 20중량%, 보다 바람직하게는 1 내지 15중량%, 예를 들어 약 2 내지 약 8중량%로 사용된다.

[0015] 중쇄 지방산 트리글리세라이드는 바람직하게는 상품명 아코메드®(Acomed®), 미리톨®(Myritol®), 캡텍스®(Captex®), 네오비®(Neobee®) M5F, 미글리올®(Miglyol®) 810, 미글리올® 812, 마졸®(Mazol®), 세포졸®(Sefsol®) 860, 세프졸®(Sefsol®) 870으로 알려지고 시판되고 있는 C_6 내지 C_{12} 지방산 트리글리세라이드이다. 특히 바람직한 것은 제품 미글리올® 812이다. 이러한 중쇄 지방산 트리글리세라이드는 보통 단단하고 건조한 분획 코코스 누시페라 L(*Cocos nucifera* L)의 내생포자 또는 엘라에이스 귀네엔시스 자크(*Elaeis guineensis* Jaqu)의 건조된 내생포자로부터 추출된 오일로부터 수득된다. 이들은 포화 지방산의 트리글리세라이드, 주로 카프릴산과 카프르산의 혼합물로 구성되며, 95% 이상의 탄소원자 8 및 10 개의 포화 지방산을 함유한다.

[0016] 중쇄 지방산 트리글리세라이드는 조성물의 총 중량에 대하여 1 내지 80중량%, 바람직하게는 약 10 내지 약 55중량%로 존재할 수 있다.

[0017] 본 발명에 따른 바람직한 조성물은 연고 형태의 조성물과 에멀젼 형태의 조성물, 특히 수중유형 에멀젼을 포함한다.

[0018] 따라서 본 발명에 따른 조성물은 연고 기제를 추가로 포함하는 담체를 포함할 수 있다. 적합한 연고 기제는 예를 들어

[0019] (a) 천연 왁스, 예를 들어 백색 밀랍, 카나우바 왁스, 양모 왁스(양모지), 정제 라놀린, 무수 라놀린,

[0020] (b) 석랍, 예를 들어 고체 파라핀, 미세결정 왁스,

[0021] (c) 탄화수소, 예를 들어 액체 파라핀, 백색 페트로레이텀(예를 들어 백색 프로토펫®(Protopet®), 황색 페트로레이텀, 또는

[0022] (d) 이들의 배합물

[0023] 과 같은 안과적으로 허용가능한 오일 및 지방 기제를 포함한다.

[0024] 상기한 오일 및 지방 기제는 예를 들어 영국 약전 2001년판, 또는 유럽 약전 3판에 기재되어 있다.

[0025] 연고 기제는 조성물 총 중량에 대하여 1 내지 약 95중량%, 예를 들어 40 내지 95중량%로 존재할 수 있다. 연고 기제의 바람직한 퍼센트 범위는 총 조성물에 대하여 45 내지 90중량%이다.

[0026] 본 발명에 따른 연고 조성물은 추가로 약간의 물을, 바람직하게는 조성물 총량에 대하여 10중량% 미만으로 포함할 수 있다.

[0027] 본 발명의 연고 타입의 조성물은 추가로 안과적으로 허용가능한 계면활성제/유화제를 포함할 수 있다.

[0028] 본 발명의 안과 조성물은 또한 담체가 연고 기제 대신 물과 유화제를 추가로 포함하는 조성물을 포함한다.

[0029] 물은 바람직하게는 이들 조성물에 60 내지 90중량%, 예를 들어 70 내지 85중량%로 존재할 수 있다.

[0030] 유화제는 바람직하게는 에톡실화된 C_{16}-C_{18}알킬 카복실산(CAS 등록번호 68989-61-7)이다. 상응하는 유화제는 페그옥솔(Pegoxol) 7 스테아레이트, 디온(Dion) 37, 테포스(Tefose) 63, 테포스 70 또는 스테아록스(Stearox) SP9 등과 같은 이름 하에 입수가능하며 특히 우수한 안구 내성을 나타낸다. 유화제는 필요한 양, 예를 들어 0.5 내지 10중량%, 바람직하게는 1 내지 5중량%로 사용된다.

[0031] 유화제는 적당한 공-유화제, 예를 들어 글리세롤과 라우르산의 모노-, 디- 및 트리에스테르와 예를 들어 300 내지 1500의 평균 분자량을 갖는 매크로골의 모노- 및 디에스테르(폴리에틸렌글리콜)의 혼합물인 라우릴 매크로골 글리세라이드와 함께 사용될 수 있다. 적당한 양은 예를 들어 0.5 내지 10중량%, 바람직하게는 1 내지 5중량% 범위이다.

[0032] 본 발명의 조성물은 안과적으로 허용가능한 보존제를 추가로 포함할 수 있다. 적당한 보존제는

[0033] (a) 예를 들어, 염화벤즈알코늄(N-벤질-N-(C_8-C_{18}-알킬)-N,N-디메틸암모늄 클로라이드), 염화벤즈옥소늄, 염화벤즈에토늄, 세트리마이드(헥사데실-트리메틸암모늄 브로마이드), 염화세파조늄, 염화 세틸피리디늄, 브롬화 도미펜(브래도솔®(Bradosol®)) 등과 같은 4급 암모늄 화합물,

[0034] (b) 예를 들어, 티오메살, 페닐머큐릭 나이트레이트, 페닐머큐릭 아세테이트 또는 페닐머큐릭 보레이트와 같은 티오살리실산의 알킬-머큐리 염,

[0035] (c) 예를 들어, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤과 같은 파라벤,

[0036] (d) 예를 들어, 클로로부탄올, 벤질알콜 또는 페닐에틸알콜과 같은 알콜,

[0037] (e) 예를 들어, 클로로헥시딘 또는 폴리헥사메틸렌 바이구아나이드와 같은 바이구아나이드 유도체,

[0038] (f) 나트륨 퍼보레이트,

[0039] (g) 상품명 게르말®(Germal®)Ⅱ로 알려지고 시판되고 있는 이미다졸리디닐 우레아,

[0040] (h) 소르브산,

[0041] (i) 상품명 퓨라이트®(Purite®)로 알려지고 시판되고 있는 안정화된 옥시클로로 복합체,

[0042] (k) 예를 들어, 헹켈 KGaA로부터 상품명 폴리쿼르트®(Polyquart®)로 알려지고 시판되고 있는 폴리글리콜-폴리아민 축합 수지,

[0043] (l) 유효한 미소량의 과산화수소를 제공하기 위한 과산화수소 소스로부터 생성된 안정화된 과산화수소, 예를 들어 나트륨 퍼보레이트 테트라하이드레이트, 및/또는

[0044] (m) 어느 성분 (a) 내지 (l)의 혼합물

[0045] 을 포함한다.

[0046] 바람직한 보존제는 4급 암모늄 화합물, 특히 염화벤즈알코늄, 세트리마이드 및 페닐에틸알콜이다. 적당한 경우, 충분량의 보존제가 세균 및 진균에 의해 유발되는 사용 중 이차 오염에 대한 보호를 보장하기 위하여 안

과 조성물에 첨가되며, 예를 들어 염화벤즈알코늄 및/또는 세트리마이드는 약 0.001-0.02%로 존재하거나, 페닐에틸알콜은 약 0.05 내지 1%로 존재한다.

[0047] 본 발명의 조성물, 특히 에멀젼-타입 조성물은 또한 적당량, 예를 들어 1 내지 10중량%의 증점제, 예를 들어 적당한 글리세롤 모노스테아레이트 또는 예를 들어 글리세롤 모노스테아레이트 40-55, 예를 들어 팔미트산 및/또는 스테아르산의 트리글리세라이드를 주로 포함하는 식물유의 부분 글리세롤리시스에 의해 얻어지는 40 내지 55중량%의 모노아실글리세롤, 30 내지 45중량%의 디아실글리세롤 및 5 내지 15중량%의 트리아실글리세롤의 혼합물인 겔레올®(Geleol®)과 같은, 주로 글리세롤 모노스테아레이트와 가변량의 디- 및 트리아실글리세롤의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0048] 본 발명의 조성물은 추가로

[0049] a) 디나트륨-에틸렌디아민 테트라아세테이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA),

[0050] b) 포스폰산 또는 포스포네이트 그룹을 갖는 킬레이트화제, 바람직하게는 오가노포스페이트, 특히 세인트 루이스, 몬산토 컴퍼니로부터 상품명 드퀘스트®(Dequest®)로 알려지고 시판되고 있는 것들과 같은, 아미노 트리(저급 알킬렌 포스폰산),

[0051] c) 사이클로덱스트린, 예를 들어 α-, β- 또는 γ-사이클로덱스트린, 예를 들어, 알킬화, 하이드록시알킬화, 카복시-알킬화 또는 알킬옥시카보닐-알킬화된 유도체, 또는 모노- 또는 디글리코실-α-, β- 또는 γ-사이클로덱스트린, 모노- 또는 디글리코실-α-, β- 또는 γ-사이클로덱스트린, 모노- 또는 디말토실-α-, β- 또는 γ-사이클로덱스트린 또는 예를 들어 바커 케미로부터 상품명 카바맥스®(Cavamax®) 또는 카바졸®(Cavasol®) 하에 알려지고 시판되고 있는 것과 같은 파노실-사이클로덱스트린, 또는

[0052] d) 성분 a) 내지 c)의 혼합물

[0053] 과 같은 안과적으로 허용가능한 복합화제를 추가로 포함할 수 있다.

[0054] 본 발명의 조성물은 추가로 아스코르브산, 아세틸시스테인, 시스테인, 아황산수소나트륨, 부틸화 하이도록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔 또는 알파-토코페롤 아세테이트와 같은 항산화제를 포함할 수 있다.

[0055] 본 발명의 조성물은 추가로 티오우레아, 티오솔비톨, 나트륨 디옥틸설포석시네이트 또는 모노티오글리세롤과 같은 안과적으로 허용가능한 안정화제를 포함할 수 있다.

[0056] 본 발명의 조성물은 추가로 아세테이트, 아스코르베이트, 보레이트, 하이드로겐 카보네이트/카보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 락테이트, 포스페이트, 프로피오네이트 및 TRIS(트로메타민) 완충액을 포함할 수 있다. 트로메타민 및 보레이트 완충액은 바람직한 완충액이다. 완충액의 첨가량은 예를 들어 생리학적으로 견뎌질 수 있는 pH 범위를 보장하고 유지하는데 필요한 양이다. pH 범위는 전형적으로는 5 내지 9, 바람직하게는 6 내지 8.5, 보다 바람직하게는 6.5 내지 8.2 범위에 있다.

[0057] 부형제를 특정 기능을 언급함으로써 상기한 바와 같이 기술하였으나, 어느 특정 부형제는 대체의 또는 다중의 기능을 가질 수 있음을, 예를 들어, 사이클로덱스트린 또는 사이클로덱스트린의 혼합물을 예를 들어 안정화제, 복합화제 및/또는 가용화제로 작용할 수 있음을 이해할 것이다.

[0058] 부형제의 성질, 규격 및 특성에 관한 정보는 예를 들어 본 명세서에 참조로 인용되는 Fiedler, H. P.; 1996; Lexikon der Hilfsstoffe fur Pharmazie , Kosmetik und angrenzende Gebiete; Editio Cantor Verlag Aulendorf(독일), 및 Kibbe, A. H.; 2000; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 파마슈티칼 프레스, 런던(UK)과 어메리칸 파마슈티칼 어소시에이션, 워싱턴(US)의 공동 출판물과 같은 표준 교과서 및 제작자의 브로슈어에 기재되어 있다.

[0059] 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 향수 또는 착색제와 같은 성분을 갖지 않는다.

[0060] 본 발명의 바람직한 성분은 필수적으로 아스코마이신, 중쇄 트리글리세라이드, 연고 기제 및 보존제로 구성된다.

[0061] 본 발명의 조성물은 예를 들어 관련된 경우 5 내지 30 ℃ 또는 40 ℃의 온도 순환 시험, 또는 30 ℃에서 수 개월, 예를 들어 1 내지 12 개월과 같은 가속화된 조건 하에서 통상의 시험에 의해 나타나는 바와 같이, 안정하다. 적당한 온도 순환 시험은 예를 들어 아래 방식으로 수행될 수 있다: 샘플을 5 ℃에서 12 시간 유지

한 후 바람직하게는 관련된 경우(시험 연고의 녹는점에 따라) 30 ℃ 또는 40 ℃에서 12 시간 수 개월 유지한다. 장치 형태는 예를 들어 온도 시험 캐비넷 CTS T-40/25이다.

[0062] 본 발명의 안과 조성물은 예를 들어 바람직하게는 감마선 조사된 아스코마이신 분말을 적당한 부형제와 혼합하고, 예를 들어, 감마선 조사된 아스코마이신 분말을 멸균 여과된 중쇄 트리글리세라이드, 연고 기제의 일부, 예를 들어 양모지 및/또는 액체 파라핀, 및 존재하는 경우 부가적인 오일 상을 혼합하고, 아스코마이신을 액체 매질에 볼 밀하고 이어서 멸균 보존제와 잔여 부의 연고 기제, 예를 들어 백색 페트로레이텀을 함유하는 매트릭스에 아스코마이신 함유 액체 매질을 무균적으로 가함으로써 통상의 방법으로 제조할 수 있다.

[0063] 또한 예를 들어 예열된 중쇄 트리글리세라이드에 아스코마이신을 용해시키고 용융된 연고 기제를 보존제와 함께 가하는 것도 가능하다. 그 후 0.22 마이크론 필터를 통한 최종 멸균 여과를 수행한다.

[0064] 다르게는, 아스코마이신을 예를 들어 가열된 백색 페트로레이텀에 용해시킬 수 있다. 혼합물을 0.2 마이크론 필터, 예를 들어 듀라포어®(Durapore®) 멤브레인 필터로 여과하고, 방냉하고 이어서 현탁액을 형성할 수 있다. 현탁액은 추가로 볼 밀하여 아스코마이신을 균일하게 분산시킬 수 있다.

[0065] 또한 에멀젼-타입 조성물은 통상의 방법으로, 예를 들어 바람직하게는 감마선 조사된 아스코마이신 분말을 멸균 여과된 오일 상, 특히 중쇄 트리글리세라이드로 용해시키고, 유화제 및/또는 공-유화제를 첨가하고 통상의 유화 장치, 예를 들어 고속 교반기 또는 초음파 발생기 등을 이용하여 상기 혼합물을 적당량의 멸균수에 분산시켜 제조할 수 있다.

[0066] 본 발명에 따른 조성물은 염증성 질환, 특히 안검염, 예를 들어 만성 안검염, 예를 들어 지루성 안검염 또는 알레르기성 안검염, 또는 스타피로코커스성 안검염의 치료에 유용하다.

[0067] 또 다른 측면에서 본 발명은 염증성 질환, 특히 안검염, 예를 들어 만성 안검염, 예를 들어 지루성 안검염 또는 알레르기성 안검염, 또는 스타피로코커스성 안검염의 치료에 사용하기 위한 상기 정의된 조성물을 제공한다.

[0068] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 조성물을 치료를 필요로 하는 환자의 피부에 국소 투여하는 것을 포함하여, 염증성 질환, 특히 안검염, 예를 들어 만성 안검염, 예를 들어 지루성 안검염 또는 알레르기성 안검염, 또는 스타피로코커스성 안검염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0069] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 환자의 눈, 예를 들어 안검의 피부 또는 눈의 안구 표면에 국소 투여하기 위한 약제의 제조에 있어서 상기 정의된 조성물의 용도를 제공한다.

[0070] 역시 도 다른 측면에서, 본 발명은 염증성 질환, 특히 안검염, 예를 들어 만성 안검염, 예를 들어 지루성 안검염 또는 알레르기성 안검염, 또는 스타피로코커스성 안검염 치료용 약제의 제조에 있어서 상기 정의된 조성물의 용도를 제공한다.

[0071] 본 발명에 따른 조성물의 유용성은 하기 시험 세트와 같은 표준 임상 시험에서 관찰할 수 있다.

[0072] 한 동물시험은 본 발명의 조성물 50 마이크로리터를 안검 또는 안구 표면에 단일 용량 점적 주사한 후 안구 내성을 적용 후 15 분, 그 후 1, 2 및 7 일간 나타내는 3 마리의 알비노 토끼에서의 변형된 드레이즈(Draize) 시험을 포함한다. 내성은 하기 파라미터를 고려한 육안 조사에 기초한다: 눈의 깜박거림 또는 일부/완전 감음으로 판단되는 불편함, 불편함의 지속, 탈색, 결막(안검 결막 및 안구 결막)의 홍조, 결막 부종, 각막 및 관련된 각막 부위의 탁도, 및 홍채에 대한 병리학적 영향.

[0073] 본 발명의 조성물은 효과적이고 잘 견뎌지며, 예를 들어 만성 안검염으로 고통받는 환자의 장기 치료를 가능하게 하는 것으로 밝혀졌다.

[0074] 투여되는 아스코마이신 및 조성물의 정확한 양은 몇몇 인자, 예를 들어 원하는 치료 지속 기간 및 아스코마이신의 방출속도에 의존하다. 만족스러운 결과가 대형 포유동물, 예를 들어 인간에서 치료하고자 하는 안검 또는 눈의 안구 표면에 0.01 내지 5중량% 농도의 아스코마이신을 1 일 1 회 또는 수 회 국소 적용함으로써 얻어진다.

[0075] 하기 실시예는 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0076] 실시예 1 내지 5(연고)

[0077]

제제	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
화합물 A[1)]	0.3-0.5	0.3-0.5	0.3-0.5	0.3-0.5	0.5
미글리올 812[1)]	50	50	50	50	50
페닐에틸알콜[1)]	0.5	0.5	-	-	-
염화벤즈알코늄[1)]	-	-	0.010	0.015	0.010
양모지[1)]	-	5	-	5	5
액체 파라핀[1)]	-	-	-	-	-
백색 페트로레이텀[1)]	100까지	100까지	100까지	100까지	100까지
보존효능시험 보존제 유 보존제 무	USP[3)] 실패	USP[3)] 실패	EurP"A"[4)] 실패	EurP"A"[4)] 실패	EurP"A"[4)] 실패
안구 내성	중	중	중	중	중

[0078] [1)] 중량% 양

[0079] [3)] 미국 약전에 따른 항미생물 효능 기준에 부합

[0080] [4)] 유럽 약전 5.1.3장에 따른 항미생물 효능 기준 "A"에 부합

[0081] 실시예 6 내지 9(연고)

[0082]

제제	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9
화합물 A[1)]	1.0	0.2	1.0	0.5-1.0
미글리올 812[1)]	10	20	-	50
이소프로필미리스테이트	-	-	3.1	-
페닐에틸알콜[1)]	0.5	-	0.5	0.5
염화벤즈알코늄[1)]	-	0.015	0.010	-
양모지[1)]	-	6	-	10
미세결정성 왁스	-	-	12.9	13
액체 파라핀[1)]	-	10	33.5	22
백색 페트로레이텀[1)]	100까지	100까지	100까지	100까지
보존효능시험 보존제 유 보존제 무	EurP"A"[4)] 실패	EurP"A"[4)] 실패	- -	- -
안구 내성	중	상	-	-

[0083] [1), 3), 4)] 실시예 1 내지 5 참조

[0084] 실시예 10(에멀젼-타입 조성물)

[0085]

조성물	0.3% 화합물 A 15.0% 중쇄 트리글리세라이드 2% 라우릴 매크로골글리세라이드 3% 페그옥솔 7 스테아레이트(테포스 63) 3% 글리세롤 모노스테아레이트 40-55(겔레올) 1.25% 프로필렌글리콜 0.5% 페닐에틸알콜 100%까지의 물
외관/방법	용액

[0086] 중량% 양

[0087] 화합물 A를 중쇄 트리글리세라이드를 포함하는 오일 상에 용해시킨다. 그 후 수성 상을 가하고 혼합물을 11000 rpm의 Ultra Turax 호모게나이저로 약 30 초간 균질화하고 최종적으로 약 15 분간 700 rpm에서 교반한다.

[0088]

조성물/실시예	11	12
성분(wt%)		
화합물 A	0.30	0.30
미글리올 812	50.00	50.00
백색 페트로레이텀	42.70	43.05
미세결정 왁스	6.00	6.00
염화벤즈알코늄	-	-
클로로부탄올	-	-
페닐에틸알콜	1.00	0.5
메틸파라벤	-	0.1
프로필파라벤	-	0.05
외관	백색 연고	백색 연고

[0089] 생성된 조성물은 동물 모델에서 입증된 바와 같이 중간 정도의 안구 내성을 나타내고, 안과 제제에 대하여 유럽 약전(Eur. Ph.) 기준 B로 정의된 요건을 충족시킨다. 에멀젼은 실온에서 적어도 10 개월간 안정하다(상분리가 일어나지 않음).