



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월10일

(11) 등록번호 10-1733723

(24) 등록일자 2017년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/22 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61L 12/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)

A61K 31/22 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7020110(분할)

(22) 출원일자(국제) 2008년07월28일

심사청구일자 2015년07월23일

(85) 번역문제출일자 2015년07월23일

(65) 공개번호 10-2015-0093244

(43) 공개일자 2015년08월17일

(62) 원출원 특허 10-2010-7003555

원출원일자(국제) 2008년07월28일

심사청구일자 2013년07월23일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/006193

(87) 국제공개번호 WO 2009/013019

국제공개일자 2009년01월29일

(30) 우선권주장

60/952,035 2007년07월26일 미국(US)

60/988,181 2007년11월15일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

JP2006521362 A

(73) 특허권자

아자드 파르마 아게

스위스 씨에이치-3125 토펜 반호프 쉬트라쎄 9

(72) 발명자

베로니안 미란

스위스 씨에이치-3125 토펜 런덴베그 14

(74) 대리인

리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 전기화학적으로 활성화된 차이염소산염 용액을 포함하는 약제학적 제제

(57) 요약

본 출원은 활성 성분 및 담체를 포함하고, 상기 담체는 전기화학적으로 활성화된(electrochemically activated) 염의 수용액을 포함하는 것인 약제학적 제제(pharmaceutical preparation)에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0048 (2013.01)

A61L 12/10 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

활성제 및 담체를 포함하는, 활성제 안정화용 조성물로서, 상기 담체는 1 내지 500 mg/l의 유리 염소 함량 및 +150 내지 +1350 mV의 산화환원전위를 갖는 전기화학적으로 활성화된(electrochemically activated) 염 수용액을 포함하고, 상기 전기화학적으로 활성화된 염 수용액은 알칼리금속 차아염소산염 용액이고, 상기 활성제는 상기 전기화학적으로 활성화된 염 수용액으로부터 분리된 상태에 존재하며, 상기 활성제는 티몰률이고 상기 조성물은 마이크로에멀션 제형인 것인 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 유리 염소 함량은 10 내지 400 mg/l인 것인 조성물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 산화환원전위는 +650 내지 +950 mV인 것인 조성물.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 전기화학적으로 활성화된 염 수용액은 차아염소산 나트륨(sodium hypochlorite) 용액인 것인 조성물.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 차아염소산염 용액은 2 내지 8의 pH를 갖는 것인 조성물.

청구항 6

청구항 1 또는 2에 있어서, 염소산염(chlorate)의 함량 및 아염소산염(chlorite)의 함량 중 하나 이상은 10 mg/l 미만인 것인 조성물.

청구항 7

청구항 1 또는 2에 있어서, 복수-사용 적용(multi-use application)을 위한 약제학적 제제의 제조를 위해 사용되는 것인 조성물.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 제제는 국소 투여 또는 전신 투여를 위한 것인 조성물.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 상기 제제는 안구(ocular) 투여, 비강 투여, 귀(otic) 투여, 국소 투여, 폐 투여, 점막 투여, 경구 투여, 또는 복막내 투여를 위한 것인 조성물.

청구항 10

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 활성제는 상기 전기화학적으로 활성화된 염 용액에 대한 장벽을 갖는, 고체 입자상(solid particulate phase), 액체 소수성 상, 또는 고체 상 또는 액체 상에 존재하는 것인 조성물.

청구항 11

청구항 1 또는 2에 있어서, 에멀션 또는 분산액인 것인 조성물.

청구항 12

청구항 1 또는 2에 있어서, 인간 의학에서 약제학적 제제의 제조를 위해 사용되는 것인 조성물.

청구항 13

청구항 1 또는 2에 있어서, 콘택트 렌즈 세정용 조성물의 제조를 위해 사용되는 것인 조성물.

청구항 14

청구항 1 또는 2에 있어서, 비강 적용, 안구 적용, 또는 귀 적용을 위한 체강(body cavity) 세정용 조성물의 제조를 위해 사용되는 것인 조성물.

청구항 15

안구 윤활제 및 담체를 포함하는, 건성안 증후군의 예방 또는 치료용 약제학적 제제로서, 상기 담체는 1 내지 500 mg/l의 유리 염소 함량 및 +150 mV의 산화환원전위를 갖는 전기화학적으로 활성화된 염 수용액을 포함하고, 상기 전기화학적으로 활성화된 염 수용액은 알칼리금속 차아염소산염 용액이고, 상기 안구 윤활제는 상기 전기화학적으로 활성화된 염 수용액으로부터 분리된 상태에 존재하고 상기 안구 윤활제는 히알루론산이며 상기 약제학적 제제는 마이크로에멀션 제형인 제제.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 제제는 수용액인 것인 제제.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

청구항 15 또는 16에 있어서, 추가적인 활성제 또는 보존제가 존재하지 않는 것인 제제.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 출원은 활성 성분 및 담체를 포함하고, 상기 담체는 전기화학적으로 활성화된(electrochemically activated) 염의 수용액을 포함하는 것인 약제학적 제제(pharmaceutical preparation)에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

Annolyte[®] 또는 Imecalyte[®]는 매우 효과적인 살균제인, 중성의 전기화학적으로 활성화된 염 용액이다. 이 활성화 용액은 염화나트륨 용액의 전기분해에 의해 수득될 수 있다. 상기 용액은 예를 들면, 작업대(working plate), 테이블, 바닥 등의 표면 살균과 같은 응용에서 저온 멸균(cold sterilizing procedure)을 위해, 농업 분야에서 미생물의 제거를 위해, 수영장에서 세척 및 세탁, 및 무좀 예방에서도 이용될 수 있다. 중성의 전기화학적으로 활성화된 염 용액을 제조하기 위한 장치가 참조에 의해 본 명세서에 포함된, EP-A-1 728 768에 개시된다. 그러나, 본 출원인은 약제학적 조성물에서 유용한 담체인 이 용액에 관해서는 들은 바 없었다.

[0003]

WO 2004/031077은 염 수용액의 전기분해 처리에 의해 살균(biocidal) 용액을 제조하는 장치를 개시한다. 상기 문헌의 내용은 이에 의해 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0004]

WO 2005/065388은 산화환원 전위 수용액(oxidative reduction potential water) 및 살균제로서의 그의 용도 또는 상처 치료를 위한 그의 용도를 개시한다. 상기 문헌의 내용은 이에 의해 참조로 본 명세서에 포함된다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

[0005]

본 발명의 대상은 전기화학적으로 활성화된 염 수용액, 특히, 차아염소산염(hypochlorite) 염 용액의 약제학적

제제의 담체로서의 용도이다. 본 발명의 약제학적 제제는 바람직하게는 두 개 이상의 상(phase)을 포함하고, 제1 상은 활성 성분을 포함하고, 제2 상은 담체를 포함한다.

과제의 해결 수단

- [0006] 제1 양태에서, 본 발명은 활성 성분 및 담체를 포함하고, 상기 담체는 1 내지 500 mg/1의 유리 염소 함량 및 +150 내지 +1350 mV의 양의 산화환원전위(redox potential)를 갖는 전기화학적으로 활성화된 염 수용액을 포함하는 것인 약제학적 제제에 관한 것이다. 상기 활성 성분은 바람직하게는 상기 담체와 물리적으로 분리되며, 예를 들면, 상기 활성 성분은 상기 전기화학적으로 활성화된 염 용액으로부터 분리된 상태에 존재한다. 그러나, 상기 활성 성분이 상기 전기화학적으로 활성화된 염의 존재 하에 충분히 안정하다면, 상기 약제학적 제제는 또한 단일 상, 예를 들면, 수성 용액으로 구성될 수 있다.
- [0007] 또 다른 양태에서, 본 발명은 1 내지 500 mg/1의 유리 염소 함량 및 +150 내지 +1350 mV의 양의 산화환원전위를 갖는 전기화학적으로 활성화된 염의 수용액의, 약제학적 제제의 제조를 위한 담체로서의 용도에 관한 것이다.
- [0008] 상기 전기화학적으로 활성화된 수용액은 상기 제제의 안정성에 유해하게 영향을 미치지 않으면서, 충분한 활성, 예를 들면, 살균 또는 항미생물(anti-microbial) 활성을 제공하는, 유리 염소의 함량(참조에 의해 본 명세서에 포함된 미국특허 제4,278,507호에 따른 전류측정법(amperometric measurement)(DPD)에 따라 결정됨)을 갖는다. 유리 염소의 함량은 농축된 전기화학적으로 활성화된 염 용액을 예를 들면, 1 (부피)부(parts)의 염 용액 대 1 (부피)부 내지 250 (부피)부의 물, 완충액 또는 염수와 같은 생리학적으로 허용가능한 담체의 비로 희석하는 것에 의해 조정될 수 있다. 바람직하게는, 유리 염소의 함량은 1 내지 500 mg/1, 특별하게 10 내지 400 mg/1이고, 보다 특별하게 100 내지 350 mg/1이다.
- [0009] 전기화학적으로 활성화된 염 용액의 산화환원전위는 +150 mV 이상, 바람직하게는 +200 mV 이상, 보다 바람직하게는 +300 mV 이상, 훨씬 더 바람직하게는 +400 mV 이상, 훨씬 더 바람직하게는 +500 mV 이상 내지 +1330 mV 이하, 바람직하게는 +1200 mV 이하이다. 일부 구체예에서, 산화환원전위는 +650 내지 +950 mV이고, 특히 +700 내지 +900 mV이다. 전기화학적으로 활성화된 염 용액은 바람직하게는 알칼리 금속 차아염소산염 용액, 예를 들면, 차아염소산 리튬, 나트륨, 또는 칼륨 용액이다. 보다 바람직하게는, 상기 용액은 차아염소산 나트륨 용액이다.
- [0010] 상기 전기화학적으로 활성화된 염 용액은 통상적으로 2 내지 8의 pH를 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 pH는 2 내지 5, 예를 들면, 2 내지 4, 2 내지 3, 또는 2 내지 2.8이다. 다른 구체예에서, 상기 pH는 5 내지 8, 특히, 5.9 내지 7.6, 보다 특별하게 6.7 내지 7.4일 수 있다.
- [0011] 염소산염(chlorate)의 함량 및/또는 아염소산염(chlorite)의 함량은 바람직하게는 독성 수준 미만, 예를 들면, 10 mg/1 미만이다. 또한, 상기 용액은 OH 라디칼과 같은 라디칼 및 오존의 검출가능한 양을 포함하지 않는다. 또한, 상기 용액은 바람직하게는 중금속 이온, 예를 들면, Mo 이온을 포함하지 않는다.
- [0012] 활성 성분은 인간 의학 또는 수의학에서의 이용을 위해 적합한 약제일 수 있고, 예를 들면, 친수성 활성 성분 또는 친지성 작용제로부터 선택된다. 일부 구체예에서, 상기 활성 성분은 친지성 성분 또는 양친매성(amphiphilic) 성분, 즉, 0.5 이상의 부탄올-물 분배 계수(butanol-water distribution coefficient), 바람직하게는 1 이상의 부탄올-물 분배 계수를 갖는 성분들로부터 선택된다. 다른 구체예에서, 상기 활성 성분은 폴리사카라이드와 같은 친수성 성분이다. 예를 들면, 활성제는 녹내장 치료용 작용제, 예를 들면, 라타노프로스트와 같은 프로스타글란дин, 티몰롤과 같은 베타-차단제, 도르졸라미드와 같은, 상승된 안압을 저하시키는 작용제, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로오스) 및 히알루론산과 같은 건성안 증후군 치료를 위한 작용제(안구 윤활제), 및 기타 약제학적 활성제로부터 선택될 수 있다.
- [0013] 본 발명의 약제학적 제제는 미생물에 의한 분해에 대해 안정화된다. 따라서, 상기 제제는 복수-사용 적용(multi-use applicaiton)에 적합하다. 상기 복수-사용 적용을 위한 제제는 통상적인 보존제도 포함하지 않을 수 있다.
- [0014] 상기 제제는 실온에 보관되는 경우에도 바람직하게는 6개월 이상, 보다 바람직하게는 12개월 이상 미생물에 의한 분해에 대한 안정성을 갖는다. 바람직하게는, 상기 전기화학적으로 활성화된 염 용액의 항미생물 활성(anti-microbial activity)은 Schleupen, GWF, 1996에 기재된 방법에 따라 농도(c)와 작용 시간(t)의 곱인 c x t를 측정하는 것에 의해 결정될 수 있다. 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 또는 레지오넬라 뉴모

필라(*Legionella pneumophila*)와 같은 미생물에 대해 10^6 의 감소율(reduction rate)을 수득하기 위해 $c \times t$ 의 값은 바람직하게는 $1 \text{ mg/l} \times \text{min}$ 이하, 보다 바람직하게는 $0.5 \text{ mg/l} \times \text{min}$ 이하이다.

[0015] 본 발명의 제제는 임의의 종류의 투여, 예를 들면, 국소 투여, 또는 전신 투여를 위한 것일 수 있다. 예를 들면, 상기 제제는 안구(ocular) 투여, 비강 투여, 귀 투여, 국소 투여, 폐 투여, 점막 투여, 경구 투여, 또는 복막내 투여, 예를 들면, 주사에 의한 투여를 위한 것일 수 있다. 바람직한 제제는 안구 투여, 예를 들면, 녹내장 또는 건성안 증후군의 치료를 위한 것일 수 있다.

[0016] 본 발명의 하나의 바람직한 구체예에서, 상기 약제학적 제제는 활성 성분 및 전기화학적으로 활성화된 염을 모두 포함하는 단일 상을 포함한다. 이 구체예에서, 상기 활성 성분은 상기 화학적으로 활성화된 염의 존재 하에 분해에 대해 충분히 안정적이다. 활성 성분의 적절한 예는 폴리사카라이드 및 폴리비닐피롤리돈 중합체로부터 선택된 중합체이다. 폴리사카라이드는 예를 들면, 셀룰로오스 또는 셀룰로오스 유도체 또는 헤파린, 헤파란 술 페이트 및 히알루론산과 같은 글루코사미노 글리칸으로부터 선택될 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 제제는 안구 윤활제 및 담체를 포함할 수 있고, 상기 담체는 전술된 바와 같은 유리 염소 함량, 즉, 1 내지 500 mg/l 및 전술된 바와 같은 산화환원전위, 즉, $+150$ 내지 $+1350 \text{ mV}$ 를 갖는 전기화학적으로 활성화된 염 수용액을 포함한다. 상기 안구 윤활제는 중합체, 예를 들면, 폴리사카라이드, 폴리비닐-피롤리돈, 예를 들면, 셀룰로오스 또는 히드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체, 또는 히알루론산과 같은 글루코사민 글리칸일 수 있다. 상기 약제학적 제제는 바람직하게는 균질적인 수용액이다. 이 구체예에서, 상기 제제에 추가적인 활성제 및/또는 보존제가 존재하지 않는 것이 바람직하다. 상기 구체예에 따른 제제는 건성안 증후군을 치료 및/또는 예방하기 위해 이용될 수 있다.

[0017] 또 다른 구체예에서, 상기 제제는 바람직하게는 두 개 이상의 별개의 상을 형성하고, 상기 활성제는 제1 상에 존재하며 상기 전기화학적으로 활성화된 염 용액은 상기 제1상과 분리된 제2 상에 존재한다. 상기 제1 상은 고체 입자상, 액체 소수성 상, 또는 상기 담체를 포함하는 수성상인 제2 상에 대한 장벽을 갖는 고체상 또는 액체 상일 수 있다. 따라서, 상기 제제는 상기 활성제가 선택적으로, 담체, 예를 들면, 친지성 담체 및/또는 수성 담체 중의 계면활성제의 존재 하에 유화되거나(emulgat) 또는 분산된 것인 에멀션, 예를 들면, 마이크로에멀션, 또는 리포좀 제제, 또는 마이크로캡슐 제제, 또는 분산액일 수 있다. 상기 활성제는 그에 의해 상기 전기화학적으로 활성화된 염 용액으로부터 물리적으로 분리될 수 있다.

[0018] 특히 바람직한 것은, 참조에 의해 본 명세서에 포함된, EP 07 008 347.1에 기재된 마이크로에멀션이다.

[0019] 상기 활성제 및 상기 전기화학적으로 활성화된 염 용액 외에, 상기 제제는 기타 공지된 성분들, 예를 들면, 완충액, 아쥬반트(adjuvant), 보조제(auxiliary agent), 충진제, 희석제 등을 포함할 수 있다.

[0020] 본 발명의 제제는 인간 의학 또는 수의학에서 이용될 수 있다.

[0021] 본 발명의 또 다른 양태는 전술된 바와 같은 전기화학적으로 활성화된 염 용액의 콘택트 렌즈, 예를 들면, 유리 또는 플라스틱 콘택트 렌즈의 세정을 위한 용도이다. 이 구체예에서, 상기 용액은 활성제를 포함하지 않을 수 있거나, 또는 활성제, 예를 들면, 전술된 바와 같은 중합체를 포함할 수 있다.

[0022] 본 발명의 또 다른 양태는 전술된 바와 같은 전기화학적으로 활성화된 염 용액의 체강(body cavity)의 세정을 위한, 예를 들면, 비강 적용, 안구 적용 또는 귀 적용을 위한 용액으로서의 용도이다. 이 구체예에서, 상기 용액은 활성제를 포함하지 않을 수 있거나, 또는 활성제, 예를 들면, 전술된 바와 같은 중합체를 포함할 수 있다.

[0023] 또한, 본 발명은 하기의 실시예에 의해 보다 상세하게 설명될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 실시예 1

[0025] 전기화학적으로 활성화된 염 용액을 담체로 갖는 마이크로에멀션의 제조 및 특성규명

[0026] 1.1 테스트된 제제의 조성

[0027] 0.0050% 라타로프로스트를 활성 성분으로 포함하는 하기의 마이크로에멀션을 제조하였다. 모든 비율은 중량 퍼센트를 의미한다.

표 1

		ME1	ME2	ME3	ME4
[0028]	라타노프로스트 [%]	0.0050	0.0050	0.0050	0.0050
	에틸 올리에이트 [%]	4.38	4.38	4.01	3.02
	트원 80 [%]	4.52	4.53	4.01	3.02
	트원 20 [%]	2.21	2.21	2.01	1.46

[0029]	물 [%]	75.90	85.55	66.96	50.01
	소디움 히알루로네이트[%]	0.025	0.025	0.020	0.020
	소디움 시트레이트[%]	0.90	0.89	0.76	0.58
	소르비톨[%]	1.92	1.82	1.61	1.18
	칼슘 시트레이트[%]	0.010	0.010	0.0041	0.0032
	IMECALYTE® [%]	10.11	0.56	20.61	40.7
	산화환원전위 [mV]	244	188	325	398

[0030] 1.2 IMECALYTE® 마이크로에멀션 중 라타노프로스트의 안정성

[0031] 전기화학적으로 활성화된 염 용액(IMECALYTE®)을 담체로 포함하는 마이크로에멀션 중 라타노프로스트의 안정성을 HPLC에 의해 결정하였다. 비교로서, IMECALYTE® 용액 중의 라타노프로스트의 안정성을 테스트하였다.

[0032] 표시된 시간 동안 실온에서의 보관 후 라타노프로스트의 양($\mu\text{g}/\text{ml}$)은 하기와 같았다:

표 2

실온	ME1 10% IMECALYTE®	ME2 0.5% IMECALYTE®	순수 용액 0.5% IMECALYTE®	순수 용액 10% IMECALYTE®
t=0	60.3	60.2	58.8	58.8
t=5 분				2.1
t= 30 분				n.d.
t= 2 주	60.2	60.3	48.2	-
t= 4 주	60.4	60.3	35.4	-
t=12 주	59.6	60.2	17.4	-

[0034] 상기 결과는 라타노프로스트가 마이크로에멀션 제제 ME1 및 ME2 중의 IMECALYTE®에 의해 유도된 분해로부터 보호된다는 것을 보여준다. 이와 대조적으로, 라타노프로스트는 IMECALYTE® 용액에서 불안정하다. 0.5% IMECALYTE® 용액에서, 2주 후에 상당한 분해가 검출되었다. 10% IMECALYTE® 용액에서, 라타노프로스트는 수분 내에 완전히 분해되었다.

[0035] 1.3 항미생물 활성

[0036] 라타노프로스트를 함유한 마이크로에멀션 ME1 내지 ME4의 스패필로콕코스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*) 및 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)에 대한 항미생물 성장 활성을 테스트하였다. 스패필로콕코스 아우레우스의 개시 농도는 ME1 및 ME2에 대해 $2.82 \times 10^5/\text{ml}$ 이고 ME3 및 ME4에 대해 $1.7 \times 10^6/\text{ml}$ 였다. 슈

도모나스 에어루기노사의 개시 농도는 ME1 및 ME2에 대해 $2.15 \times 10^6 / \text{ml}$ 이고 ME3 및 ME4에 대해 $3.18 \times 10^6 / \text{ml}$ 였다.

[0037] 14일 후에, ME1, ME3 및 ME4에서 생존한 스태필로콕코스 아우레우스 및 슈도모나스 에어루기노사를 검출할 수 없었다(농도 $<10/\text{ml}$). ME2에서, 28일 후에, 스태필로콕코스 아우레우스를 검출할 수 없었다. 그러나, 슈도모나스 에어루기노사의 성장은 ME1에서 유의성있게 저해되지 않았다.

[0038] *실시예 1의 결과는 라타노프로스트와 같은 활성 성분이 IMECALYTE®-기반 마이크로에멀션에서 분해로부터 보호 된다는 것을 보여준다. 또한, 이 마이크로에멀션은 상당한 항균성(antibacterial property)을 보인다.

[0039] 실시예 2

[0040] IMECALYTE®-기반 히알루론산 제제의 제조 및 특성 규명

[0041] 하기의 히알루론산 제제를 제조하였다. 모든 비율은 중량 퍼센트이다.

표 3

	HS1	HS2
소디움 히알루로네이트[%]	0.30	0.30
소디움 시트레이트[%]	0.85	0.96
소르비톨[%]	1.78	1.99

[0042]

주사용수[%]	86.90	96.25
IMECALYTE® [%]	10.17	0.50
산화환원전위[mV]	367	181

[0043]

[0044] IMECALYTE®이 액적 예로게이션(drop erosion)과 같은 제제 특성에 대해 관련 효과를 갖는지 여부를 테스트하였다. 기준 종이 표면(reference paper surface) 상의 예로게이션된 액적(erogated drop)의 접촉각을 제제 HS1 및 HS2의 제조 직후 및 실온에서 3개월 보관 후에 측정하였다. 비교로서, HS2에 상응하는 히알루론산 제제(그러나, IMECALYTE® 불포함)를 이용하였다.

[0045]

하기의 결과를 수득하였다:

표 4

	t=0 접촉각	t=3 개월 접촉각
IMECALYTE® 불포함 HS2	120.7° +/- 6.3	121.5° +/- 4.8
HS2	118.8° +/- 3.3	119.6° +/- 5.2
HS1	116..9° +/- 5.6	118.4° +/- 5.6

[0046]

[0047] 또한, 제제의 제조 직후(t=0) 및 실온에서의 3개월 보관 후(t= 3 개월), 상이한 히알루론산의 예로게이션된 액적의 퍼짐(spreadng)을 측정하였다.

표 5

	DROP 직경 2R mm		
	t=5 초	t=30 초	t=300 초
<i>t=0</i>			
HS2 no IMECAL.	1.8	1.7	2.0
HS2	1.4	1.5	1.5
HS1	1.5	1.4	1.4
<i>RT</i> 에서 <i>t=3 개월</i>			
HS2 no IMECAL.	1.9	2.0	1.9
HS2	1.5	1.4	1.5
HS1	1.6	1.5	1.5

[0048]

[0049] 전술된 결과는 IMECALYTE®가 히알루론산 제제의 액적 에로게이션(drop erosion) 특성에 대해 관련된 효과를 갖지 않는다는 것을 보여준다. IMECALYTE®-기반 용액의 에로게이션(erogation) 및 액적 형성 품질은 매우 우수했다.

[0050]

또한, IMECALYTE®-기반 히알루론산 제제 HS1 및 HS2의 항미생물 활성을 결정하였다. 테스트 개체로서, 스태필로콕코스 아우레우스(개시 농도 $7.27 \times 10^5 / \text{ml}$) 및 슈도모나스 에어루기노사(개시 농도 $1.29 \times 10^6 / \text{ml}$)를 이용하였다. HS1 용액의 경우, 생존력 있는 슈도모나스 에어루기노사의 농도는 6시간 후에 $10^2 / \text{ml}$ 미만이었다. 스태필로콕코스 아우레우스의 경우, 14일 후에 살아있는 미생물을 측정할 수 없었다. 제제 HS2의 경우, 7일 후에 살아있는 슈도모나스 에어루기노사 개체를 검출할 수 없었다. 살아있는 스태필로콕코스 아우레우스 개체는 14일 후에 검출할 수 없었다.

[0051]

[0051] 전술된 결과는 IMECALYTE®-기반 히알루론산 제제가 안정하고 항미생물 활성을 갖는다는 것을 보여준다.