





프로스타글란딘 활성화제, 특히 13,14-디하이드로-15-케토 프로스타글란딘 대사산물이 안내압을 감소시키는데 유리하기는 하지만, 이들 약제의 효능을 향상시킬 필요가 있다. 또한, 우수한 효능 및 우수한 안 내성(ocular tolerance)을 유지하면서, 계면활성제를 포함하는 안과용 프로스타글란딘 조성물의 방부 효과를 향상시킬 필요가 있다. 또한, 안과용 프로스타글란딘 조성물의 보존기간을 향상시키는 것이 바람직하다. 또한, 제조상의 어려움을 감소시키는 것은 언제나 바람직하다. 추가로, 최소한으로 간단하게 제조가능하고, 효능, 방부 효과, 안 내성 및 긴 보존기간의 균형을 이루고 있는 프로스타글란딘-함유 안과용 조성물이 요구된다.

발명의 요지

본 발명의 목적은 프로스타글란딘-함유 안과용 조성물의 효능을 향상시키는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 프로스타글란딘-함유 안과용 조성물의 방부 효과를 향상시키는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 프로스타글란딘-함유 안과용 조성물의 보존기간을 향상시키는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 프로스타글란딘-함유 안과용 조성물의 제조상의 복잡성을 감소시키는 것이다.

본 발명의 추가의 목적은 효능, 방부 효과, 안 내성 및 보존기간 간에 바람직한 균형을 이루는 프로스타글란딘-함유 안과용 조성물을 제조하는 것이다.

본 발명의 이러한 목적과 장점 및 다른 목적과 장점들은 본 발명의 프로스타글란딘-함유 안과용 조성물의 다양한 양태, 이의 사용방법 및 제조방법에 의해 성취된다. 본 발명의 한가지 양태는 프로스타글란딘, 비이온성 계면활성제(예를 들면, 크레모포어) 및 방부제(예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드)를 포함하는 안과용 조성물이다. 다른 양태는 프로스타글란딘, 계면활성제, 비이온성 삼투 조절제(예를 들면, 만니톨) 및 방부제를 포함하는 안과용 조성물이다. 또 다른 양태는 프로스타글란딘, 계면활성제, 강력 방부제(예를 들면, BAK) 및 방부 증강제(예를 들면, EDTA)를 포함하는 안과용 조성물이다. 본 발명의 또 다른 양태는 완충제를 첨가하여 제품 보존기간을 향상시키고 제조상의 복잡성을 감소시키는 것에 관한 것이다.

바람직한 양태에 대한 설명

본 발명의 다양한 양태들은 그중에서도 안내압을 감소시키는데 유용한 프로스타글란딘 조성물에 대하여 여러가지 개선점을 제공해 준다. 당해 조성물은 녹내장과 관련성이 있는 안내압 항진을 치료하는데 특히 유용하다. 따라서, 조성물의 모든 성분들은, 사용 농도 및 사용되는 조건하에서 안과적으로 허용가능한 것이 바람직하다. 본원에서 사용되는 "안과적으로 허용가능한" 성분은 일정 농도 및 일정 사용 기간에 걸쳐 인지가 가능한 안구 손상 또는 안구 불편을 유발시키지 않는 성분들의 미한다.

I. 본 발명의 예시적 양태

본 발명은 몇가지 양태를 포함하는데, 본 발명에 대한 이해도를 높이기 위해 이중의 일부가 후술되어 있다. 본 발명의 양태 중의 하나는 안내압, 특히 녹내장과 관련된 안내압을 감소시키는데 유용한 안과용 조성물이다. 안과용 조성물은 프로스타글란딘, 이의 대사산물, 염, 유도체 또는 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것으로서 증가된 안내압을 치료하는데 효과적인 프로스타글란딘 활성화제를 다량으로 포함한다. 또다른 양태는 상기한 안과용 조성물을 국소적으로 적용함으로써 안내압을 감소시키고 녹내장을 치료하는 방법이다. 그러나, 당해 기술분야의 통상의 숙련가들은 본 발명의 취지 및 범위를 벗어나지 않으면서 당해 양태의 요소 중의 일부를 변화시킬 수 있다.

본 발명의 한가지 양태는 강력 방부제의 농도를 감소시킴으로써 안구 자극이 덜 발생하는 조성물이다. 놀랍게도, 특정한 비이온성 삼투 조절제를 사용할 경우 프로스타글란딘 활성화제를 함유하는 조성물에서 강력 방부제의 방부 효과가 증진되는 것으로 밝혀졌다. 이로 인해, 조성물 중의 강력 방부제의 농도를 감소시킬 수 있다. 또한, 킬레이트화제를 부가할 경우에는 방부 효능을 보다 증진시키고 강력 방부제의 필요 농도를 낮출 수 있다. 따라서, 본 발명의 한가지 양태는 프로스타글란딘 활성화제(예를 들면, 이소프로필 우노프로스톤)(1), 강력 방부제(예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드)(2) 및 비이온성 삼투 증강제(예를 들면, 만니톨과 같은 단순당)(3)를 포함하는 것으로서 강력 방부제만을 포함하는 조성물에 비해 방부 효능을 높이는데 효과적인 조성물이다.

특히, 슈도모나스 에리지노사(Pseudomonas Aeriginosa)를 완전히 사멸시키는 것이 바람직하다. 벤즈알코늄 클로라이드(BAK)가 거의 모든 슈도모나스를 사멸시키기는 하지만, 일부 슈도모나스는 BAK에 내성이 있다. 시간 경과에 따라, BAK-내성 슈도모나스는 허용불가능한 농도로 증식될 수 있다. 따라서, BAK-내성 슈도모나스를 사멸시키기 위해 방부 효능 증강제를 포함시키는 것이 바람직하다.

방부 효능 증강제 또는 제2 방부제는 BAK와는 상이한 메커니즘을 통해 작용하는 내성이 탁월한 성분인 것이 바람직하다. 강력 방부제(예를 들면, BAK)는 생물학적 하중을 조절할 것이다. 내성이 탁월한 제2 방부제 또는 증강제를 사용하면, 비정상적으로 높은 농도의 BAK를 사용하는 경우와 비교하여 미생물 오염을 완전히 퇴치할 수 있고 안과 자극을 최소화시킬 수 있다. 이는 강력 방부제와는 작용 메커니즘이 다른, 내성이 탁월한 첨가제를 선택함으로써 성취된다.

바람직한 방부 효능 증강제 그룹으로는 칼슘 킬레이트화제와 같은 킬레이트화제가 있다. 바람직한 칼슘 킬레이트화제는 에틸렌 디아민 테트라아세트산(EDTA)이다. EDTA는 안과적 적합성 또는 프로스타글란딘 효능을 실질적으로 변화시키지 않으면서 BAK-내성 슈도모나스를 사멸하는데 도움을 주는 것으로 알려져 왔다. 또한, EDTA는 동시에 완충제로서 작용하는 잇점을 제공해준다.

따라서, 바람직한 양태에서, 조성물은 프로스타글란딘 활성제(1), 강력 방부제(2), 비이온성 삼투 증강제(3) 및 킬레이트화제(예를 들면, 에데이트 나트륨)(4)를 포함한다. 이들 조성물은, 강력 방부제만을 함유하는 조성물에 비해 방부 효능이 향상된다는 점에서 특히 유리하다. 이로 인해, 강력 방부제의 필요 농도를 감소시키고 이에 따라 안과 자극을 줄일 수 있다.

본 발명의 또다른 양태는 유리하게는 계면활성제의 총 농도를 감소시킨, 프로스타글란딘 활성제를 함유하는 조성물이다. 일반적으로, 첨가제와 관련되어 일어날 수 있는 안구 자극을 최소화시키기 위해서는 안과용 제형에 부가되는 첨가제의 농도를 최소화시키는 것이 바람직하다. 그러나, 프로스타글란딘 활성제를 용해시키기 위해서는 통상적으로 계면활성제가 필요하다. 놀랍게도, 단일 계면활성제에 반하는, 2가지 이상의 비이온성 계면활성제의 혼합물이 프로스타글란딘 활성제의 용해도를 일정 수준으로 성취하기 위해 요구되는 계면활성제의 총 농도를 낮출 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 이러한 양태는 프로스타글란딘 활성제(1), 제1 비이온성 계면활성제(예를 들면, 폴리소르베이트 80)(2), 제2 비이온성 계면활성제(예를 들면, Brij 계면활성제)(3) 및 안과적으로 허용되는 담체(4)를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 이들 양태는 안구 자극을 감소시키고 원료(계면활성제) 필요량을 감소시키는 잇점을 제공해준다.

본 발명의 또다른 양태는 프로스타글란딘 활성제의 난용성에 관한 것이다. 활성제를 용해시키기 위해, 비이온성 계면활성제, 바람직하게는 폴리소르베이트 80을 제형에 부가한다. 따라서, 프로스타글란딘의 농도를 본원에 기술된 바람직한 범위로 증가시키기 위해서는, 용액 중의 프로스타글란딘을 유지시키기 위해 계면활성제의 농도를 상응하게 증가시켜야 한다. 그러나, 폴리소르베이트 80 계면활성제는 통상적으로 사용되는 안과용 방부제인 벤즈알코늄 클로라이드(BAK)을 불활성화시킨다. 따라서, 계면활성제를 증가시킬 경우 방부 효능이 감소된다. 요약하면, 활성제 농도를 증가시킴으로써 성취되는 치료 효능의 증가를 위해서는 폴리소르베이트 80의 농도를 증가시킬 필요가 있기 때문에 방부 효능이 감소될 수 있다. 따라서, 상기 제형에서 방부 효과 및 효능을 둘다 향상시키는 것은 어렵다.

그러나, 놀랍게도, 비이온성 삼투 조절제를 사용할 경우에는 계면활성제의 존재하에서도 방부 작용을 적절하게 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 앞서 언급한 방부제의 불활성화 문제를 최소화시키기 위해, 조성물이 프로스타글란딘 활성제(1), 강력 방부제(예를 들면, BAK)(2), 프로스타글란딘 활성제의 용해도는 증가시키고 강력 방부제의 방부 효능은 감소시키는 비이온성 계면활성제(예를 들면, 폴리소르베이트 80)(3), 강력 방부제의 효능을 증가시키는 방부 증강제(예를 들면, 만니톨 또는 EDTA)(4) 및 안과적으로 허용되는 담체(5)를 포함하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 제형 중의 활성제, 계면활성제, 비이온성 삼투 조절제 및 방부제의 농도를 최적화시킴으로써, 본 발명의 제형은 용액 형태를 유지하면서 효능 및 방부 효과가 동시에 향상될 수 있다.

이와는 달리, 몇가지 선행 기술의 프로스타글란딘 제형은 염화나트륨과 같은 염을 사용하여 삼투성을 안과적으로 허용되는 수준(예를 들면, 약 0.8 내지 약 1.0mg/ml NaCl 당량)으로 조절하였다. 그러나, 이온성 삼투 조절제는 프로스타글란딘-관련 활성제의 용해도를 감소시킨다. 따라서, 본 발명에서 비이온성 삼투 조절제(예를 들면, 만니톨)의 사용으로 인한 또다른 잇점은 활성제의 염 용해도가 증가된다는 것이다.

본 발명의 여전히 또다른 양태는 제조 효능의 향상, 보존기간의 향상 및 환자의 편안함 증진을 제공해주는 완충된 프로스타글란딘 조성물이다. 안구에 직접 주입하도록 고안된 점적제의 경우, 환자의 편안함을 위해서는 pH가 거의 중성인 것이 바람직하다. 또한, 소비 분배 용기(consumer dispensing container) 중에 용액이 소량으로 존재하기 때문에 제조 동안

pH를 조절하기가 어렵다. 또한, 시간 경과에 따른 활성 프로스타글란딘의 분해로 인해 제형의 산도가 증가하고, 이렇게 증가된 산도로 인해 프로스타글란딘의 분해 속도가 증가된다. 따라서, 본 발명의 양태는 제조시점에서 약 1년, 바람직하게는 약 2년의 보존기간으로 연장된 시간에 걸쳐 pH를 약 4.5 내지 약 8.0(바람직하게는 약 5 내지 7.5, 보다 바람직하게는 약 6 내지 7.5)으로 유지하는데 충분하도록 완충시킨 프로스타글란딘 조성물이다. 안과적으로 허용되는 바람직한 완충제에는 EDTA, 붕산염, 시트르산염, 락트산염 및 인산염이 포함된다.

본원에 기술된 몇가지 바람직한 본 발명의 양태에 따르면, 바람직한 조성물은 pH가 약 4.5 내지 약 8.0으로 유지되는 것으로서,

- (a) 이소프로필 우노프로스톤 약 0.06 내지 약 0.24중량%,
- (b) 크레모포어 RH, Brij 97, Brij 98, 크레모포어 EL, 폴리소르베이트 80 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 2가지의 비이온성 계면활성제 약 0.3 내지 약 2중량%,
- (c) 벤즈알코늄 클로라이드 약 0.01 내지 약 0.20중량%,
- (d) EDTA 약 0.01 내지 약 0.1중량%,
- (e) 만니톨 약 0.10 내지 약 10.0중량%,
- (f) 안과적으로 허용되는 완충제 약 0.01 내지 약 0.05몰 및
- (g) 안과적으로 허용되는 담체를 포함한다.

## II. 조성물의 성분

### A. 활성제

본 발명에서 유용한 활성제는 프로스타글란딘, 이의 대사산물, 유도체, 염, 프로드럭 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있으며, 본원에서 "프로스타글란딘 활성제" 또는 단순히 "활성제"로서 언급된다. 따라서, 활성제는 특정 형태의 활성 물질로 제한되는 것은 아니며, 즉 유리 산 또는 염 형태이다. 더욱이, 프로스타글란딘 활성제는 안내압(IOP)을 감소시킬 필요가 있는 환자의 안구 환경에 적용할 경우 안내압을 감소시킨다는 점에서 활성이다.

본원에서 사용되는 프로스타글란딘은 프로스탄산 골격을 포함하며 다양한 생리학적 활성을 나타내는 지방산 그룹을 나타낸다. 프로스타글란딘은 사람 및 동물의 조직 또는 기관에서 발견되며, 합성하여 제조할 수도 있다. 바람직한 프로스타글란딘은 치료학적 안과 용도, 특히 안내압을 감소시키는데 유용하다.

안내압을 감소시키는데 유용한 것으로 밝혀진 프로스타글란딘 그룹이 미국 특허 제4,599,353호, 제5,296,504호, 제5,422,368호 및 제5,578,618호에 기술되어 있다. 이들 특허들은 안내압을 감소시키는데 유용한 프로스타글란딘 활성제에 대한 교시 및 예시를 위해 본원에 참고로 인용되어 있다.

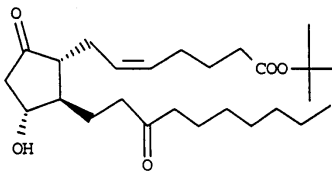
특히 바람직한 활성제 그룹은 특정의 프로스타글란딘 대사산물이다. 안과 용도에서 유용한, 바람직한 프로스타글란딘 대사산물이 미국 특허 제5,106,869호, 제5,221,763호, 제5,208,256호, 제5,001,153호, 제5,151,444호, 제5,166,178호 및 제5,212,200호에 보다 상세하게 기술되어 있으며, 이들 특허는 본원에 참고로 인용되어 있다.

본 발명의 프로스타글란딘은 프로스타글란딘 염이거나, 에스테르화된 카복실 그룹을 포함하는 프로스타글란딘일 수 있다. 적합한 프로스타글란딘 염은 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨 또는 칼륨)의 염, 알칼리 토금속(예를 들면, 칼슘 또는 마그네슘)의 염, 암모니아, 메틸아민, 디메틸아민, 사이클로펜틸아민, 벤질아민, 피페리딘, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 모노 메틸모노에탄올아민, 트로메타민, 리신 및 테트라알킬암모니아의 염 등 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 국한되지 않는 안과적으로 허용되는 염이다. 적합한 프로스타글란딘 에스테르는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, t-부틸, 2-에틸헥실, 불포화 결합을 함유할 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 알킬 에스테르를 포함하지만 이에 국한되지 않는 안과적으로 허용되는 에스테르이다. 적합한 에스테르에는 사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 그룹과 같은 지환족 그룹을 갖는 에스테르, 벤질 또는 페닐 그룹과 같은 방향족 그룹을 함유하는 에스테르(여기서, 방향족 그룹은 하나 이상의 치환체

를 함유할 수 있다), 하이드록시에틸, 하이드록시이소프로필, 폴리하이드록시이소프로필, 메톡시에틸, 에톡시에틸 또는 메톡시이소프로필 그룹을 함유하는 하이드록시알킬 또는 알콕시알킬 에스테르, 알킬실릴 에스테르(예를 들면, 트리메틸실릴 또는 트리에틸실릴 에스테르) 및 테트라하이드로피라닐 에스테르가 포함된다.

바람직한 프로스타글란딘 그룹에는 13,14 위치의 탄소원자는 포화되고 15 위치의 탄소원자는 카보닐 그룹을 형성하는 프로스타글란딘으로 본원에서 사용되는 13,14-디하이드로-15-케토-PG가 포함된다. 이들은 사람 및 동물의 대사산물에서 발견된다. 바람직한 13,14-디하이드로-15-케토-PG의 예로는 13,14-디하이드로-15-케토-PGA<sub>1s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGA<sub>2s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGA<sub>3s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGB<sub>1s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGB<sub>2s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGB<sub>3s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGC<sub>1s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGC<sub>2s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGC<sub>3s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGA<sub>1s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGA<sub>2s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGA<sub>3s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGD<sub>1s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGD<sub>2s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGD<sub>3s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGE<sub>1s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGE<sub>2s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGE<sub>3s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGF<sub>1s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGF<sub>2s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGF<sub>3s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGJ<sub>1s</sub>, 13,14-디하이드로-15-케토-PGJ<sub>2s</sub> 및 13,14-디하이드로-15-케토-PGJ<sub>3s</sub>가 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다.

본원에 참고로 인용되어 있는 미국 특허 제5,208,256호에 기술된 바와 같은 13,14-디하이드로-15-케토-20-저급알킬 프로스타글란딘이 보다 바람직하다. 특히 바람직한 프로스타글란딘은 이소프로필 우노프로스톤 또는 13,14-디하이드로-15-케토-20-에틸 PGF<sub>2α</sub> 이소프로필 에스테르이다. 이소프로필 우노프로스톤의 구조가 아래에 제시되어 있으며, 이의 제조방법은 본원에 참고로 인용되어 있는 미국 특허 제5,212,200호에 기술되어 있다.



바람직한 프로스타글란딘 농도는 특히 녹내장을 앓고 있는 환자에서 안내압(IOP)이 증가된 안구의 IOP를 실질적으로 감소시키는 양이다. 명확하게는, 필요 농도는 다른 성분의 존재하에서의 프로스타글란딘의 효능, 사용되는 약제의 용량, 사용 빈도 및 사용 기간을 포함하는 수많은 인자에 따라 좌우된다.

활성제의 농도가 약 0.001 내지 약 0.30중량%인 것이 이들 범위 이상 또는 이하인 경우보다 안내압을 감소시키는데 보다 효과적인 것으로 입증되었다. 특히, 활성제의 농도가 약 0.06 내지 약 0.24중량%인 것이 바람직하며, 농도가 약 0.10 내지 약 0.20인 것이 보다 바람직하다. 그러나, 어떠한 특정 용도에 대한 바람직한 농도는 다른 성분들의 농도 및 화학적 특성 뿐만 아니라 운반 방법 및 조건과 같은 수많은 인자들에 따라 좌우된다. 또한, 매우 놀랍게도, 이러한 바람직한 범위를 능가하여 활성제의 농도를 증가시킬 경우에는 실질적으로 바람직한 농도에서보다 안내압이 목적하는 만큼 감소되지 않을 수 있다.

**B. 계면활성제**

본원에 사용되는 계면활성제는 용매 중의 성분(예를 들면, 활성 물질 또는 약제)의 용해도를 향상시키는 계면활성제를 나타낸다. 본원에서 사용되는 비이온성 계면활성제는 쉽게 이온화될 수 있는 그룹을 함유하지 않는 계면활성제를 나타낸다.

미국 특허 제5,208,256호에는 프로스타글란딘-함유 안과용 조성물을 위한 계면활성제로서의 폴리소르베이트 80의 용도가 기술되어 있다. 폴리소르베이트 80은 이소프로필 우노프로스톤의 용해도를 향상시키기 때문에, 고농도의 이소프로필 우노프로스톤이 용액 형태로 사용될 수 있다.

그러나, 폴리소르베이트 80의 농도가 증가됨에 따라 용액 중의 프로스타글란딘의 농도는 증가되는 반면에, 방부 효능은 감소된다. 또한, 공지된 프로스타글란딘-함유 안과용 제형의 효능(예를 들면, 프로스타글란딘 농도의 증가에 의한) 및 방부

효능이 둘다 증가하는 것이 바람직하다. 따라서, 폴리소르베이트 80을 다량으로 사용할 경우에는 방부 효능이 감소되는 단점이 있는 반면에 폴리소르베이트 80을 소량으로 사용할 경우에는 용액 중의 프로스타글란딘의 농도가 감소되어 효능이 저하되는 단점이 있는 것으로 입증되었다.

본 발명의 한가지 양태는 2가지 이상의 비이온성 계면활성제의 배합물을 사용함으로써 이들 문제에 대한 해결책을 제공한다. 비이온성 계면활성제의 특정 배합물은 방부 효능을 감소시키지 않으면서, 동일한 농도에서 폴리소르베이트 80을 단독으로 사용하는 경우만큼 프로스타글란딘 활성제의 용해도를 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

바람직한 비이온성 계면활성제 그룹은 폴리소르베이트 80만을 사용하는 경우보다 우수한 안 내성을 나타내고/내거나, 방부 효능을 감소시키지 않거나 동일한 농도에서 폴리소르베이트 80을 단독으로 사용하는 경우보다 방부 효능을 덜 감소시키는 비이온성 계면활성제이다.

제1 및 제2 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들면, 폴리소르베이트 20, 60 및 80), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 예를 들면, Brij(예를 들면, Brij 97 또는 Brij 98, 제조원: ICI Surfactants, Wilmington, Delaware), 크레모포어(예를 들면, 크레모포어 RH 또는 크레모포어 EL), Volpo(예를 들면, Volpo 10 및 Volpo 20, 제조원: Croda Inc., Parsippany, New Jersey) 및 이의 등가물을 포함하지만 이에 국한되지 않는 비이온성 계면활성제 그룹으로부터 선택할 수 있다. 바람직한 그룹에는 폴리옥시에틸렌 20 올레에이트(예를 들면, 폴리소르베이트 80), 폴리옥실 10 올레일 에테르(예를 들면, Brij 97) 및 폴리옥실 20 올레일 에테르(예를 들면, Brij 98)이 포함된다.

특히 바람직한 계면활성제의 배합물은 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(특히, 폴리소르베이트 80)와 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(특히, Brij 97 또는 Brij 98)와의 배합물이다.

따라서, 2가지 이상의 계면활성제를 함께 사용할 경우 목적하는 프로스타글란딘 활성제의 용해도를 성취하는데 요구되는 계면활성제의 총 농도가 각각의 계면활성제를 사용할 경우에 요구되는 농도보다 낮다는 점에서 예기치 못한 상승효과를 제공한다. 또한, 특정한 계면활성제 배합물은 실질적으로 방부 효능을 향상시킨다. 구체적으로, 폴리소르베이트 80과 Brij 계면활성제와의 배합물은 동일한 농도의 폴리소르베이트 80을 단독으로 사용한 경우에 비해 BAK 방부 효능을 향상시킨다. 추가로, 계면활성제 배합물은 제형의 유효 안전성을 향상시킨다.

사용되는 계면활성제의 총 농도는 대개 특정 계면활성제(들)의 용해 특성 및 계면활성제를 사용하여 용해시키고자 하는 특정 프로스타글란딘 활성제의 농도 및 화학적 특성에 따라 좌우된다. 일반적으로, 계면활성제의 총 농도 범위는 약 0.1 내지 5중량%일 수 있다. 바람직한 계면활성제 농도는 약 0.3 내지 2.0중량%이다. 보다 바람직한 계면활성제 농도는 약 0.5 내지 1.5중량%이다.

### C. 방부제 및 방부 증강제

본원에서 사용되는 "방부제"는 주변 환경에 노출시킬 경우 안과용 용액을 유해하게 오염시키는 미생물의 성장을 억제시키고 미생물을 사멸시키는 첨가제를 나타낸다. 방부제는 소수성 또는 비이온성 방부제, 음이온성 방부제 및 양이온성 방부제를 포함하여, 잘 알려져 있는 각종 방부제로부터 선택할 수 있다. 본원에서 사용되는 "방부 증강제"는 방부제의 방부 효능 또는 보존 제형의 방부 효능을 증가시키지만 안과용 제형을 보존하는데 통상적으로 단독으로는 사용되지 않는 첨가제를 나타낸다.

#### 1. 강력 방부제

양이온성 방부제에는 폴리마이신 B 설페이트, 4급 암모늄 화합물, 폴리(4급 암모늄) 화합물, p-하이드록시벤조산 에스테르, 특정 페놀 및 치환된 알콜, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈옥소늄 클로라이드, 세틸피리듐 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 세틸트리메틸 암모늄 브로마이드, 클로르헥시딘, 폴리(헥사메틸렌 비구아니드) 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. 폴리(4급 암모늄) 화합물에는 부산(busan) 77, 아나머(onamer) M, 미라폴(mirapol) A15, 이오네네스(ionenes) A, 폴리쿼터늄(polyquaternium) 11, 폴리쿼터늄(polyquaternium) 7, 브라도솔(bradosol) 및 폴리쿼터(polyquat) D-171742이 포함된다. 안과 분야에서 바람직한 방부제는 벤즈알코늄 클로라이드이다.

음이온성 방부제에는 1-옥탄 설펜산(모노나트륨 염); 9-옥타데센산(설펜화); 사이프로플록사신; 도데실 디페닐옥사이드-디설펜산; 도데실 벤젠 설펜산의 암모늄, 칼륨 또는 나트륨 염; 지방산 또는 톨유의 나트륨 염; 나프탈렌 설펜산; 설펜화 올레산의 나트륨 염; 티메로살(나트륨 에틸머큐리디오살리실레이트)과 같은 유기 수은물질; 티메르포네이트 나트륨(나트륨 p-에틸머큐리디오페닐설펜네이트)가 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다.

소수성 또는 비이온성 방부제에는 2,3-디클로로-1,4-나프토퀴논; 3-메틸-4-클로로페놀(프레벤톨 CMK); 8-하이드록시퀴놀린 및 이의 유도체; 벤질 알콜; 비스(하이드록시페닐)알칸; 비스페놀; 클로로부탄올; 클로로크실렌올; 디클로로펜 [2,2'-메틸렌-비스(4-클로로페놀)](파나시드); 파라-브로모페놀 및 파라-클로로페놀의 오르토-알킬 유도체; 옥시퀴놀린; 오르토-클로로페놀 및 오르토-브로모페놀의 파라-알킬 유도체; 펜타클로로페닐 라우레이트(미스톡스 LPL); 2-페닐페놀, 2-벤질-4-클로로페놀, 2-사이클로펜틸-4-클로로페놀, 4-t-아미페놀, 4-t-부틸페놀 및 4- 및 6-클로로-2-펜틸페놀과 같은 페놀계 유도체; 페녹시 지방산 폴리에스테르(프레벤톨 B2); 페녹시에탄올; 및 페닐에틸 알콜이 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다.

한가지 양태에 있어서, 방부제는 사용 기간에 걸쳐 불가피하게 분배 용기 속으로 들어갈 수 있는 미생물을 사멸시키는데 충분한 양으로 용액 중에 존재한다. 바람직한 농도는 방부제의 세기, 디스펜서의 사용 조건 및 디스펜서와 용액의 사용 시간을 포함한 다수의 인자에 따라 좌우될 것이다. 일반적으로, 강력 방부제는 약 0.00005 내지 약 0.2중량%, 보다 바람직하게는 약 0.005 내지 약 0.2중량%, 훨씬 더 바람직하게는 약 0.01 내지 약 0.015중량%의 농도로 존재할 수 있다.

## 2. 방부 증강제

방부 효과를 증진시키는 안과적으로 허용되는 약제를 제형에 추가하는 것이 바람직할 수 있다. 본 발명에서 유용한 방부 증강제의 예로는 에틸렌디아민 테트라아세테이트(EDTA), 이의 유도체, 염 및 이들의 혼합물과 같은 킬레이트화제가 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다.

방부 증강제는 강력 방부제를 사용하더라도 남아있을 수 있는 미생물 하중을 극복할 수 있다. 예를 들면, BAK가 거의 모든 슈도모나스를 사멸시키기는 하지만, 시간 경과에 따라 증식할 수 있는 몇가지 저항종(들)이 여전히 잔존할 수 있다. 따라서, 잔존하는 BAK-내성 슈도모나스를 사멸시키기 위해서는 EDTA와 같은 방부 증강제를 가하는 것이 바람직하다. EDTA는 Ca<sup>+</sup> 이온과 착화되어 슈도모나스를 파괴시키는 것으로 믿어진다. 따라서, 약한 방부제로서 바람직한 종류는 킬레이트화제, 특히 칼슘 킬레이트화제이다.

부분적으로 EDTA는 BAK-내성 슈도모나스의 성장을 방지하기 때문에 EDTA를 사용하는 것이 특히 바람직하다. 그러나, EDTA는 또한 이의 방부 증강 작용 이외에 또다른 장점을 갖는 것으로 밝혀졌다. EDTA를 사용함으로써 제형을 완충시켜 목적하는 pH를 성취할 수 있다. 또한, EDTA는 프로스타글란딘 활성제에 대하여 안정화 작용을 제공할 수 있기 때문에 이의 분해를 억제하고 보존기간을 증가시킬 수 있다.

바람직한 방부 증강제의 농도는 선택 농도에서의 강력 방부제의 효능 및 방부 증강제의 방부 증강 효능과 같은 여러 인자에 따라 좌우될 것이다. 방부 증강제의 농도는 환자에게 위험한 다량의 슈도모나스를 불활성화시키는데 충분할 정도로 높되, 어떠한 실질적인 안구 불편을 피할 수 있을 정도로 낮아야 한다.

EDTA와 같은 킬레이트화제가 사용되는 경우, 농도가 약 0.01 내지 약 0.1중량%인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 농도는 약 0.03 내지 약 0.07중량%이다.

매우 놀랍게도 프로스타글란딘 활성제를 함유하는 제형의 방부 효능을 증진시키는 것으로 밝혀진 또다른 첨가제는 만니톨이다. 용액의 삼투성을 조절하여 안과적 적합성을 향상시키는데, 즉 거의 등장성 상태로 조절하는데 만니톨이 사용되는 것으로 공지되어 있다. 그러나, 프로스타글란딘 활성제를 함유하는 제형에서 놀랍게도 방부 증진 효과가 발견되었다. 일반적으로, 다른 비이온성 삼투 조절제, 특히 다른 단순당이 동일한 작용을 나타내는 것으로 믿어진다.

따라서, 하나 이상의 방부 증강제를 사용할 경우 두가지 이상의 장점을 제공할 수 있다. 첫째, 일부 환자에게 과민 상태를 유발시킬 수 있는 강력 방부제가 일정 수준의 방부성을 나타내는데 요구되는 양이 감소된다. 둘째, 방부 증강제를 선택함으로써 이들이 제형의 방부능을 향상시키는 작용 이외에 부가적인 작용을 할 수 있다.

## 3. 약한 방부제

약한 방부제를 용기에 추가로 가할 수 있다. 약한 방부제는 사용 농도에서 용액이 접촉하게 될 표적 조직에 대한 과민 상태를 유발하기에 충분할 정도로 강력해서는 안된다. 본 발명에서 유용한 약한 방부제의 예로는 과산화물, 예를 들면, 과산화

수소, 과산화물-제공 화학종, 예를 들면, 알칼리성 과붕산염 또는 과붕산나트륨, 붕산과 붕산나트륨의 배합물; 우레아 피옥사이드; 과산화탄산나트륨; 과황산나트륨; 과인산나트륨; 및 폴리(비닐 피롤리돈) 수소 피옥사이드가 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다. 약한 방부제로서 바람직한 것은 과붕산나트륨과 같은 과붕산염이다.

과산화물 또는 과산화물-제공 화학종이 사용되는 경우, 과산화물 농도는 0.1중량% 미만, 바람직하게는 약 0.004 내지 0.05중량%, 보다 바람직하게는 약 0.001 내지 0.02중량%이어야 한다.

#### D. 완충제 및 pH

완충제를 추가할 경우 2가지 이상의 장점을 제공한다. 첫째, 완충제는 안구로 직접 주입하는데 있어서 제형의 pH를 안과적으로 허용되는 수준으로 유지되도록 도와준다. 둘째, 제조공정 초반에 완충액을 혼입시킬 경우 제조 동안 pH 조절과 관련한 복잡성을 감소시킬 수 있다.

안과적으로 허용되는 다양한 완충제가 사용될 수 있다. 예를 들면, 붕산 및 붕산나트륨의 배합물과 같은 붕산염 완충액, 인산염 완충액, 시트르산염, 락트산염, 이의 등가물 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

또한, 약한 방부제로서 바람직한 것으로 앞서 언급한 EDTA도 완충 작용을 나타낼 수 있다. 따라서, EDTA는 유리하게도 2가지 이상의 작용을 하는데, 즉 pH를 조절 및 유지시키고 방부 증강제로서 작용하는데 사용될 수 있다. EDTA는 또한 활성제에 대한 안정화제로서 작용할 수 있는데, 즉 (예를 들면, 분해를 촉매할 수 있는 금속 이온을 착화시키거나 산화방지제로서 작용함으로써) 활성제의 분해를 억제하는 작용을 할 수 있음을 주지해야 한다.

#### E. 삼투 조절제

삼투 조절제는 안과적 적합성을 향상시키기 위해, 즉 누액의 삼투성을 적절하게 조절하기 위해 안과용 조성물에 추가할 수 있다. 광범위한 삼투 조절제가 사용될 수 있다. 유용한 안과용 삼투 조절제에는 염화나트륨, 만니톨, 벤즈알코늄 클로라이드, 페드린 클로라이드, 프로카인 클로라이드, 클로람페니콜, 나트륨 시트레이트, 이들의 혼합물 등이 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다.

그러나, 비이온성 프로스타글란딘의 용해도를 최대화시키기 위해서는 비이온성 삼투 조절제가 바람직하다. 유용한 비이온성 삼투 조절제의 예로는 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜(PFG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 소르비톨 및 이들의 혼합물이 포함된다. 바람직한 비이온성 삼투 조절제는 만니톨이다.

특정한 비이온성 삼투 조절제는 방부 효능을 예기치 못한 정도로 증가시킬 뿐만 아니라 프로스타글란딘 활성제를 함유하는 안과용 제형에서 몇가지 부가적인 작용을 나타낼 수 있다. 예를 들면, 놀랍게도 만니톨은 바람직한 활성제인 이소프로필 우노프로스톤의 용해도를 증가시키는 것으로 밝혀졌다.

따라서, 적절한 비이온성 삼투 조절제를 사용할 경우 (1) 안구 자극을 유발시킬 수 있는 강력 방부제에 대한 필요량을 낮출 수 있고, (2) 가용성 증강제의 농도를 감소시키고/시키거나 용액 중의 선택된 활성 농도를 성취하는데 필요한 활성제의 양을 감소시킬 수 있으며, (3) 삼투성을 안과적으로 허용되는 수준으로 조절할 수 있다.

삼투 조절제의 농도는 통상적으로 환자의 편안함을 최대화시키기 위해 실질적으로 등장성인 제형을 제조하기에 충분한 삼투 조절제를 부가함으로써 결정된다. 등장성 용액은 탈염수 중의 염화나트륨 약 0.9mg/ml에 상응하는 농도를 갖는 것으로서 표현될 수 있는 용액이다. 본원에서 사용되는 "실질적으로 등장성인"은 약 0.8 내지 1.0mg/ml NaCl 당량을 갖는 제형을 나타낸다.

실질적으로 등장성인 용액을 성취하기 위해서는, 비이온성 삼투 조절제 약 0.1 내지 10중량%를 제형에 추가해야 한다. 보다 바람직하게는, 제형이 비이온성 삼투 조절제를 약 1 내지 7중량% 포함해야 한다. 가장 바람직하게는, 제형이 비이온성 삼투 조절제를 약 3 내지 5중량% 포함해야 한다.

#### F. 안과적으로 허용되는 담체

본 발명에서 바람직한 용매는 물, 예를 들면, 증류수 형태, 또는 생리 식염수이다. 그러나, 본 발명은 용매가 사용되는 조건 하에서 안과적으로 적합해야 한다는 점을 제외하고는 특정한 용매 또는 희석제로 제한되는 것은 아니다. 비수성 현탁액 제조용 희석제의 다른 예로서는 식용유, 액체 파라핀, 광유, 프로필렌 글리콜, p-옥틸도데칸올, 이들의 혼합물 등이 포함되지만 이에 국한되는 것은 아니다.

G. 다른 안과적으로 허용되는 활성제

본원에 기술된 프로스타글란딘 제형이 추가의 활성 물질의 부재하에서도 안내압 향진을 치료하는데 유용하기는 하지만, 부가적인 활성 물질이 바람직할 수 있으며, 이들도 본 발명의 범주 내에 포함된다. 예를 들면, 본 발명의 제형은 통상의 콜린작용성 안내압 강하제, 예를 들면, 필로카르핀 또는 카바콜; 항콜린에스테라제, 예를 들면, 데메카륨, D.F.P. 또는 에코티오페이트; 축동제(miotics), 예를 들면, 피소스티그민 살리실레이트 또는 필로카르핀 하이드로클로라이드; 및 소염제, 예를 들면, 디클로페낙, 페니실린, 설피아미드, 클로람페니콜, 코르티손 또는 클로르페니라민을 포함할 수 있다.

앞서 언급한 활성 물질은 독자들에게 본 발명의 다양한 양태를 이해시키기 위해 추가로 열거한 것이다. 따라서, 본 발명의 제형에 부가하기 위한 상기의 활성 물질은 앞서 제시된 것이 전부는 아니며, 본 발명이 이에 국한되는 것도 아니다.

III. 조성물의 사용방법

본 발명의 안과용 조성물은 수많은 기술을 통해 안(ocular) 조직 또는 안액에 적용될 수 있다. 예를 들면, 안과용 조성물의 용액 또는 슬리러를 점적액, 분무액 또는 연무액 형태로 안구에 직접 주입할 수 있다. 또는, 안과용 조성물을 보관하는 저장기(예를 들면, 중합체성 망상구조)를 가진 약제 운반 장치를 공동(예를 들면, 안검 아래)에 삽입시켜 연장된 시간 동안 유지시킬 수 있다. 조성물은 또한 전자전달을 포함하여 경피적으로, 바람직하게는 눈 주위 피부에 적용시킬 수도 있다. 주사(피하 주사 또는 안내(intraocular) 주사) 및 경구 투여도 운반 경로로서 유용할 수 있다.

그러나, 최근에는, 안과용 조성물을 안액에 적가함으로서 적용시키는 방법이 바람직하다. 일일 점적 횟수 및 적용 횟수는, 그 중에서도 조성물의 효능, 환자의 내성 및 질환의 상대적인 상태에 따라 변할 수 있다.

따라서, 본 발명의 한가지 양태는 프로스타글란딘, 이의 대사산물, 유도체, 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 프로스타글란딘 활성제, 안과용 방부제, 비이온성 삼투 조절제 및 안과적으로 허용되는 담체를 포함하는 안과용 조성물을 안액 또는 안조직에 투여함을 포함하여, 안내압 향진을 감소시키는 방법이다. 비이온성 삼투 조절제는 바람직하게는 조성물의 삼투성을 조절하고 방부 효능을 증가시키는데 충분한 농도로 존재한다. 조성물은 안내압을 감소시킬 필요가 있는 환자에게 투여될 경우 안내압을 감소시키는데 효과적이다.

본 발명의 또다른 양태는 프로스타글란딘 활성제, 제1 비이온성 계면활성제, 제2 비이온성 계면활성제 및 안과적으로 허용되는 담체를 포함하는 안과용 조성물을 안액 또는 안조직에 투여함을 포함하여, 안내압 향진을 감소시키는 방법이다. 계면활성제의 총 농도는 각각의 비이온성 계면활성제에 대해 프로스타글란딘 활성제를 용해시키는데 필요한 계면활성제의 농도보다 낮다.

또다른 양태는 프로스타글란딘 활성제, 강력 방부제, 프로스타글란딘의 용해도는 증가시키는 반면 강력 방부제의 방부 효능은 감소시키는 비이온성 계면활성제, 강력 방부제의 효능을 증가시키는 방부 증강제 및 안과적으로 허용되는 담체를 포함하는 안과용 조성물을 안액 또는 안조직에 투여함을 포함하여, 안내압 향진을 감소시키는 방법이다.

상기한 사항을 통해 당해 기술분야에 대한 통상의 숙련가들은 본 발명을 수행할 수 있을 것이다. 본 발명의 특정 양태 및 이의 잇점을 보다 잘 이해할 수 있도록, 하기 실시예를 참고로 예시하였다. 그러나, 본 발명은 실시예에 예시되어 있는 다양한 양태들로 제한되는 것은 아니며, 실시예는 단지 본 발명에 대한 이해도를 높이기 위해 제공된 것일 뿐이다.

실시예 1

0.12% 이소프로필 우노프로스톤 안과용 제형은 하기의 과정에 따라 제조한다. 폴리소르베이트 80 약 0.517g 및 Brij 97 약 0.221g을 증류수 약 70g에 용해시켜 계면활성제 용액을 제조한다. 생성된 계면활성제 용액을 이소프로필 우노프로스톤(제조원; Ueno Fine Chemicals, Osaka, Japan) 약 0.132g에 가하여 밤새 교반한다. 약 1.06중량%의 벤즈알코늄 클로라이드(BAK) 용액 약 1.034g, 0.01M 인산염 완충액 약 11.0g 및 에틸렌디아민 테트라아세테이트(EDTA) 약 0.011g을

이소프로필 우노프로스톤 용액에 가하여 용해될 때까지 혼합한다. 생성된 용액에 증류수를 가하여 중량이 목적하는 최종 중량(110g)의 90%로 되도록 한다. 상기 용액에 만니톨 약 5.153g을 용해될 때까지 교반하면서 가한다. 최종적으로, 증류수를 가하여 용액의 최종 중량이 110g이 되도록 한다.

생성된 용액의 조성은 다음과 같다:

이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%

폴리소르베이트 80 0.47중량%,

Brij 97 0.20중량%

BAK 0.011중량%

EDTA 0.01중량%

만니톨 4.7중량%.

투명한 용액이 관찰된다. 따라서, 총 0.67중량%의 계면활성제가 이소프로필 우노프로스톤을 완전히 용해시킨다.

약 30 $\mu$ l의 제형을 t=0으로 지정된 시간에 토끼의 눈에 주입한다. 주입한지 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300 및 360분 경과 후에 안내압(IOP)을 측정한다. IOP는 폐활량 측정법으로 측정한다. 시험 시료의 평균 및 t=0에서의 IOP를 기준으로 한 %로서 표현한 IOP가 표 1에 제시되어 있다.

실시예 2

이소프로필 우노프로스톤 안과용 제형을, 제형이 이소프로필 우노프로스톤 0.18중량%, 폴리소르베이트 80 0.70중량% 및 Brij 97 0.30중량%를 포함하는 것을 제외하고는, 실질적으로 실시예 1의 과정에 따라 제조한다. 또한, 인산염 완충액은 필요하지 않으나 NaOH를 사용하여 pH를 조절한다. 이소프로필 우노프로스톤은 실시예 1에서와 같이 완전히 용해된다.

당해 제형의 IOP 감소 효과는 실질적으로 실시예 1에 기술된 과정에 따라 시험한다. t=0에서의 IOP를 기준으로 한 %로서 표현되어 있는 안내압이 표 1에 제시되어 있다.

실시예 3

이소프로필 우노프로스톤 안과용 제형을, 제형이 이소프로필 우노프로스톤 0.24중량%, 폴리소르베이트 80 0.95중량% 및 Brij 97 0.42중량%를 포함하는 것을 제외하고는, 실질적으로 실시예 1의 과정에 따라 제조한다. 이소프로필 우노프로스톤은 실시예 1에서와 같이 완전히 용해된다.

당해 제형의 IOP 감소 효과는 실질적으로 실시예 1에 기술된 과정에 따라 시험한다. t=0에서의 IOP를 기준으로 한 %로서 표현되어 있는 안내압이 표 1에 제시되어 있다.

실시예 1 내지 3으로부터 수득된 데이터를 검토한 결과, 0.18% 이소프로필 우노프로스톤이 0.12% 또는 0.24% 이소프로필 우노스톤 제형보다 효과적인 것으로 나타났다. 따라서, 이소프로필 우노프로스톤의 바람직한 농도 범위는 약 0.12% 내지 약 0.24%이다. 이소프로필 우노프로스톤의 보다 바람직한 농도 범위는 약 0.18%이다.

**[표 1]**  
초기 IOP를 기준으로 한 IOP(%)

주입 후의 시간	실시예 1 0.12% 이소프로필 우노프로스톤	실시예 2 0.18% 이소프로필 우노프로스톤	실시예 3 0.24% 이소프로필 우노프로스톤
0	100	100	100

30	105	110	111
60	99	99	110
120	88	67	82
180	93	56	80
240	108	67	84
300	109	79	83
360	110	86	92

실시예 4

이소프로필 우노프로스톤 안과용 제형을, 성분의 상대적인 농도를 변화시키는 것을 제외하고는, 실질적으로 실시예 1의 과정에 따라 제조한다. 생성된 제형은 이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 0.47중량%, Brij 97 0.20중량%, BAK 0.010중량%, EDTA 0.01중량% 및 만니톨 4.4중량%를 포함한다.

따라서, 계면활성제의 총 농도는 0.67%이다. 이소프로필 우노프로스톤은 실시예 1에서와 같이 완전히 용해된다. 비교 결과 표 2에 제시되어 있다.

실시예 5

이소프로필 우노프로스톤 안과용 제형을, Brij 97을 Volpo 10으로 대체하는 것을 포함하여 성분의 상대적인 농도를 변화시키는 것을 제외하고는, 실질적으로 실시예 2의 과정에 따라 제조한다. 생성된 제형은 이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 0.47중량%, Volpo 10 0.20중량%, BAK 0.013중량%, EDTA 0.05중량% 및 만니톨 4.3중량%를 포함한다.

따라서, 계면활성제의 총 농도는 0.67%이다. 이소프로필 우노프로스톤은 실시예 1에서와 같이 완전히 용해된다. 비교 결과 표 2에 제시되어 있다.

실시예 6

0.12% 이소프로필 우노프로스톤 안과용 제형을 하기의 과정에 따라 제조한다. 염화나트륨 약 6g 및 벤즈알코늄 클로라이드 약 0.2g을 증류수 약 1ℓ에 용해시킨다. 이소프로필 우노프로스톤 약 0.12g 및 폴리소르베이트 80 약 1g을 BAK 용액에 혼합한다. 생성된 용액은 이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 1.0중량%, BAK 0.020중량% 및 염화나트륨 0.6중량%를 포함한다.

따라서, 계면활성제의 총 농도는 1.0%이다. 이소프로필 우노프로스톤은 용해되기 때문에, 용액은 투명하다. 비교 결과 표 2에 제시되어 있다.

실시예 7

0.12% 이소프로필 우노프로스톤 안과용 제형을, 폴리소르베이트 80의 양을 감소시켜 사용하는 것을 제외하고는, 실질적으로 실시예 6의 과정에 따라 제조한다. 생성된 제형은 이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 0.85중량%, BAK 0.020중량% 및 염화나트륨 0.6중량%를 포함한다.

따라서, 계면활성제의 총 농도는 0.85%이다. 이소프로필 우노프로스톤은 용해되기 때문에, 용액은 투명하다. 비교 결과 표 2에 제시되어 있다.

실시예 8

0.12% 이소프로필 우노프로스톤 안과용 제형을, 폴리소르베이트 80의 양을 감소시켜 사용하는 것을 제외하고는, 실질적으로 실시예 7의 과정에 따라 제조한다. 생성된 제형은 이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 0.80중량%, BAK 0.020중량% 및 염화나트륨 0.6중량%를 포함한다.

따라서, 계면활성제의 총 농도는 0.80%이다. 이소프로필 우노프로스톤이 완전히 용해되지 않기 때문에, 용액은 불투명하다. 비교 결과가 표 2에 제시되어 있다.

이소프로필 우노프로스톤이 완전히 용해되지 않기 때문에, 상분리가 관찰된다. 비교 결과가 표 2에 제시되어 있다.

[표 2]

	실시에 1	실시에 4	실시에 5	실시에 6	실시에 7	실시에 8
이소프로필 우노프로스톤(%)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
폴리소르베이트 80(%)	0.47	0.47	0.47	1.0	0.85	0.80
Brij 97(%)	0.20	0.20	-	-	-	-
Volpo 10(%)	-	-	0.20	-	-	-
계면활성제의 총량(%)	0.67	0.67	0.67	1.0	0.85	0.80
용해도	완전히 용해됨	완전히 용해됨	완전히 용해됨	완전히 용해됨	완전히 용해됨	불완전하게 용해되어 불투명한 제형

표 2와 함께 실시예 1 및 4 내지 8은 폴리소르베이트 80을 Brij 97 및 Volpo 10과 배합하면 폴리소르베이트 80만을 사용할 때보다 이소프로필 우노프로스톤을 보다 양호하게 용해시킴을 보여준다. 실시예 8에서, 폴리소르베이트 80만을 함유하는 총 농도가 0.80%인 계면활성제 제형은 활성 물질을 적절하게 용해시키지 못하는 반면, 계면활성제 배합물을 함유하는 총 농도가 0.67%인 계면활성제 제형은 활성 물질을 완전히 용해시킨다. 따라서, 하나의 계면활성제보다는 2가지 이상의 계면활성제를 프로스타글라딘 활성제를 함유하는 제형에 사용함으로써 계면활성제를 보다 낮은 농도로 성취할 수 있다.

실시예 9

이소프로필 우노프로스톤 0.12%를 포함하는 안과용 제형 약 100g을 하기의 과정에 따라 제조한다. 이소프로필 우노프로스톤 약 0.12g 및 폴리소르베이트 80 약 1.0g을 비이커에 가한 다음, 증류수 약 90g을 가한다. 이들 혼합물을 용해될 때까지 교반한다. 이로부터 생성된 용액에 약 1% BAK 용액 약 1.2g 및 EDTA 약 0.05g을 가한다. 만니톨 약 3.3g을 용해될 때까지 혼합하면서 가한다.

생성된 제형은 이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 1.0중량%, BAK 0.012중량%, EDTA 0.05중량% 및 만니톨 3.3중량%를 함유한다.

제형을 표준 미국 의약청 및 유럽 의약청 기준 "A" 및 "B"에 따라 방부 효능 시험을 수행한다. 제형은 이들 세가지 시험을 통과하였다. 결과가 표 3에 요약되어 있다.

실시예 10

제형을 만니톨 대신에 염화나트륨을 삼투 조절제로서 사용하는 것을 제외하고는 실질적으로 실시예 9에 기술된 과정에 따라 제조한다. 제형의 조성은 다음과 같다:

이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 1.0중량%, BAK 0.012중량%, EDTA 0.05중량%, 염화나트륨 0.6중량%

제형은 유럽 의약청 기준 "A" 및 "B" 방부 효능 시험은 통과하지 못한 반면, USP 시험은 통과하였다. 결과가 표 3에 요약되어 있다.

실시예 11

제형을 만니톨 대신에 염화나트륨을 삼투 조절제로서 사용하고 BAK 및 EDTA를 추가로 사용하는 것을 제외하고는 실질적으로 실시예 9에 기술된 과정에 따라 제조한다. 제형의 조성은 다음과 같다:

이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 1.0중량%, BAK 0.013중량%, EDTA 0.10중량%, 염화나트륨 0.6중량%

제형은 유럽 의약청 기준 "A" 및 "B" 방부 효능 시험은 통과하지 못한 반면, USP 시험은 통과하였다. 결과가 표 3에 요약되어 있다.

실시예 12

제형을, 실시예 9와 비교하여 BAK 및 EDTA를 추가로 사용하는 것을 제외하고는, 실질적으로 실시예 9에 기술된 과정에 따라 제조한다. 제형의 조성은 다음과 같다:

이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 1.0중량%, BAK 0.013중량%, EDTA 0.10중량%, 만니톨 3.3중량%

제형은 유럽 의약청 기준 "A" 및 "B" 시험 및 USP 시험을 통과하였다. 결과가 표 3에 요약되어 있다.

실시예 13

제형을, 실시예 12와 비교하여 만니톨을 염화나트륨으로 대체하고 BAK를 추가로 사용하는 것을 제외하고는, 실질적으로 실시예 12에 기술된 과정에 따라 제조한다. 제형의 조성은 다음과 같다:

이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 1.0중량%, BAK 0.014중량%, EDTA 0.10중량%, 염화나트륨 0.6중량%

제형은 유럽 의약청 기준 "A" 및 "B" 방부 효능 시험은 통과하지 못한 반면, USP 시험은 통과하였다. 결과가 표 3에 요약되어 있다.

실시예 14

제형을, 실시예 13과 비교하여 BAK를 추가로 사용하는 것을 제외하고는 실질적으로 실시예 13에 기술된 과정에 따라 제조한다. 제형의 조성은 다음과 같다:

이소프로필 우노프로스톤 0.12중량%, 폴리소르베이트 80 1.0중량%, BAK 0.015중량%, EDTA 0.10중량%, 염화나트륨 0.6중량%

제형은 유럽 의약청 기준 "A"(EPA) 및 "B"(EPB) 방부 효능 시험은 통과하지 못한 반면, US 의약청(USP) 시험은 통과하였다. 결과가 표 3에 요약되어 있다.

**[표 3]**

	실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12	실시예 13	실시예 14
이소프로필 우노프로스톤 (%)	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
폴리소르베이트 80 (%)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
BAK (%)	0.012	0.012	0.013	0.013	0.014	0.015
EDTA (%)	0.05	0.05	0.10	0.10	0.10	0.10
만니톨 (%)	3.3	-	-	3.3	-	-
염화나트륨 (%)	-	0.6	0.6	-	0.6	0.6
EPA	통과	실패	실패	통과	실패	실패

EPB	통과	실패	실패	통과	실패	실패
USP	통과	통과	통과	통과	통과	통과

실시에 9 내지 14 및 표 3은 비이온성 삼투 조절제인 만니톨이 이온성 삼투 조절제인 염화나트륨과 비교하여 방부 효능을 증진시킴을 보여준다.

독자로 하여금 적당치 않은 실험을 하지 않으면서 본 발명을 수행하도록 하기 위해 본 발명을 바람직한 특정 양태를 참조로 하여 상세하게 기술하였다. 그러나, 당해 기술분야의 통상의 숙련가들은 다양한 구성분 및 매개변수를 본 발명의 범위 및 취지를 벗어나지 않는 정도로 변화시키거나 개질시킬 수 있음을 쉽게 인지할 것이다. 또한, 당해 발명에 대한 이해도를 증진시키기 위해 발명의 명칭, 의도, 정의 등이 제공되어 있으며, 이는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되어서는 안 된다. 따라서, 본 발명에 대한 지적 소유권은 하기의 청구범위 및 이의 적합한 확대 및 등가에 의해서만 제한된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

- (a) 프로스타글란딘, 이의 대사산물, 유도체, 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 프로스타글란딘 활성화제,
- (b) 안과용 방부제,
- (c) (i) 조성물의 삼투성을 조절하고, (ii) 방부 효능을 증가시키기 위하여 0.1 내지 10 중량%의 양으로 존재하는 비이온성 삼투 조절제,
- (d) 안과적으로 허용되는 담체, 및
- (e) 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 비이온성 계면활성제 0.1 내지 5 중량%를 포함하는 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 킬레이트화제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 3.

제2항에 있어서, 킬레이트화제가 에틸렌디아민 테트라아세트산 또는 이의 염인 조성물.

청구항 4.

제2항에 있어서, 킬레이트화제 0.01 내지 0.10중량%를 포함하는 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 활성제가 13,14-디하이드로-15-케토-20-에틸-PGF<sub>2α</sub> 이소프로필 에스테르인 조성물.

**청구항 6.**

제1항에 있어서, 활성제를 0.001 내지 0.30중량%의 양으로 포함하는 조성물.

**청구항 7.**

제6항에 있어서, 활성제를 0.06 내지 0.24중량%의 양으로 포함하는 조성물.

**청구항 8.**

제7항에 있어서, 활성제를 0.10 내지 0.20중량%의 양으로 포함하는 조성물.

**청구항 9.**

삭제

**청구항 10.**

삭제

**청구항 11.**

제1항에 있어서, 비이온성 계면활성제가 폴리소르베이트 80이며 0.3 내지 2.0중량%의 농도로 존재하는 조성물.

**청구항 12.**

제1항에 있어서, 폴리마이신 B 설페이트; 4급 암모늄 화합물; 폴리(4급 암모늄) 화합물; p-하이드록시벤조산 에스테르; 특정의 페놀 및 치환된 알콜; 벤즈알코늄 클로라이드; 벤즈옥소늄 클로라이드; 세틸피리디늄 클로라이드; 벤즈에토늄 클로라이드; 세틸트리메틸암모늄 브로마이드; 클로르헥시딘; 폴리(헥사메틸렌 비구아니드); 1-옥탄 설페산(모노나트륨 염); 9-옥타데센산(설페산); 시프로플록사신; 도데실 디페닐옥사이드 디설페산; 도데실 벤젠 설페산의 암모늄, 칼륨 또는 나트륨 염; 지방산 또는 툴유의 나트륨 염; 나프탈렌 설페산; 설페산화 올레산의 나트륨 염; 티메로살과 같은 유기 수은물질; 티메르포네이트 나트륨; 2,3-디클로로-1,4-나프토퀴논; 3-메틸-4-클로로페놀; 8-하이드록시퀴놀린; 벤질 알콜; 비스(하이드록시페닐) 알칸; 비스페놀; 클로로부탄올; 클로로크실렌올; 디클로로펜[2,2'-메틸렌-비스(4-클로로페놀)]; 파라-브로모페놀 및 파라-클로로페놀의 오르토-알킬 유도체; 옥시퀴놀린; 오르토-클로로페놀 및 오르토-브로모페놀의 파라-알킬 유도체; 펜타클로로페닐 라우레이트; 2-페닐페놀, 2-벤질-4-클로로페놀, 2-사이클로헥틸-4-클로로페놀, 4-t-아밀페놀, 4-t-부틸페놀 및 4- 및 6-클로로-2-펜틸페놀과 같은 페놀계 유도체; 페녹시 지방산 폴리에스테르; 페녹시에탄올; 페닐 에틸 알콜; 이들의 유도체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 안과용 방부제를 0.001 내지 0.05중량%의 양으로 포함하는 조성물.

**청구항 13.**

제1항에 있어서, 과산화물, 과산화물-제공 화학종 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약한 방부제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 14.**

제1항에 있어서, EDTA, 붕산염 및 인산염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 1년 이하의 저장 기간에 걸쳐 조성물의 pH를 4.5 내지 8.0으로 유지시키기 위하여 0.01 내지 0.05 몰의 양으로 존재하는 안과적으로 허용되는 완충제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 15.**

제1항에 있어서, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 안과적으로 허용되는 비이온성 삼투 조절제를 0.1 내지 10중량%의 양으로 포함하는 조성물.

**청구항 16.**

제1항에 있어서, 상기 프로스타글란딘 활성제 (a)가 0.001 내지 0.30 중량%로 존재하고 13,14-디하이드로-15-케토-20-에틸PGF<sub>2α</sub> 이소프로필 에스테르이고, 안과용 방부제 (b)가 0.005 내지 0.2중량%로 존재하는 조성물.

**청구항 17.**

제5항에 있어서,

(a) 안내압 강하제로서 유용한 13,14-디하이드로-15-케토-20-에틸PGF<sub>2α</sub> 이소프로필 에스테르 0.06 내지 0.24중량%,

(b) 벤즈알코늄 클로라이드 0.01 내지 0.015중량%,

(c) 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 안과적으로 허용되는 비이온성 삼투 조절제 3 내지 5중량%,

(d) 안과적으로 허용되는 담체, 및

(e) EDTA 또는 이의 염 0.01 내지 0.10중량%,

를 포함하며 pH가 4.5 내지 8.0인 조성물.

**청구항 18.**

제1항에 있어서,

(1) 프로스타글란딘 활성제, (2) 제1 비이온성 계면활성제, (3) 제2 비이온성 계면활성제 및 (4) 안과적으로 허용되는 담체를 포함하며, 계면활성제의 총 농도가 각각의 비이온성 계면활성제를 사용하여 프로스타글란딘 활성제를 용해시키는데 필요한 계면활성제의 농도보다 낮은 조성물.

**청구항 19.**

제18항에 있어서, 비이온성 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

**청구항 20.**

제19항에 있어서, 제1 비이온성 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르이고, 제2 비이온성 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르인 조성물.

**청구항 21.**

제20항에 있어서, 제1 비이온성 계면활성제가 폴리소르베이트 화합물이고, 제2 비이온성 계면활성제가 Brij 화합물인 조성물.

**청구항 22.**

제21항에 있어서, 조성물 중의 비이온성 계면활성제의 총 농도가 0.3 내지 2.0중량%인 조성물.

**청구항 23.**

제1항에 있어서, 상기 안과용 방부제 (b)가 강력 방부제이고, 상기 비이온성 계면활성제가 프로스타글란딘 활성제의 용해도는 증가시키는 반면 강력 방부제의 방부 효능은 감소시키는 것이고, (g) 강력 방부제의 효능을 증가시키는 방부 증강제를 더 포함하는 조성물.

**청구항 24.**

제23항에 있어서, 방부 증강제가 만니톨, 에틸렌디아민 테트라아세트산, 이들의 염 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

**청구항 25.**

제24항에 있어서, 방부 증강제가 만니톨인 조성물.

**청구항 26.**

제24항에 있어서, 방부 증강제가 에틸렌디아민 테트라아세트산인 조성물.

**청구항 27.**

제24항에 있어서, 방부 증강제가 에틸렌디아민 테트라아세트산과 만니톨의 혼합물인 조성물.

**청구항 28.**

삭제

**청구항 29.**

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

제1항 내지 제27항 중의 어느 한 항에 있어서, 안내압 항진을 치료하기 위한 안과용 조성물.

청구항 33.

삭제