



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0052695
(43) 공개일자 2017년05월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/26 (2017.01)
A61K 47/44 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/107 (2013.01)
A61K 31/5575 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7011664(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년03월04일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2011-7020760
원출원일자(국제) 2010년03월04일
심사청구일자 2015년03월04일
- (85) 번역문제출일자 2017년04월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/052740
- (87) 국제공개번호 WO 2010/100217
국제공개일자 2010년09월10일
- (30) 우선권주장
09305203.3 2009년03월04일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/157,347 2009년03월04일 미국(US)
- (71) 출원인
산텐 에스에이에스
프랑스 에프-91000 에브리 바티멘트 제나베니르
아이브이 뒤 피에르 폰테인 1
- (72) 발명자
랄레망, 프레데릭
프랑스 에프-94260 프레스네 프로르나드 두 바라
지 4
필립스, 베티
프랑스 에프-92160 안토니 뒤 아돌프 파조드 193
가리그, 장-세바스티앙
프랑스 에프-91370 베리에르 르 뷔종 뒤 데스티엔
도르브 15
- (74) 대리인
박장원

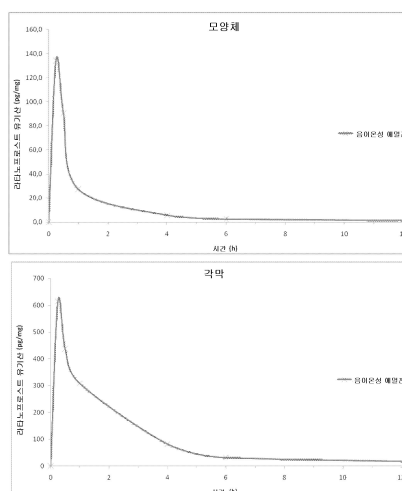
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 프로스타글란딘을 함유하는 음이온성 수중유형 에멀전 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 프로스타글란딘, 요오드가 ≤ 2 인 오일, 계면활성제 및 물을 함유하나, 단, 폴리비닐 알코올은 함유하지 않는 콜로이드성 음이온 수중유형 에멀전에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 프로스타글란딘의 안정성 향상, 고안압 및/또는 녹내장의 치료, 속눈썹 성장 촉진 및/또는 속눈썹 숄 감소증을 치료하는데 있어서의 상기 음이온성 수중유형 에멀전의 용도에 관한 것이기도 하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/44 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- 프로스타글란딘 F₂알과

- 요오드가가 ≤ 2인 오일,

- 비이온성 계면활성제, 및

- 물,

을 함유하는 콜로이드성 수중유형 에멀전으로서,

여기서 상기 비이온성 계면활성제는 에멀전 제조 과정 중에 음전하를 방출하고,

상기 에멀전은 -10 mV 미만의 음의(negative) 제타 전위를 가지며 상기 에멀전은 폴리비닐 알코올을 함유하지 않는 것인 콜로이드성 수중유형 에멀전.

청구항 2

제1항에 있어서, 프로스타글란딘은 라타노프로스트, 이소프로필 우노프로스톤, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 타플루프로스트로부터 선택된 프로스타글란딘; 라타노프로스트, 이소프로필 우노프로스톤, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 타플루프로스트의 에스테르 또는 아미드 전구약물; 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된 것인 콜로이드성 수중유형 에멀전.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 오일은 유성(oily) 지방산, 유성 지방 알코올, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트 등의 지방산 에스테르, 식물성 오일, 동물성 오일, 퍼트콜라툼 등의 미네랄 오일, 액상 파라핀, 식물성유로부터 얻은 분획화된 오일 등의 반합성 오일, 또는 이들의 혼합물 중에서 선택되는 것인 콜로이드성 수중유형 에멀전.

청구항 4

제3항에 있어서, 분획화된 오일은 중쇄 트리글리세라이드(MCT)인 것인 콜로이드성 수중유형 에멀전.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 비이온성 계면활성제는 알킬 폴리에틸렌 옥사이드, 알킬페놀 폴리에틸렌 옥사이드, 폴록사머, 틸록사폴, 알킬 폴리글루코사이드, 지방 알코올, 코카미드 MEA, 코카미드 DEA, 소르비탄 에스테르, 폴리옥실 스테아레이트, 폴리소르베이트 또는 이들의 혼합물인 것인 콜로이드성 수중유형 에멀전.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 에멀전 총 중량에 대한 프로스타글란딘의 양은 0.001 내지 1% w/w, 좋기로는 0.002 내지 0.3% w/w, 더더욱 좋기로는 0.004 내지 0.15% w/w인 것인 콜로이드성 수중유형 에멀전.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 에멀전 총 중량에 대한 오일의 양은 7% w/w 이하, 좋기로는 0.5 내지 5% w/w, 더더욱 좋기로는 1 내지 3%w/w인 것인 콜로이드성 수중유형 에멀전.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 에멀전은 완충액을 함유하지 않는 것인 콜로이드성 수중유형 에멀전.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 고안압 및/또는 녹내장 치료에 사용되기 위한 것인 콜로이드성 수중유형 에멀전.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 기재된 콜로이드성 음이온 수중유형 에멀전을 함유하는 전달 도구.

청구항 11

- 프로스타글란딘 F₂알과
- 요오드가 ≤ 2 인 오일,
- 비이온성 계면활성제, 및
- 물

을 출발물질로서 이용하며, 프로스타글란딘을 오일과 혼합함으로써 유성상을 제조하고, 비이온성 계면활성제와 물을 혼합함으로써 수성상을 만들며; 유성상과 수성상을 전단 혼합시키고, 얻어진 에멀전의 pH를 조절한 다음 얻어진 에멀전을 필요에 따라 오토클라브 처리하는 것을 포함하는, 제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 기재된 콜로이드성 음이온 수중유형 에멀전의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

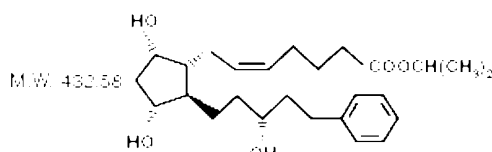
[0001] 본 발명은 특히 눈의 병태나 질환, 특히 고안압 및/또는 녹내장을 비롯한 눈 안쪽에 영향을 미치는 눈 질환, 더욱 구체적으로는, 눈의 전방부에 영향을 미치는 질환을 치료하고, 속눈썹 성장을 촉진하며/또는 속눈썹 술 감소를 치료하기 위하여 프로스타글란딘을 국소투여하기 위한, 프로스타글란딘을 함유하는 음이온성 수중유형 에멀전에 관한 것이다. 본 발명에 따른 음이온성 수중유형 에멀전은 프로스타글란딘의 화학 안정성을 향상시킨다는 장점도 제공한다.

배경 기술

[0002] 녹내장은 흔히 안신경 손상 및 시야결손과 연관된 안구내압(IOP: intraocular pressure)의 증가를 특징으로 하는 질환이다. 녹내장을 치료하지 않은 채로 방치할 경우 녹내장으로 인해 시력을 잃을 수도 있다.

[0003] 프로스타글란딘 F₂알과 및 그의 페닐-치환 유사체와 같은 프로스타글란딘은 인간과 동물의 IOP를 효과적으로 감소시키는 것으로 나타났다. 실제로, 이들은 녹내장을 치료하기 위한 안약을 제조하는데 이용되어 왔다. 예를 들어, 라타노프로스트는 국소용 안용액(점안액) 형태로 입수할 수 있으며 상표명 Xalatan[®]으로 판매되고 있다.

[0004] 실상, 라타노프로스트는 녹내장 치료를 위하여 개발된 강력한 프로스타글란딘 F_{2a} 유사체이다. 이것의 화학명은 이소프로필-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-디히드록시-2-[(3R)3-히드록시-5-페닐펜틸]-사이클로펜틸]-5-헵테노에이트이며, 그 분자식은 C₂₆H₄₀O₅이고 그의 화학 구조식은 다음과 같다:



[0005]

[0006] 특히, 라타노프로스트는 알파-사슬 중의 카르복실산 부분이 에스테르화되어 활성 약물이 눈에 들어갔을 때의 생체이용성을 증가시키는 친지성 전구약물(lipophilic prodrug)이다. 나아가, 라타노프로스트는 각막을 통해 흡수

되는데 이 각막에서 이소프로필 에스테르 전구약물은 산 형태로 가수분해되어 생물학적으로 활성적으로 된다.

[0007] 비마토프로스트, 라타노프로스트 또는 트라보프로스트와 같은 몇몇 눈에 사용되는 프로스타글란딘은 또한 속눈썹 성장을 촉진할 수 있는 것으로 알려지기도 하였다. 이러한 프로스타글란딘은 따라서 속눈썹 술 감소증을 국소적으로 치료하는데도 이용될 수 있다.

[0008] 프로스타글란딘을 사용하는데 있어서 일반적으로 마주치게 되는 문제점은 이들이 화학적으로 불안정하다는 것이다. 특히, 라타노프로스트는 빛과 열에 매우 민감한 것으로 알려져 있다. 실상 이들 두 가지 인자(즉, 빛과 열)는 라타노프로스트의 가수분해 및/또는 산화를 일으켜 라타노프로스트의 안정성을 저하시킬 수 있다. 결과적으로, Xalatan®은 개봉하지 않은 병입 상태로 2-8℃의 암실에서 보관하여야만 한다.

[0009] 결국, 프로스타글란딘의 화학 안정성이 개선되고, 특히, 빛과 열에 대한 장기간 안정성이 향상된 프로스타글란딘 포뮬레이션에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 출원인은 이미 프로스타글란딘 에멀전을 발견한 바 있으며 이러한 에멀전이 프로스타글란딘을 안정화시키는 안정한 비히클이라는 것을 발견하였다 (예컨대 W02007/042262 참조).

[0011] 그러나, 출원인은 양이온성 물질(cationic agent), 종기로는 사급 암모늄 할라이드를 함유하는 양이온성 에멀전이 이 성분 불내성(intolerance)을 갖는 환자들에게 적합하지 않을 수도 있음을 깨닫게 되었다. 이러한 사급 암모늄에 대한 불내성은 각막 및 결막 병변과 관련되어 있다. 이들 병변은 안구건조 증후군, 알레르기, 손상, 백내장 수술, 라식(LASIK) 굴절교정수술, 화학화상, 트라우마, 자극, 세균, 진균 또는 바이러스 감염 또는 몇가지 약물들에 의한 부작용에 기인하는 것일 수 있다. 각막 또는 결막 병변은 각막, 결막 또는 술잔세포의 국부적 파괴이다. 이러한 병변들은 국부적이거나 확산될 수도 있으며, 각막미란, 간헐성 각막병(punctuate keratopathy), 상피 손상, 각막 궤양, 각막 반흔, 각막 박막화, 각막 천공, 각막염, 결막염, 상처, 미세한 마찰 등을 일으킬 수도 있다. 이러한 병변들은 유해하며, 상당한 통증을 수반한다. 이러한 병변들의 증상은 건조, 화끈거림 및 모래같은 눈 자극일 수 있다. 증상은 또한 눈이 가렵거나 따끔거리거나 찌르는 듯 하거나 눈이 피로한 것 등으로 설명될 수 있다. 다른 증상으로는 눈의 통증, 충혈, 잡아당기는 듯한 느낌, 눈 뒷면의 압력을 느끼는 것 등이다. 눈 표면에 대한 손상으로 인해 밝은 빛이 불편해지고 이에 민감해지는 증상이 심화된다. 출원인은 따라서 양이온 성분이 없는 에멀전을 강구하기에 이르렀다. 출원인은 양이온성 성분들이 프로스타글란딘을 안정화하는데 어떤 역할을 할 수 있을 거라고 생각하면서도, 본 발명에서 놀랍게도, 프로스타글란딘을 함유하되 양이온성 물질이 없는 에멀전이 장기간 안정함을 발견하였다. 본 출원인들은 양이온 계면활성제를 배제하였으며 비이온성 계면활성제를 찾는 노력을 하였다. 다시 한번 놀랍게도, 비이온성 계면활성제를 사용할 경우, 음이온성 에멀전이 얻어지는 것으로 나타났다. 특정 이론에 구애됨이 없이, 본 출원인은 제조 과정 중, 에멀전이 음하전된 성분들을 방출시키는 것으로 생각하고 있다.

[0012] 본 발명은 따라서 음하전되지 않은 출발 성분들로 만들어진 음이온성 에멀전에 관한 것이다. 본 발명의 한가지 실시상태에서, 본 발명의 제조방법의 출발 물질들은 어떠한 음이온성 계면활성제도 포함하지 않는다.

[0013] 본 발명은 종기로는 양이온성 성분이 함유되지 않는 프로스타글란딘 조성물에 관한 것으로, 이 프로스타글란딘 조성물은 시판 제품에 비해 프로스타글란딘의 안정성이 향상됨과 동시에 비독성이며 눈표면 병변을 갖는 환자가 관용할 수 있을 뿐만 아니라 적어도 시판되는 제품과 동등한 효능을 갖는다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 목적 및 상세한 설명

[0015] 본 발명의 한가지 목적은 다음을 함유함을 특징으로 하는 콜로이드성 수중유형 에멀전이다:

[0016] - 프로스타글란딘 F₂알과

[0017] - 요오드가가 ≤ 2인 오일,

[0018] - 비이온성 계면활성제, 및

- [0019] - 물,
- [0020] 여기서 상기 비이온성 계면활성제는 제조 과정 중에 음전하를 방출하고,
- [0021] 상기 에멀전은 10 mV 미만의 음의(negative) 제타 전위를 가지며 상기 에멀전은 폴리비닐 알코올을 함유하지 않는 것이다.
- [0022] 한가지 실시상태에서, 상기 에멀전은 인지질(phospholipids)를 전혀 함유하지 않는다.
- [0023] 또 다른 실시상태에서, 상기 에멀전은 폴리에톡실화 카스터 오일 유도체를 함유하지 않는다.
- [0024] 본 발명에서 "콜로이드성(colloidal)"이라 함은 에멀전이, 입도가 $\leq 1\mu\text{m}$ 이고 물 중에 분산된 계면 필름(interfacial film)에 의해 둘러싸인 유성(oily) 코어를 갖는 콜로이드 입자를 갖는다는 것을 의미한다. 일반적으로, 유성 코어는 프로스타글란딘과 오일을 포함하여 이루어진다. 프로스타글란딘은 친지성이기 때문에, 기본적으로 유성 코어 내에 존재하는 것으로 이해된다. 전형적으로, 에멀전은 에멀리언트, 종기로는 글리세롤, 또는 pH 조절제, 예컨대 NaOH, 삼투화제 및 보존제와 같은 다른 성분들을 부가적으로 함유할 수 있다.
- [0025] 본 발명의 에멀전에서 콜로이드성 입자들은 평균 입도가 $1\mu\text{m}$ 이하이며, 종기로는 300 nm 이하, 더욱 종기로는 100 내지 250 nm 범위인 것이 바람직하다.
- [0026] 한가지 실시상태에서, 프로스타글란딘은 프로스타글란딘 $F_{2\text{알파}}$, 그의 유도체, 전구체, 전구약물 또는 유사체이다. 종기로는 에멀전이 프로스타글란딘 $F_{2\text{알파}}$ 의 에스테르 전구약물, 아마이드 전구약물 또는 이들의 혼합물을 함유하는 것이 좋다. 에스테르 전구약물로는 C_1 - C_4 알킬 에스테르 전구약물, 예컨대, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 이소프로필 에스테르 또는 부틸 에스테르를 들 수 있고, 아마이드 전구약물로는 C_1 - C_4 알킬 아마이드 전구약물, 예컨대 메틸 아마이드, 에틸 아마이드, 이소프로필 아마이드 또는 부틸 아마이드를 들 수 있다.
- [0027] 특정 실시상태에서, 본 발명의 프로스타글란딘 $F_{2\text{알파}}$ 는 라타노프로스트, 이소프로필 우노프로스톤, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 타플루프로스트 또는 이들의 혼합물; 라타노프로스트, 이소프로필 우노프로스톤, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 타플루프로스트의 에스테르 또는 아마이드 전구약물; 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된다. 종기로는, 본 발명에 따른 에멀전은 라타노프로스트를 포함하는 것이다.
- [0028] 본 발명에 따른 에멀전의 유성 코어 중에 존재하는 프로스타글란딘의 양은 프로스타글란딘 $F_{2\text{알파}}$ 의 특성 및 그의 목적하는 용도에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시상태에서, 에멀전의 총 중량에 대한 프로스타글란딘 $F_{2\text{알파}}$ 의 양은 0.001 내지 1% w/w, 종기로는 0.002 내지 0.3% w/w이며, 더더욱 종기로는 0.004 내지 0.15% w/w이다.
- [0029] 특정 실시상태에서, 프로스타글란딘은 예컨대 도르졸라미드 또는 티몰롤과 같은 다른 항녹내장 활성 성분과 병용될 수도 있다.
- [0030] 또 다른 실시상태에서, 에멀전은 고안압 및/또는 녹내장을 치료하는데 유효한 양의 프로스타글란딘 $F_{2\text{알파}}$ 를 함유하는 안용 에멀전이다.
- [0031] 본 발명에 따라, 오일은 포화 오일 중에서 선택되는 것이 좋다.
- [0032] 본 발명에서, "포화 오일(saturated oil)"이라 함은 요오드가가 2 이하, 종기로는 2 미만인 오일을 가리키는데, 이는 오일이 이중결합 또는 삼중 결합을 함유하는 탄화수소사슬을 갖는 분자들을 실제로 함유하지 않음을 의미한다.
- [0033] 요오드가는 예컨대 유럽약전 모노그래프 2.5.4 또는 미국약전 401에 설명된 방법으로 측정할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 특정 실시상태에서, 오일은 유성(oily) 지방산, 유성 지방 알코올, 지방산 에스테르, 예컨대 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 식물성 오일, 동물성 오일, 미네랄 오일, 예컨대 퍼트콜라툼, 액상 파라핀, 반합성 오일, 예컨대 식물성유로부터 얻은 분획화된 오일, 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된다.
- [0035] 본 발명에서 "반합성 오일"이라 함은 천연 오일로부터 화학 합성에 의해 제조된 것을 의미한다.
- [0037] *특히, 본 발명에 따른 오일은 분획화된 코코넛 오일, 커널 오일(kernel oil) 또는 바바수 오일로부터 얻은 반

합성 오일이다. 더욱 구체적으로, 오일은 중쇄 트리글리세라이드(MCT: medium chain triglycerides)이다.

- [0038] 실제로, 유럽약전에 의하면, 중쇄 트리글리세라이드(MCT)는 가수분해에 의해 *Cocos nucifera* L.의 배유(endosperm)의 단단하고 건조된 분획으로부터 추출되는 고정 오일로서 얻어진 지방산을 분획화하고 다시 에스테르화함으로써 얻는다. MCT는 지방산의 매우 짧은 사슬 또는 중쇄 글리세라이드로 구성되어 있으며, 이것의 95% 이상은 포화된 지방산 옥탄산(카프릴산:caprylic acid) 및 데칸산(카프르산: capric acid)이다.
- [0039] 나아가, MCT는 커넬 오일과 바바수 오일 중에서 실질적인 양으로도 발견될 뿐만 아니라, 동물성 제품, 예컨대 유지방 중에서 발견되는데, 이러한 유지방은 MCT를 소량(4% 이하) 함유할 수 있다.
- [0040] 본 발명의 또 다른 실시상태에서, 에멀전의 pH는 좋기로는 4 내지 7, 특히 4.5 내지 6.5, 더더욱 좋기로는 5 내지 6인 것이 좋다.
- [0041] 본 발명의 바람직한 실시상태에서, 에멀전의 총 중량에 대한 오일의 양은 7% w/w 이하, 좋기로는 0.5 내지 5% w/w, 더더욱 좋기로는 1 내지 3%w/w인 것이 바람직하다.
- [0042] 일반적으로, 본 발명의 에멀전 중에 존재할 수 있는 비이온성 계면활성제는 알킬 폴리에틸렌 옥사이드, 알킬페놀 폴리에틸렌 옥사이드, 폴록사머, 틸록사폴, 알킬 폴리글루코사이드, 지방 알코올, 코카미드 MEA, 코카미드 DEA, 소르비탄 에스테르, 폴리옥실 스테아레이트, 폴리소르베이트 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0043] 본 발명의 바람직한 실시상태에서, 에멀전은 폴리소르베이트, 좋기로는 폴리소르베이트 80을 함유한다. 본 발명의 한가지 실시상태에서, 에멀전은 오직 1종의 비이온성 계면활성제를 함유하며 이것은 좋기로는 폴리소르베이트 80이다. 또 다른 실시상태에서, 에멀전은 유효량의 프로스타글란딘 F_{2알파}, 폴리소르베이트 80, MCT, 글리세롤 및 물을 함유한다.
- [0044] 본 발명의 또 다른 실시상태에서, 에멀전은 또한 퍼플루오로옥타노에이트, 퍼플루오로옥타노설포네이트, 알킬 설페이트염, 소듐 라우릴 에테르 설페이트, 알킬 벤젠 설포네이트, 비누 또는 지방산염 또는 이들의 혼합물과 같은 음이온성 계면활성제를 함유할 수도 있다.
- [0045] 일반적으로, 즈비터이온성 계면활성제는 도데실 베타인, 코카미도프로필 베타인, 코코 암포 글리시네이트 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0046] 일반적으로, 본 발명에 따른 계면활성제는 친수성 계면활성제(HLB 값이 높음) 및/또는 소수성 계면활성제(HLB 값이 낮음) 또는 이들의 혼합물을 포함한다.
- [0047] 특정 실시상태에서, 계면활성제는 폴록사머, 틸록사폴, 폴리소르베이트, 소르비탄 에스테르, 폴리옥실 스테아레이트 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0048] 또 다른 실시상태에서, 에멀전은 양이온성 물질, 특히 양이온성 계면활성제를 함유하지 않는다.
- [0049] 또 다른 실시상태에서, 에멀전은 수용성 폴리머, 특히 폴리비닐 화합물, 수용성 셀룰로스 화합물 또는 다당류 중에서 선택된 수용성 폴리머를 함유하지 않는다.
- [0050] 특정 실시상태에서, 에멀전 중 프로스타글란딘 F_{2알파} / 계면활성제 총합산량의 질량 비율은 0.01 내지 5, 또는 0.01 내지 4, 또는 0.01 내지 3, 또는 0.01 내지 2, 또는 0.01 내지 1, 또는 0.01 내지 0.99, 또는 0.02 내지 0.08, 또는 0.04 내지 0.06 또는 약0.05이다.
- [0051] 한가지 실시상태에서, 에멀전 총 중량에 대한 계면활성제의 양은 0.0005 내지 1 %w/w, 좋기로는 0.001 내지 0.5% w/w이고, 더욱 좋기로는 0.01 내지 0.5%w/w인데; 단, 프로스타글란딘 F_{2알파} /계면활성제의 총 합산량의 질량 비율은 0.01 내지 5이다.
- [0052] 본 발명에 따른 에멀전은 음의 제타 전위를 갖는다. 이 음 제타 전위는 좋기로는 -10 mV 미만 (-10mV는 제외됨), 더욱 좋기로는 -15 mV 미만, 더더욱 좋기로는 -20mV 이하의 값이다.
- [0053] 오래전부터 제타 전위는 콜로이드성 입자들 간의 상호작용의 세기를 나타내는 매우 훌륭한 지수라는 것이 알려져 왔으며, 콜로이드계의 안정성을 평가하는데 흔히 제타 전위 측정값이 이용되고 있다. 특정 계(시스템) 중에서 측정된 제타 전위는 표면 화학에 의존하며 그 주변 환경과의 상호반응 방식에도 의존한다.
- [0054] 일반적으로, 본 발명에 따른 에멀전은 시간이 지나도 물리적으로 안정하며 25℃에서 2년 동안 음의 제타 전위를 유지한다. 에멀전 한 방울의 표면 제타 전위는 적절한 소프트웨어가 구비된 Malvern Zetasizer 2000 (Malvern

Instruments, UK)와 같은 장치를 이용하여 전기영동적 이동성을 측정한 다음 이를 제시된 스탠다드값을 이용하여 보정함으로써 구한다.

- [0055] 최적의 입자 검출을 가능케 하는 산란 강도를 구하기 위해서, 필요하다면 에멀전을 증류수로 두배 희석한다. 샘플 계수율은 호모다인 검출법으로 100 내지 1000 KCps 사이여야 한다 (만일 헤테로다인 검출법이 이용된 경우에는 대조광선으로 인한 값을 빼야 한다). 150 mV의 일정한 셀 드라이브를 이용하여 25℃에서 연속 3회 측정하였다. 전기영동적 이동성을 물의 유전상수와 점도를 이용하여, 스몰루코우스키 방정식(Smoluchowsky equation)에 따라 제타 전위값으로 변환한다. 측정된 값은 3회 측정값의 평균에 상당한다.
- [0056] 특정 실시상태에서, 본 발명의 에멀전은 완충액을 함유하지 않는다.
- [0057] 본 발명에 따라, 에멀전은 오토클라브 처리 동안 물리적으로 안정하게 유지된다. 본 발명에 따라, "오토클라브 처리 autoclaving"라 함은 고온(예컨대 100 내지 200℃, 종기로는 121℃)의 오토클라브 중, 대기압보다 높은 주변 압력 103 kPa(15 psi)에서 장기간 (예컨대 10 내지 60분, 종기로는 10 내지 20분) 어떤 물질을 가압하여 증기 처리하여 상기 물질을 가열함으로써 상기 물질을 살균하는 것으로 정의된다. 즉, 증기와 압력이 미생물을 죽이는데 충분한 열을 전달함으로써, 상기 물질이 살균되는 것이다.
- [0058] 본 발명에 따라, "안정성"이라 함은 소정의 저장기간 및 그의 사용(즉, 그의 저장 수명)을 통해 특정 한도에서, 어떤 물질이 제조 시점에서 지니고 있던 것과 동일한 특성과 특징을 유지하는 정도를 나타내는 것이다.
- [0059] 안정성 테스트의 목적은, 약물질 또는 약품을 온도, 습도 및 빛과 같은 다양한 환경 인자에 노출시킨 경우, 시간 경과에 따른 이들의 품질에 관한 증거를 제공하는데 있다. 그 결과는 적절한 보관 조건, 재시험 기간 및 저장 수명을 설정하는데 도움이 될 수 있다.
- [0060] 비록 통상적인 안정성 연구는 약물의 유효기간(expiration date)에 궁극적인 영향을 미치는 인자들을 평가하는 것이지만, 이들 종래 연구는 시간과 비용을 많이 필요로 한다. 결국, 예를 들어 어떤 약품의 저장수명을 예측하기 위해서, 제약 산업분야에서는 일반적으로 "가속화 안정성 연구"(스트레스 테스트)를 실시한다. 이들 가속화 연구는 분해 경로를 확립하고 가능성이 높은 분해 산물을 동정함으로써 목적 분자의 고유한 안정성 메커니즘을 이해하는데 도움이 된다. 이들 유형의 연구에서는, 생성물을 극한 조건, 예컨대 약 40℃의 온도에서 6개월 동안 노출시킨다.
- [0061] 본 발명에서, 출원인은 에멀전을 80℃에서 14일간 노출시키는 "스트레스 테스트"를 개발하였다.
- [0062] 본 발명에 있어서, "관용성이 우수하다"라 함은 "치료 효과" 대 "눈의 불편함"의 비율이 환자에게 허용될만한 것으로서, 더 종기로는 위약이나 NaCl 용액 0.9%에 유사한 것이다.
- [0063] 본 발명의 또 다른 목적은 전술한 에멀전을 제조하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 음이온성 계면활성제를 함유하지는 않지만 제조 과정 중에 음이온 성분을 방출할 수 있는 것으로 나타난 비이온성 계면활성제를 함유하는 출발 물질로부터, 음 제타 전위를 갖는 에멀전을 제조하는데 관한 것이다.
- [0064] 본 발명의 방법은 다음의 출발물질, 즉:
- [0065] - 프로스타글란딘 F_{2알파}과
- [0066] - 요오드가가 ≤ 2인 오일,
- [0067] - 비이온성 계면활성제, 및
- [0068] - 물
- [0069] 을 이용하며, 여기서 상기 방법은 프로스타글란딘을 오일과 혼합함으로써 유성상을 제조하고, 비이온성 계면활성제와 물을 혼합함으로써 수성상을 만들며; 유성상과 수성상을 전단 혼합(shear mixing)시키고, 얻어진 에멀전의 pH를 조절한 다음 얻어진 에멀전을 필요에 따라 오토클라브 처리하는 것을 포함하여 이루어진다.
- [0070] 본 발명의 바람직한 실시상태에 따라, 본 발명의 방법은 다음 단계들, 즉:
- [0071] - 프로스타글란딘(예컨대 라타노프로스트)을 포화 오일(예컨대 MCT)와 혼합하여 유성상을 제조하는 단계;
- [0072] - 수용성 성분(예컨대 글리세롤 및/또는 폴리소르베이트 80)을 정제수와 혼합하여 수성상을 제조하는 단계;
- [0073] - 오일상과 수성상을 한데 혼합하는 단계;

- [0074] - 얻어진 조질의 에멀전을 좋기로는 75℃에서 급속 가열하는 단계;
- [0075] - 당업자에게 잘 알려진 수단, 예컨대 전단 혼합 방식에 의하여 에멀전 방울의 크기를 감소시키는 단계;
- [0076] - 아이스 배스를 이용하여 좋기로는 에멀전을 약 20℃까지 냉각하는 단계;
- [0077] - 냉각된 에멀전을 균질화하는 단계;
- [0078] - 필요에 따라, 예컨대 NaOH 또는 HCl을 이용하여 pH를 생리적 pH로 조정하는 단계;
- [0079] - 좋기로는 살균, 더욱 좋기로는 오토클라브에 의하여 살균 처리하는 단계를 포함하여 이루어진다.
- [0080] 본 발명에 따른 에멀전은 국소적으로, 눈 표면이나 틸 부분, 예컨대 속눈썹에 투여하는 것이 바람직하다.
- [0081] 본 발명의 한가지 목적은 고안압 및/또는 녹내장의 치료 방법에 사용하기 위한, 본 발명의 음이온성 수중유형 에멀전이다.
- [0082] 본 발명의 한가지 목적은 속눈썹의 성장 촉진 또는 속눈썹 술 감소증을 치료하는데 사용하기 위한, 본 발명의 음이온성 수중유형 에멀전이다.
- [0083] 본 발명의 한가지 목적은 본 발명에 따른 음이온성 수중유형 에멀전을 임의로 안과학적으로 허용가능한 담체와 복합적으로 함유하는 안용 포물레이션이다. 이것은 점안액, 안용 연고 또는 안용 겔 형태일 수 있다.
- [0084] 본 발명의 한가지 목적은 프로스타글란딘의 화학 안정성을 증강시키는데 있어서본 발명에 따른 음이온성 수중유형 에멀전의 용도이다.
- [0085] 본 발명의 한가지 목적은 본 발명에 따른 음이온성 수중유형 에멀전을 포함하는 전달 도구이다.
- [0086] 본 발명이 따른 전형적인 전달 도구는 렌즈, 안용 패치, 임플란트, 삽입물을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0087] 본 발명의 그 밖의 특징과 장점들은 후술하는 비제한적인 실시예를 참조하면 이해할 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0088] 도 1은 본 발명의 에멀전 투여 후 모양체(ciliary body) 및 각막 중의 라타노프로스트 유리산의 농도를 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0089] 실시예
- [0090] 1. 음이온성 수중유형 에멀전의 제조
- [0091] 본 발명에 따른 음이온성 수중유형 에멀전은 다음 단계들에 의하여 제조된다:
- [0092] - 50℃에서 프로스타글란딘(라타노프로스트)을 포화 오일(MCT)와 혼합하여 유성상을 제조하는 단계;
- [0093] - 50℃에서 글리세롤, 폴리소르베이트 80 및 정제수를 혼합하여 수성상을 제조하는 단계;
- [0094] - 오일상과 수성상을 한데 혼합하는 단계;
- [0095] - 얻어진 조질의 에멀전을 75℃에서 급속 가열하는 단계;
- [0096] - 당업자에게 잘 알려진 수단, 예컨대 16000 rpm (Polytron PT6100, 스위스 키네마티카사)에서 5분간 전단 혼합 방식에 의하여 에멀전 방울의 크기를 감소시키는 단계;
- [0097] - 아이스 배스를 이용하여 에멀전을 약 20℃까지 냉각하는 단계;
- [0098] - 냉각된 에멀전을 15000 psi에서 20분간 균질화하는 단계 (Emulsiflex C3, 캐나다 아베스틴사);
- [0099] - NaOH 1M을 이용하여 pH 를 pH 7로 조정하는 단계;
- [0100] - 에멀전을 오토클라브에 의하여 살균처리하는 단계.
- [0101] 에멀전의 조성을 다음 표 1에 나타내었다.

표 1

표 1

	성분	이론적 조성 (% w/w)
유성상 (Oily phase)	MCT (독일 사솔 게엠베하)	1.000
	라타노프로스트	0.005
수성상 (Aqueous phase)	글리세롤 (독일 머크)	2.400
	폴리소르베이트 80 (프랑스 세픽)	0.100
	물 (100 이하)	96.495
	NaOH 1M	qs pH 7
	합계	100 %

MCT (중쇄 트리글리세라이드)

qs : *quantum satis*

[0102]

[0103]

2. 안정성 테스트 및 비교 테스트

[0104]

실시예 1의 에멀전의 안정성을 가속 조건 "스트레스 테스트" (80℃에서 14일간)에 의해 평가하는 한편, 동일한 "스트레스 테스트" 조건 하에서 Xalatan[®]과 음이온성 에멀전(본 발명) 간의 비교 분석을 실시하였다. 두가지 테스트 모두에서 프로스타글란딘 함량은 HPLC-UV 방법에 의해 분석하였다.

[0105]

시험 결과를 표 2(안정성 테스트) 및 표 3(비교 테스트)에 나타내었다.

표 2

표 2

실시예 1의 에멀전	성상	제타 전위 (mV)	오스모몰 농도 (mOsm/kg)	pH	방울 크기 (nm)	라타노프로스트 (% w/w)
T= 0 일	백색의 우유같이 균질한에멀전 (턴달 효과)	-22.2	279	6.99	167	0.00514
T= 14 일	백색의 우유같이 균질한에멀전 (턴달 효과)	-33.7	288	5.61	186	0.00528

[0106]

[0107]

본 발명에 따른 에멀전은 적어도 14일 동안은 이러한 스트레스 시험 조건 (즉, 스트레스 테스트)에 노출된 후에도 현저한 안정성을 나타내었다.

표 3

표 3

	라타노프로스트 (% w/w)		pH		제타 전위 (mV)	
	T0 (일)	T14 (일)	T0 (일)	T14 (일)	T0 (일)	T14 (일)
실시예 1의 에멀전	0.00514	0.00528	6.99	5.61	-22.2	-33.7
Xalatan®	0.00510	0.00248	6.74	6.71	NA	NA

T0에서, 에멀전(본 발명)과 Xalatan®에 있어서의 프로스타글란딘의 농도는 0.005%에 가까웠다. 그러나, 이들 두 가지 에멀전을 "스트레스 테스트(80℃에서 14일간)"에 처하게 하자, 에멀전(본 발명)에서는 프로스타글란딘의 농도가 변함없이 유지된 반면, Xalatan®의 경우에는 농도가 절반 이하로 감소한 것을 관찰할 수 있다.

3. 표 1의 에멀전의 약동학(pharmacokinetic)/약력학(pharmacodynamic) 연구

수컷 및 암컷 뉴질랜드산 흰 토끼들에게 표 1의 에멀전을 투여하고, 다음의 표적 조직에 있어서의 투여 후 여러 시점 (0.25, 0.5, 1, 4, 6 및 24 시간)에서의 라타노프로스트 유리산 농도를 측정하였다: 결막, 각막, 방수 (aqueous humor) 및 모양체. Tmax와 AUC 0.5-24h를 구하여 이를 표 4에 나타내었다. 라타노프로스트 유리산은 에스테라제에 의해 그의 활성 형태로 가수분해된 라타노프로스트이다.

표 4

	수치 필드명	단위	음이온성 에멀전
방수	T _{max}	h	0.25-0.5
	AUC _{0.25-24h}	pgx h/ μ l	153
각막	T _{max}	h	0-0.25
	AUC _{0.25-24h}	pgx h/mg	1033
결막	T _{max}	h	0-0.25
	AUC _{0.25-24h}	pgx h/mg	144
모양체	T _{max}	h	0-0.25
	AUC _{0.25-24h}	pgx h/mg	112

T_{max}는 라타노프로스트 유리산의 최대 농도에 도달한 시점을 나타낸다.

도 1 (모양체 및 각막) 및 상기 실시예의 결과는, 라타노프로스트 유리산이 에멀전 투여 후 표적인 눈 조직에서 높은 농도로 존재함을 보여준다. 상기 농도는 슬렘관(Schlemm's canal)을 개구시켜 방수를 배출시킴으로써, 안압을 낮추는데 충분한 것으로 알려진 농도이다.

도면

도면1

