

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0022901 (43) 공개일자 2014년02월25일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 47/32</i> (2006.01) <i>A61K 47/34</i> (2006.01) <i>A61K 47/38</i> (2006.01) <i>A61K 47/10</i> (2006.01) <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61P 27/02</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7030489 (22) 출원일자(국제) 2012년04월19일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2013년11월18일 (86) 국제출원번호 PCT/US2012/034187 (87) 국제공개번호 WO 2012/145470 국제공개일자 2012년10월26일 (30) 우선권주장 61/478,084 2011년04월22일 미국(US)		(71) 출원인 알콘 리서치, 리미티드 미국 텍사스 포트 워쓰 사우쓰 프리웨이 6201(우: 76134) (72) 발명자 쵸환 마수드 에이. 미국 76016 텍사스 알링턴 레이크 타호 드라이브 3521 고쉬 팔레이 미국 76019 텍사스 포트 워쓰 커클랜드 코트 4221 (74) 대리인 최규팔

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **2종의 상이한 점도 증강제를 포함하는 점도 증강 시스템을 갖는 안과 조성물**

(57) 요약

본 발명은 2종의 상이한 점도 증강제를 포함하는 점도 증강 시스템을 갖는 안과 조성물에 관한 것이다. 본 수성 조성물은 조성물을 눈에 적용하였을 때 증강된 점도를 제공하는 제1 점도 증강제와 조성물을 눈에 적용한 후 점도를 증가(예를 들어, 겔화 또는 부분적 겔화)시켜서 조성물의 연장된 점도 증강을 제공하는 제2 점도제를 함유한다.

특허청구의 범위

청구항 1

- i) 조성물을 사람 눈의 안구 표면에 투여할 때 증강된 점도를 나타내지만, 이후 소모되어 점진적으로 점도를 상실하는 소모성 점도 증강제와;
- ii) 조성물을 사람 눈의 안구 표면에 투여할 때 낮은 점도를 나타내지만, 이후 눈의 안구 표면에 투여된 후에 증강된 점도를 나타내는 열 감응성 상전이 점도 증강제;로 구성되는 점도 증강 시스템 및 물을 포함하는 다회 투여용 국소 수성 안과 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 추가로 치료제를 포함하는 안과 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 열 감응성 폴리머가 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴락사머(예: 2개의 폴리옥시에틸렌 (폴리(에틸렌 옥사이드)) 친수성 사슬이 측면에 있는 중심의 폴리옥시프로필렌 (폴리(프로필렌 옥사이드))의 소수성 사슬로 구성된 비이온성 트리블록 코폴리머 (예: PLURONICS®, BASF에서 상업적으로 입수가 가능), 폴리-(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리에틸렌 글리콜로 형성된 블록 코폴리머(예: ABA 트리블록 코폴리머), 아크릴아미드, 예컨대 폴리 (N-이소프로필아크릴아미드) 및/또는 폴리(N,N-디메틸아크릴아미드), 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드를 포함하는 4-작용성 블록 코폴리머(예: TETRONICS®, BASF에서 상업적으로 입수가 가능) 또는 이들의 조합물로 구성되는 군에서 선택된 안과 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 소모성 폴리머가 카복시비닐 폴리머, HPMC, HEC, PVP, CMC, 폴리비닐 알코올 또는 이들의 조합물로 구성되는 군에서 선택된 안과 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 소모성 점도 증강제가 조성물에 적어도 10 cp 및 100 cp 이하의 추가 점도를 제공하는 안과 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물 중 소모성 점도 증강제의 농도가 적어도 약 0.10 w/v% 및 약 2.5 w/v% 이하인 안과 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물 중 열 감응성 점도제의 농도가 적어도 약 0.80 w/v% 및 약 10 w/v% 이하인 안과 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 열 감응성 점도제가 실질적으로 점도를 증가시키고, 바람직하게 실온(즉, 25 °C) 내지 사람 체온(즉, 37 °C), 보다 전형적으로 29 °C 내지 35 °C, 보다 더 전형적으로 32 °C 내지 34 °C 범위의 상승된 온도에서 겔화하거나 적어도 부분적으로 겔화하는 안과 조성물.

청구항 9

치료학적 유효량의 치료제;

- i) 조성물을 사람 눈의 안구 표면에 투여할 때 증강된 점도를 나타내지만, 이후 소모되어 점진적으로 점도를 상실하는, 폴리머성의 소모성 점도 증강제와;
- ii) 조성물을 사람 눈의 안구 표면에 투여할 때 낮은 점도를 나타내지만, 이후 눈의 안구 표면에 투여된 후에 증강된 점도를 나타내는 열 감응성 상전이 점도 증강제(여기에서 소모성 점도 증강제는 폴리머성이다)로 구성되

는 점도 증강 시스템; 및 물을 포함하는 다회 투여용 국소 수성 안과 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 열 감응성 폴리머가 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴락사머(예: 2개의 폴리옥시에틸렌 (폴리(에틸렌 옥사이드)) 친수성 사슬이 측면에 있는 중심 폴리옥시프로필렌 (폴리(프로필렌 옥사이드))의 소수성 사슬로 구성된 비이온성 트리블록 코폴리머 (예: PLURONICS®, BASF에서 상업적으로 입수가능), 폴리-(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리에틸렌 글리콜로 형성된 블록 코폴리머(예: ABA 트리블록 코폴리머), 아크릴아미드, 예컨대 폴리 (N-이소프로필아크릴아미드) 및/또는 폴리(N,N-디메틸아크릴아미드), 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드를 포함하는 4-작용성 블록 코폴리머(예: TETRONICS®, BASF에서 상업적으로 입수가능) 또는 이들의 조합물로 구성되는 군에서 선택된 안과 조성물.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 소모성 폴리머가 카복시비닐 폴리머, HPMC, HEC, CMC 또는 이들의 조합물로 구성되는 군에서 선택된 폴리머인 안과 조성물.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 소모성 점도 증강제가 조성물에 적어도 10 cp 및 100 cp 이하의 추가 점도를 제공하는 안과 조성물.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물 중 소모성 점도 증강제의 농도가 적어도 약 0.10 w/v% 및 약 2.5 w/v% 이하인 안과 조성물.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 조성물 중 열 감응성 점도제의 농도가 적어도 약 0.80 w/v% 및 약 10 w/v% 이하인 안과 조성물.

청구항 15

제9항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 열 감응성 점도제가 실질적으로 점도를 증가시키고, 바람직하게 실온(즉, 25 °C) 내지 사람 체온(즉, 37 °C), 보다 전형적으로 29 °C 내지 35 °C, 보다 더 전형적으로 32 °C 내지 34 °C 범위의 상승된 온도에서 겔화하거나 적어도 부분적으로 겔화하는 안과 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 치료제가 항녹내장제; 항신생혈관형성제; 항감염제; 항염증제; 성장인자; 면역억제제; 및 항알러지제로 구성되는 군에서 선택된 안과 조성물.

청구항 17

포유동물의 눈에 제1항 내지 제16항 중 어느 하나의 항의 안과 조성물을 국소 투여하는 것을 포함하는, 안과 조성물의 투여방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 포유동물이 사람인 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 투여단계가 조성물 점안액을 점안기에서 눈으로 방출하는 것을 포함하는 방법.

명세서

기술 분야

관련 출원

본 원은 2011년 4월 22일자로 출원한 미국 가특허출원 제61/478,084호에 대하여 우선권을 주장한다.

본 발명의 기술분야

본 발명은 2종의 상이한 점도 증강제를 포함하는 점도 증강 시스템을 갖는 안과 조성물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 조성물을 눈에 적용 (dispensing)할 때 증강된 점도를 제공하는 제1 점도 증강제와 조성물을 눈에 적용한 후 점도를 증가(예를 들어, 겔화 또는 부분적 겔화)시켜서 조성물의 점도 증강을 연장하는 제2 점도제(viscosity agent)를 함유하는 수성 안과 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

눈의 안구 표면에 국소적으로 전달되는 안과 조성물은 이러한 조성물의 점도가 증강되면 상당한 이점을 제공할 수 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 점도가 증강된 수성 안과 조성물은 대개 점도가 낮은 유사한 수성 조성물에 비해 치료제의 안내 침투를 증강하는 것으로 확인되었다. 다른 예로, 점도가 증강된 수성 안과 조성물은 점도가 낮은 유사한 수성 조성물에 비해 안구 건조 증상을 훨씬 더 경감할 수 있다.

이러한 지식에 기초하여 안과 업계에서는 점도가 증강된 안과 조성물을 개발하는데 많은 노력과 상당한 재원을 소비하고 있다. 그 결과, 대개는 폴리머 제제인 수많은 점도 증강제에 대해 안과 용액의 점도를 증강하는 능력이 시험되었으며 이러한 제제들 중 몇 종은 안과 용액에 널리 사용되고 있다. 시험되거나 사용된 폴리머의 예로는 비제한적으로 카복시비닐 폴리머, 셀룰로스 폴리머(예를 들어, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 등), 폴리스카라이드(예: 잔탄검), 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올 및 그외 다수가 있다.

일반적으로 점도 증강제를 사용하는 이외에, 또한 루액(tear fluid) 및/또는 다른 화학 성분과 함께 작용하여 국소 수성 안과 조성물에 목적하는 점도 증강을 제공하는 점도 증강 시스템도 개발되고 있다. 예를 들어, 여기에 다목적으로 그의 전체가 참조로 포함된 미국 특허 제7,169,767호에서는 눈에 투여되었을 때 겔화 또는 부분적으로 겔화하는 갈락토만난-보레이트 시스템을 기술하고 있다. 이 시스템은 특별히 여러 측면에서 바람직하지만, 증강된 점도 효과가 즉각적이지 않은 정도로 눈에서의 겔화에 시간이 걸린다.

눈에 투여했을 때 증강된 점도가 안과 조성물을 개선하는 것을 확인하였지만, 보통은 수성 안과 조성물을 눈 표면에 투여한 후에 점도가 장시간 동안 증강된 상태로 있는 것도 바람직하다. 이러한 장기간의 점도 증강은 특히 치료제의 안내 침투를 증강하는데 필요하다. 증강된 점도를 장기간 동안 얻기 위한 노력으로 안과 업계에서는 눈 표면에서 더 오랜 기간 동안 점도 증강제를 유지하는데 조력하는 점탄성 특성과 점액접착성(mucoadhesive property)을 갖는 점도 증강제, 특히 폴리머를 모색하고 개발하는데 집중하고 있다. 이와 관련하여 상당한 성과들이 얻어졌지만, 이러한 폴리머들은 증강된 특성을 가지고 있다 해도 대개 눈의 루액에서 너무 빨리 분산 및 용해된다. 또한, 이러한 폴리머의 일부는 시야 손상 및 다른 원치않는 효과를 야기할 수 있어서 눈 표면에는 바람직하지 않을 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

상기한 측면에서, 안과 업계에서는 안구 건조와 치료제 전달, 둘 다를 위한 국소 수성 안과 조성물의 점도 증강의 돌파구를 찾고 있는 중이다. 이와 같이, 본 발명은 조성물을 눈에 적용할 때 증강된 점도를 제공하는 제1 점도 증강제와, 조성물을 눈에 적용한 후 점도를 증가(예를 들어, 겔화 또는 부분적 겔화)시켜서 조성물의 개선된 점도 증강 연장을 제공하는 제2 점도제를 함유하는 수성 안과 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

본 발명은 점도 증강 시스템과 물을 포함하는 다회 투여(multi-dose)용 국소 수성 안과 조성물에 관한 것이다. 이 시스템은 소모성(dissipation) 점도 증강제와 열 감응성 점도제를 포함한다. 소모성 점도 증강제는 사람 눈의 안구 표면에 조성물을 투여할 때 증강된 점도를 나타내지만, 이후 소모되어 점진적으로 점도를 상실한다. 열 감응성(thermally sensitive) 점도 증강제는 사람 눈의 안구 표면에 조성물을 투여할 때 낮은 점도를 나타내지

만, 안구 표면에 투여 후 증강된 점도를 나타낸다. 조성물은 특히 치료제를 눈에 전달하는데 바람직하다. 적합한 열 감응제의 예는 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴락사머(예: 2개의 폴리옥시에틸렌 (폴리(에틸렌 옥사이드)) 친수성 사슬이 측면에 있는 중심의 폴리옥시프로필렌 (폴리(프로필렌 옥사이드))의 소수성 사슬로 구성된 비이온성 트리블록 코폴리머 (예: PLURONICS®, BASF에서 상업적으로 입수가능), 폴리-(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리에틸렌 글리콜로 형성된 블록 코폴리머(예: ABA 트리블록 코폴리머), 아크릴아미드, 예컨대 폴리 (N-이소프로필아크릴아미드) 및/또는 폴리(N,N-디메틸아크릴아미드), 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드를 포함하는 4-작용성 블록 코폴리머(예: TETRONICS®, BASF에서 상업적으로 입수가능), 이들의 조합물 등을 포함한다. 적합한 소모성 점도 증강제의 예는 카복시비닐 폴리머, HPMC, HEC, CMC, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈(PVP) 또는 이들의 조합물을 포함한다. 소모성 점도 증강제와 열 감응성 점도 증강제는 모두 폴리머일 수 있다.

[0011] 본 발명은 또한 포유동물의 눈에 안과 조성물을 국소 투여하는 방법에 관한 것이다. 조성물은 상기한 바와 같거나 다를 수 있다. 포유동물은 전형적으로 사람일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 조성물은 조성물의 점안액을 눈에 점안기에 의해 방출하여 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 발명은 2종의 상이한 점도 증강제를 포함하는 점도 증강 시스템을 갖는 수성 안과 조성물의 제공에 입각하고 있다. 점도 증강 시스템은 조성물을 눈에 적용했을 때 증강된 점도를 제공하는 제1 점도 증강제(전형적으로, 여기에서는 소모성 점도 증강제라 함)를 포함한다. 점도 증강 시스템은 또한 조성물을 눈에 적용한 후 점도를 증가(예를 들어, 겔화 또는 부분적 겔화)시켜서 조성물의 연장된 점도 증강을 제공하는 제2 점도제(전형적으로, 열 감응성 점도 증강제라 함)를 포함한다. 안과 조성물은 바람직하게 수성 안과 조성물, 예컨대 다회 투여용 수성 안과 용액이다. 안과 조성물은 특히 치료제를 눈에 전달하는 것과 안구 건조 증상의 경감에 사용하는데 바람직하다. 본 발명의 점도 시스템과 유사한 특징을 나타내는 2종 점도제 시스템이 2010년 12월 1일자로 출원된 "카복시비닐 폴리머를 함유하는 나노입자 현탁액"이란 제하의 미국 특허출원 제12/957,864호에 기술되어 있으며, 그 내용은 여기에 다목적으로 포함되었다.

[0013] 달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 조성물 성분들의 농도는 중량/부피 백분율(w/v%)이다.

[0014] 달리 언급되지 않는 한, 여기에서 언급된 조성물의 점도는 브룩필드 (Brookfield) 점도계로 원뿔 및 평판 구성을 사용하여 3-60 rpm 및 25 °C의 온도에서 측정되었다.

[0015] 본 발명의 제1 점도 증강제는 조성물 적용 전, 조성물 적용시 및 그 후의 기간 동안 안과 조성물에 증강된 점도를 제공한다. 적용 후, 증강된 점도를 유지하는 제1 점도 증강제의 작용이 소멸하기 때문에 제1 점도 증강제도 소모성 점도 증강제로 지칭된다. 제1 점도 증강제가 조성물을 눈에 적용한 후에 어느 정도의 점도 증강을 나타낼 수 있는 것으로 판단되지만, 소모성 점도 증강제는 적용 후 눈의 루액 내에 분산되고 점도 증강을 제공하는 그의 작용은 제2 또는 열 감응성 점도 증강제가 조성물의 점도 증강을 제공하는 작용을 얻는 기간 동안 소멸된다고 이해되어야 한다. 이것을 이하에서 더욱 상세히 설명하였다.

[0016] 소모성 점도 증강제는 달리 구체적으로 언급되지 않는다면 필수적으로 필요한 것은 아니나, 전형적으로 폴리머이다. 적합한 점도 증강제의 예는, 비제한적으로 카복시비닐 폴리머(예: Carbopol 934P 또는 974P, 미국 오하이오주 위클리프(Wickliffe)에 본사를 둔 The Lubrizol Corporation으로부터 상업적으로 입수 가능), 하이드록시에틸 셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 카복시메틸셀룰로스(CMC), 폴리비닐 알코올, PVP, 이들의 조합물 등을 포함한다.

[0017] 안과 조성물 내에서 소모성 점도 증강제의 농도는 사용된 특정 제제(들)의 종류 및 목적하는 조성물 점도에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 전형적으로 안과 조성물 내에서 소모성 점도 증강제의 농도는 적어도 약 0.05 w/v%, 보다 전형적으로 적어도 약 0.10 w/v%, 보다 전형적으로 적어도 약 0.80 w/v%, 가능하게 적어도 1.4 w/v%, 더욱 가능하게 적어도 1.9 w/v%, 및 전형적으로 약 5.0 w/v% 이하, 보다 전형적으로 3.0 w/v% 이하, 보다 전형적으로 2.5 w/v% 이하, 가능하게 1.9 w/v% 이하, 더욱 가능하게 0.8 w/v% 이하이다.

[0018] 소모성 점도 증강제는 전형적으로 조성물을 눈에 적용하기 전(예를 들어, 조성물이 점안기 같은 적용용기에 있을 때)에 조성물 내에서 점도의 1차적 제공체가 된다. 소모성 점도 증강제는 전형적으로 소모성 점도 증강제가 없는 조성물의 점도보다 적어도 5 센티포아즈(centipoise, cp), 보다 전형적으로 적어도 10 cp, 보다 더 전형적으로 적어도 20 cp, 가능하게 적어도 40 cp, 더욱 가능하게 적어도 60 cp 초과와 추가 점도를 조성물에 제공한다. 그러나, 그와 같은 추가 점도는 소모성 점도 증강제가 없는 조성물의 점도보다 전형적으로 약 500 cp 이하

보다 전형적으로 100 cp 이하, 보다 전형적으로 75 cp 이하, 가능하게 30 cp 이하, 더욱 가능하게 15 cp 이하 초과한다. 여기서 사용된, 소모성 점도 증강제가 없는 조성물의 점도는 소모성 점도 증강제가 물로 대체된 것을 제외하고 해당 조성물과 동일한 조성물을 형성하여 측정된다.

[0019] 본 발명의 제2 점도 증강제는 조성물 적용 후와 그 이후 기간 동안 안과 조성물에 증강된 점도를 제공한다. 적용 후, 증강된 점도를 유지하는 제2 점도 증강제의 작용이 증가한다. 전형적으로, 제2 점도제는 조성물을 눈 표면에 투여한 후 점도를 증가(예를 들어, 겔화 또는 부분적 겔화)시킨다. 바람직하게, 제2 점도제는 온도 변화에 감응하여, 눈에 적용된 후 조성물이 루액과 혼합되어 체온에 대해 가열되어 제2 점도 증강제가, 예를 들어 그의 겔화 또는 부분적 겔화에 의해 그 점도 및 조성물의 점도를 증가시킨다. 따라서, 제2 점도제는 여기에서 열 감응성 점도 증강제로 지칭된다. 열 감응성 점도 증강제는 눈에 투여된 후 조성물 분량의 점도를 그 분량의 조성물이 루액에 의해 이미 분산되지 않은 범위까지 증강하는 것으로 이해되어야 한다. 그러므로, 열 감응성 점도제가 눈에 투여된 후에만 조성물의 점도를 증가시킨다는 표현은 조성물 일부가 그의 점도를 증강시키는 것을 필요로 한다는 것이다.

[0020] 열 감응성 점도 증강제에 의해 제공된 점도 증강은, 적어도 부분적으로 소모성 점도 증강제가 증강된 점도를 제공하는 그의 작용을 상실하고 있는 기간 동안 발생한다. 이 방법으로, 본 발명의 조성물은 소모성 점도 증강제에 의해 조성물을 적용할 때 즉시 시작하여 열 감응성 점도 증강제에 의해 그 이후(즉, 소모성 점도제의 다량 분산 후) 상당 기간 동안 계속되는 일정 기간 동안 일관적으로 증강된 점도를 제공한다.

[0021] 열 감응성 점도 증강제는 전형적으로 폴리머이지만, 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 필수적인 것은 아니다. 열 감응성 점도제는 전형적으로 온도가 증가할 때 열 감응성 점도제의 가수분해 및/또는 겔화 또는 부분적 겔화에 의해 점도를 증가하는 하나 이상의 물질을 포함한다. 따라서, 열 감응성 점도제는 실질적으로 점도를 증가시키고, 바람직하게 실온(즉, 25 °C) 내지 사람 체온(즉, 37 °C), 보다 전형적으로 29 °C 내지 35 °C, 보다 더 전형적으로 32 °C 내지 34 °C 범위의 상승된 온도에서 겔화하거나 적어도 부분적으로 겔화한다. 여기서 사용된 "적어도 부분적 겔화"란 어구와 그의 변형은 이미 겔화된 용액 또는 성분의 추가 겔화도 포함한다. 또한, 여기서 사용된 "겔화(gelling)"란 용어와 그의 변형은 겔화되지 않은 용액 또는 성분의 약간 또는 충분한 겔화도 포함한다. 또한, 여기서 사용된, "점도를 실질적으로 증가시킨다"는 단지 열 감응성 점도제에 대해 적어도 20%(예를 들어, 100 cp 내지 120 cp), 더욱 바람직하게 적어도 40%의 점도 증가를 의미한다.

[0022] 바람직하게, 열 감응성 점도제는 상기한 상승된 온도에서 물리적 및/또는 화학적 변화(예를 들어, 가교결합, 도메인 형성, 복합화, 중합 등)를 일으켜서 점도를 증가하고, 바람직하게 겔화 또는 부분 겔화한다. 적합한 열 감응성 점도 증강제의 예는, 비제한적으로 에틸 하이드록시에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 폴락사머(예: 2개 폴리옥시에틸렌 (폴리(에틸렌 옥사이드)) 친수성 사슬이 측면에 있는 중심 폴리옥시프로필렌 (폴리(프로필렌 옥사이드))의 소수성 사슬로 구성된 비이온성 트리블록 코폴리머 (예: PLURONICS®, BASF에서 상업적으로 입수가능), 폴리-(락타이드-코-글리콜라이드) 및 폴리에틸렌 글리콜로 형성된 블록 코폴리머(예: ABA 트리블록 코폴리머), 아크릴아미드, 에컨대 폴리 (N-이소프로필아크릴아미드) 및/또는 폴리(N,N-디메틸아크릴아미드), 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드를 포함하는 4-작용성 블록 코폴리머(예: TETRONICS®, BASF에서 상업적으로 입수가능), 이들의 조합물 등을 포함한다. 바람직한 블록 폴리머는 상표명 REGEL®로 시판되고 있으며, 영국 런던의 Protherics로부터 상업적으로 입수할 수 있다.

[0023] 안과 조성물 내의 열 감응성 점도 증강제의 농도는 사용된 특정한 종류의 제제와 조성물의 목적하는 점도에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 전형적으로, 안과 조성물 내에서 열 감응성 점도 증강제의 농도는 적어도 약 0.05 w/v%, 보다 전형적으로 적어도 약 0.10 w/v%, 보다 전형적으로 적어도 약 0.80 w/v%, 가능하게 적어도 1.5 w/v%, 더욱 가능하게 적어도 5 w/v%, 전형적으로 약 22 w/v% 이하, 보다 전형적으로 15 w/v% 이하, 보다 전형적으로 10 w/v% 이하, 가능하게 5 w/v% 이하, 더욱 가능하게 2 w/v% 이하이다.

[0024] 열 감응성 점도 증강제는 조성물을 눈에 적용하기 전(예를 들어, 조성물이 점안기 같은 적용용기 내에 있을 때)에 조성물 내에서 점도를 제공할 수 있다. 그러나, 상기한 바와 같이, 소모성 점도 증강제는 전형적으로 조성물을 눈에 적용 또는 투여하기 전에 대부분의 점도를 조성물에 제공한다. 소모성 점도 증강제가 소멸되어 점도 증강을 제공하는 그의 작용을 상실하기 때문에 열 감응성 점도 증강제는 눈에서 조성물의 점도를 증강하게 된다.

[0025] 열 감응성 점도 증강제와 소모성 점도 증강제는 본 발명의 단일 조성물을 고려할 때 항상 서로 다른 것을 주지해야 한다. 점도제가 본 발명의 일 조성물 중에서 소모성 점도제일 수 있으나 동일한 점도제가 본 발명의 다른 조성물 중에서 열 감응성 점도제인 것이 가능할 수 있다. 그 제제가 어느 한쪽인지를 결정하는 인자는 투여후

제제의 특성과 관련하여 눈에 투여하기 전 그 제제의 특성이다.

- [0026] 바람직한 일 구체예에서, 본 발명의 조성물은 안과적으로 허용가능한 치료제를 포함한다. 본 발명에서 사용가능한 안과용 치료제의 비제한적 예는 다음과 같다: 항녹내장제, 항신생혈관형성제; 항감염제; 항염증제; 성장인자; 면역억제제 및 항알러지제. 항녹내장제로는 베타-차단제, 예를 들어 베타솔롤 및 레보베타솔롤; 탄산탈수효소 저해제, 예를 들어 브린졸아미드 및 도졸아미드; 프로스타글란딘, 예를 들어 트라보프로스트, 비마토프로스트 및 라타노프로스트; 세레토닌성 물질(serotonergics); 무스카린성 물질(muscarinics); 도파민성 아고니스트. 항신생혈관형성제의 예로는 아네코타브 아세테이트(RETAANETM, 미국 텍사스주 포트 워쓰의 AlconTM Laboratories, Inc. 제품) 및 리셉터 티로신 키나제 저해제(RTKi)를 포함한다. 항염증제로는 비스테로이드성 및 스테로이드성 항염증제, 예를 들어 트리암시놀론 아세토니드, 텍사메타손, 프레드니솔론, 디플루프레드네이트(difluprednate), 수프로펜, 디클로페낙, 케토폴락, 네파페낙, 리벵솔론 및 테트라하이드로코티솔을 포함한다. 성장인자와 성장인자 촉진제로는 EGF, PDGF 또는 VEGF를 포함한다. 항알러지제로는 올로파타딘, 에마다스틴(emadastine) 및 에피나스틴(epinastine)을 포함한다. 항감염제로는 목시플록사신, 시프로플록사신, 가티플록사신 및 오폴록사신을 포함한다. 안과 약물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다.
- [0027] 본 발명의 다른 구체예에서, 조성물은 안구건조증의 경감을 제공하기 위해 구성된다. 이러한 구체예에서, 조성물은 안구 건조 이외의 안 질환을 치료하기 위해 고안된 치료제를 포함하지 않을 수 있다. 보다 바람직한 구체예에서, 안구 건조 이외의 안 질환은 녹내장 또는 고안압증, 신생혈관형성, 감염, 면역 시스템의 억제, 안구 건조와 연관되지 않은 감염 및 알러지를 포함한다.
- [0028] 본 발명의 조성물은 보레이트를 포함할 수 있다. 여기에서 사용된, "보레이트"란 용어는 붕산, 붕산의 염, 보레이트 유도체 및 다른 약학적으로 허용가능한 보레이트 또는 이들의 조합물을 지칭한다. 가장 적합하게, 붕산, 소듐 보레이트, 포타슘 보레이트, 칼슘 보레이트, 마그네슘 보레이트, 망간 보레이트 및 기타 이러한 보레이트 염이다. 전형적으로, 보레이트는 사용될 때, 안과 조성물의 적어도 약 0.05 w/v %, 보다 전형적으로 적어도 약 0.18 w/v %, 더욱 가능하게 적어도 약 0.27 w/v %이고, 전형적으로 안과 조성물의 약 1.0 w/v % 미만, 보다 전형적으로 약 0.75 w/v % 미만, 보다 더 전형적으로 약 0.4 w/v % 미만, 더욱 가능하게 약 0.35 w/v % 미만이다.
- [0029] 본 발명의 조성물은 또한 폴리올을 포함할 수 있다. 여기서 사용된 "폴리올"이란 용어는 서로에 대하여 트랜스 구조에 있지 않은 두 개의 인접 탄소 원자 각각에 적어도 하나의 하이드록실 그룹을 갖는 화합물을 포함한다. 얻어지는 복합체가 수용성이고 약학적으로 허용가능하다면 폴리올은 선형 또는 환형, 치환 또는 비치환되거나 그의 혼합일 수 있다. 이러한 화합물들의 예는, 당, 당 알코올, 당산 (sugar acid) 및 유론산(uronic acid)을 포함한다. 바람직한 폴리올은 당, 당 알코올 및 당산, 예를 들어 비제한적으로 만니톨, 글리세린, 자일리톨, 소르비톨 및 프로필렌 글리콜이다. 폴리올은 둘 이상의 상이한 폴리올을 포함할 수 있다.
- [0030] 보레이트와 폴리올이 모두 조성물 내에 존재할 경우, 보레이트는 전형적으로 폴리올, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 및 만니톨, 또는 이들의 조합물과 상호작용하여 보레이트 폴리올 복합체를 형성한다. 이러한 복합체의 종류와 비율은 서로에 대하여 트랜스 구조에 있지 않은 인접한 탄소 원자의 폴리올 OH 그룹수에 따라 좌우된다. 폴리올과 보레이트 성분들의중량/부피 백분율은 복합체의 일부인지와 상관없이 그 양을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 유리하게, 보레이트와 폴리올은 완충제 및/또는 등장화제(tonicity agent)로서 작용할 수 있고 조성물의 보존효능을 강화하는데 조력할 수도 있다.
- [0031] 본 발명의 조성물은 또한 추가적인 또는 대안적인 적합한 완충제 시스템 또는 성분, 예를 들어 비제한적으로 트리스, 아세테이트 등을 포함할 수 있으나, 단 완충제가 열 감응성 폴리머를 방해하지 않아야 한다.
- [0032] 본 발명의 조성물은 전형적으로 보존제를 포함한다. 가능한 보존제는 과산화수소, 벤즈알코늄 클로라이드(BAK), 폴리머성 4급 암모늄 화합물(PQAM), 비구아니드(biguanide), 클로로헥시딘, 소르브산 등을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 이들 중에서, 벤즈알코늄 클로라이드 및 폴리머성 4급 암모늄 화합물, 예컨대 폴리쿼터늄-1이 매우 바람직한 것으로 나타났다.
- [0033] 본 발명의 조성물에서 유용한 폴리머성 4급 암모늄 화합물은 항미생물 효과를 가지며 안과적으로 허용가능한 화합물이다. 이러한 종류의 바람직한 화합물은 미국 특허 제3,931,319호; 제4,027,020호; 제4,407,791호; 제4,525,346호; 제4,836,986호; 제5,037,647호; 및 제5,300,287호; 및 국제특허(PCT) 출원 공보 WO 91/09523 (Dziabo et al.)에 기술되어 있다. 가장 바람직한 폴리머성 암모늄 화합물은 수평균분자량이 2,000 내지 30,000 인, POLYQUAD® 또는 ONAMER_M®이라고도 알려진 폴리쿼터늄-1이다. 바람직하게, 수평균분자량은 3,000 내지

14,000이다.

- [0034] 사용시, 폴리머성 4급 암모늄 화합물은 일반적으로 본 발명의 조성물에서 안과 조성물의 약 0.00001 w/v % 초과, 보다 전형적으로 약 0.0003 w/v % 초과, 보다 더 전형적으로 약 0.0007 w/v % 초과, 양으로 사용된다. 더욱이, 폴리머성 4급 암모늄 화합물은 일반적으로 본 발명의 조성물에서 안과 조성물의 약 0.01 w/v % 미만, 보다 전형적으로 약 0.003 w/v % 미만, 보다 더 전형적으로 약 0.0015 w/v % 미만의 양으로 사용된다.
- [0035] BAK는 일반적으로 본 발명의 조성물에서 안과 조성물의 약 0.001 w/v % 초과, 보다 전형적으로 약 0.003 w/v % 초과, 보다 더 전형적으로 약 0.007 w/v % 초과, 양으로 사용된다. 더욱이, BAK는 일반적으로 본 발명의 조성물에서 안과 조성물의 약 0.1 w/v % 미만, 보다 전형적으로 약 0.03 w/v % 미만, 보다 더 전형적으로 약 0.015 w/v % 미만의 양으로 사용된다.
- [0036] 본 발명의 조성물은 2종의 상이한 폴리올, 보레이트 및 증강된 보존효능을 제공하는 보존제(예를 들어, BAK 또는 폴리머성 4급 암모늄 화합물)를 사용함으로써 유리할 수 있다. 이러한 시스템의 예는, 다목적으로 여기에 그 전체가 포함된 미국 특허출원 공개 제2009/0232763호 및 제2010/0324031호에 기술되어 있다.
- [0037] 본 발명의 조성물은 다양한 추가 성분을 포함할 수 있다. 이러한 성분들은, 예를 들어 비제한적으로 추가적인 치료제, 추가 또는 대체 향미생물제, 현탁화제, 계면활성제, 추가 또는 대체 등장화제, 추가 또는 대체 완충제, 산화방지제, 추가 또는 대체 점도개질제, 킬레이트화제, 이들의 조합물 등이다.
- [0038] 본 발명의 조성물은 일반적으로 멸균 수용액으로 제제화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 조성물로 처리될 눈 및/또는 기타 조직에 적합하도록 제제화된다. 눈에 직접 적용하기 위한 안과 조성물은 눈에 적합한 pH와 장력을 가지도록 제제화된다. 또한, 조성물은 현탁액 또는 다른 종류의 용액일 수 있다.
- [0039] 본 발명의 조성물은 전형적으로 4 내지 9, 바람직하게 5.5 내지 8.5, 가장 바람직하게 5.5 내지 8.0 범위의 pH를 가질 수 있다. 특히 바람직한 pH 범위는 6.0 내지 7.8, 더욱 특별하게 6.4 내지 7.2이다. 조성물은 킬로그램 당 200 내지 400 또는 450 밀리오스몰(mOsm/kg), 더욱 바람직하게 240 내지 360 mOsm/kg의 삼투질 농도(osmolality)를 가진다.
- [0040] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 조성물이 USP 보존효능 요건뿐만 아니라 수성 약학 조성물에 대한 다른 보존 효능 기준을 만족할 수 있는 충분한 향미생물 활성을 갖는 다회 투여용 안과 조성물이다.
- [0041] 미국과 다른 국가/지역의 다회 투여용 안과 용액에 대한 보존 효능 기준을 다음 표에 나타내었다:

보존 효능 테스트 ("PET") 기준

(시간에 따른 미생물 집중원의 로그 수 감소)

	박테리아	진균
미국약전27판	7일까지 1로그 감소(90%); 14일까지 3로그(99.9%); 14일 이후에는 증가없음	조성물은 전체 테스트기간 동안 최초 집중원에 비교하여 0.5로그 이상 의 증가를 나타내지 않아야 한다.
일본약전	14일까지 3로그; 14일부터 28일까지 증가 없음	14일 및 28일에 최초 계수에서 증가없음
유럽약전 A ¹	6시간까지 2로그 감소(99%); 24시간까지 3로그; 28일 이후 회수 없음	7일까지 2로그 감소(99%) 및 이후 증가없음
유럽약전 B	24시간에 1로그 감소; 7일까지 3로그; 및 이후 증가없음	14일까지 1로그 감소(90%) 및 이후 증가없음
FDA/ISO 14730	14일 최초시도로부터 3로그 감소; 및 재시도에서 3로그 감소	14일 최초 값보다 더 높게 증가하지 않고, 28일까지 재시도 계수에서 14일 보다 더 높게 증가하지 않음

¹ 유럽 약전에는 2개의 보존 효능 기준 "A" 및 "B"가 있음.

- [0042]
- [0043] USP(미국약전) 27판의 상기한 기준은 USP의 이전 판, 특히 USP 24판, USP 25판 및 USP 26판에 기재된 요건과 실질적으로 동일하다.
- [0044] 출원인은 특별히 인용된 모든 참고문헌의 전체 내용을 본 명세서에 포함시켰다. 또한, 양, 농도, 또는 기타 값

또는 매개변수들이 범위, 바람직한 범위 또는 상위의 바람직한 값과 하위의 바람직한 값의 목록으로 제공된 경우, 이것은 범위들이 별도로 기재되었는지와 상관없이 상한 범위 또는 바람직한 값 및 하한 범위 또는 바람직한 값의 쌍으로 형성된 모든 범위를 구체적으로 기술하는 것으로 이해되어야 한다. 여기에서 수치값의 범위가 인용된 경우, 달리 언급되지 않는 한 이 범위는 그의 말단값, 및 범위 내의 모든 정수와 분수를 포함한다. 본 발명의 범위가 범위를 정의할 때 인용된 특정 값으로 제한되지는 않아야 한다.

[0045] 본 발명의 다른 구체예들은 본 명세서와 여기에 기술된 본 발명의 실시를 고려할 때 당업자들에게 명백한 것이다. 본 명세서와 실시예들은 예시로서만 간주되며, 본 발명의 실제 범위와 사상은 이하의 특허청구범위와 그의 등가물에 의해 표시된다.

[0046] 하기 표 1은 본 발명의 안과 조성물의 예시적인 바람직한 제제에 적합한 예시적인 성분들과 이들 성분들에 대한 바람직한 중량/부피 백분율을 제공하는 것이다. 특정 성분들은 표 1의 성분들에서 추가 또는 제거될 수 있고 성분들의 농도를 변경할 수 있으며 pH값은 본 발명의 범위 내에 있으면서 변화시킬 수 있다.

표 1

[0047]

성분	w/v 백분율
안과적으로 허용가능한 치료제	0.7
소모성 점도 증강제	0.8
열 감응성 점도 증강제	0.2 또는 0.8
완충제 (예: 보레이트)	0.3
폴리올 (예: 만니톨 또는 프로필렌 글리콜)	0.6
염화나트륨	0.35
보존제	BAK 0.01 또는 PQAM 0.001
NaOH 또는 트로메타민/HCl	pH=7.0까지 충분량
정제수	100%까지 충분량

[0048] 표 1의 중량/부피 백분율은 $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 90\%$ 의 중량/부피 백분율 이상으로 변경할 수 있고 특별히 이러한 가변도를 사용하여 본 발명의 성분들에 대한 범위를 구성할 수 있다. 예를 들어, $\pm 20\%$ 의 가변도를 갖는 10%의 성분 중량/부피 백분율은 이 성분이 8 내지 12 w/v %의 중량/부피 백분율 범위를 가질 수 있는 것을 의미한다.