



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년07월22일

(11) 등록번호 10-1538280

(24) 등록일자 2015년07월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/56 (2006.01) **A61P 27/02** (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7013505(분할)

(22) 출원일자(국제) 2007년03월09일

심사청구일자 2014년06월18일

(85) 번역문제출일자 2014년05월20일

(65) 공개번호 10-2014-0070670

(43) 공개일자 2014년06월10일

(62) 원출원 특허 10-2008-7025058

원출원일자(국제) 2007년03월09일

심사청구일자 2012년02월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/006013

(87) 국제공개번호 WO 2007/106381

국제공개일자 2007년09월20일

(30) 우선권주장

11/636,293 2006년12월07일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP평성05070356 A

JP2005508866 A

(73) 특허권자

씨엘에스 파머수티컬스, 인크.

미국, 뉴욕 10003, 뉴욕, #331, 세컨드 애비뉴 168

(72) 발명자

샘슨, 씨., 마이클

미국, 뉴욕 10016, 뉴욕, #25케이, 퍼스트 애비뉴 630

리앙, 보

미국, 뉴저지 08648, 로렌스빌, 멘드리 코트 29

카프리오티, 요셉 에이.

미국, 뉴욕 10003, 뉴욕, 아파트먼트 13지, 이스트 씨턴스 스트리트 321

(74) 대리인

강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 35 항

심사관 : 최영희

(54) 발명의 명칭 포비돈-요오드를 포함하는 안과용 조성물

(57) 요약

스테로이드 또는 비-스테로이드성 항염 약물과 조합된 0.01% 내지 10.0%의 포비돈-요오드로 구성된 국소용 안과용 조성물. 이 용액은 박테리아, 마이코박테리아, 바이러스, 진균류, 또는 아메바 유발물질로부터의 눈의 적어도 하나의 조직의 활성 감염의 치료 및 적절한 임상적 해결 (예컨대, 각막 찰과상, 수술후 예방, 라식/라섹 수술 후 예방)에서 상기 감염을 방지하기 위한 처리에서 유용하다. 또한 이 용액은 눈 수술후의 환자의 감염 및 염증의 예방에 효과적이다.

(30) 우선권주장

60/782,629 2006년03월14일 미국(US)

60/848,315 2006년09월29일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

다음을 포함하며, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 효과적인, 눈에 국소 투여하기에 적합한 안과용 조성물:

- a) 중량으로 0.01 % 내지 10% 농도의 포비돈-요오드, 및
- b) 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트 및 프레드니솔론 소듐 포스페이트로 구성된 그룹으로부터 선택되는 스테로이드.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 포비돈-요오드는 중량으로 0.1% 내지 2.5% 임을 특징으로 하는 안과용 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 포비돈-요오드는 중량으로 0.5% 내지 2%임을 특징으로 하는 안과용 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 상기 조성물에서 포비돈-요오드와 스테로이드의 총 중량은 중량으로 0.1% 내지 4.5% 임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 상기 스테로이드는 중량으로 0.01 내지 10%의 농도임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 스테로이드는 중량으로 0.05 내지 2%의 농도임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 통증을 경감시키는 국소 마취제를 더욱 포함하고, 상기 국소 마취제는 프로파라카인, 리도카인, 테트라카인 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 눈의 조직 내부로 포비돈-요오드의 침투를 촉진시키는 침투 촉진제를 더욱 포함하고, 상기 침투 촉진제는 국소 마취제임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 항균 보존제(antimicrobial preservative)를 더욱 포함함을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서, 상기 항균 보존제는 벤잘코늄 클로라이드, 치메로살, 클로로부탄올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알콜, EDTA, 소르브산, 오나머 M 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 11

제 9항에 있어서, 상기 항균 보존제는 용액에서 중량으로 0.001% 내지 1.0%의 농도임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 보조용매 또는 계면활성제를 더욱 포함함을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 보조용매 또는 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 플루로닉 F-68, 플루로닉 F-84, 플루로닉 P-103, 시클로텍스트린, 티록사폴 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 14

제 12항에 있어서, 상기 보조용매 또는 계면활성제는 조성물에서 중량으로 0.01% 내지 2%의 농도임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 점증제를 더욱 포함함을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서, 상기 점증제는 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 파이롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 17

제 15항에 있어서, 상기 점증제는 용액에서 중량으로 0.01% 내지 2%의 농도임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 18

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 연고, 크림, 젤, 또는 방출제어형 또는 서방형 매질의 형태임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 19

제 1항에 있어서, 상기 미생물은 박테리아, 바이러스, 진균류, 및 아메바로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 박테리아는 마이코박테리아임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 21

제 1항에 있어서, 상기 눈의 적어도 하나의 조직의 질환은 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염, 결막염, 각막 찰과상, 염증성 궤양 각막염, 상피 각막염, 기질 각막염 및 헤르페스바이러스-관련각막염으로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 22

제 1항에 있어서, 상기 예방은 각막 찰과상 또는 눈 수술 후 감염의 예방임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 23

제 1항에 있어서, 다음을 포함하는 안과용 조성물 :

0.5 내지 2% (w/w)의 포비돈-요오드;

0.05 내지 2% (w/w)의 스테로이드;

0.005% 내지 0.02% (w/w)의 EDTA;

0.01 내지 0.5% (w/w)의 염화 나트륨;

0.02 내지 0.1% (w/w)의 티록사폴;

0.5% 내지 2% (w/w)의 황산 나트륨; 및

0.1 내지 0.5% (w/w)의 하이드록시에틸셀룰로오스;

여기서 상기 스테로이드는 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트 및 프레드니솔론 소듐 포스페이트로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 함.

청구항 24

제 1항에 있어서, 다음을 포함함을 특징으로 하는, 안과용 조성물:

1.0% (w/w)의 폴리비닐피롤리돈-요오드 복합물;

0.1% (w/w)의 스테로이드;

0.01% (w/w)의 EDTA;

0.3% (w/w)의 염화 나트륨염;

0.05% (w/w)의 티록사폴;

0.2% (w/w)의 황산 나트륨; 및

0.25% (w/w)의 하이드록시에틸셀룰로오스,

여기서 상기 스테로이드는 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트 및 프레드니솔론 소듐 포스페이트로 구성된 그룹에서 선택됨을 특징으로 함.

청구항 25

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 빛 환경에서 3개월의 기간 이후 포비돈-요오드의 중량으로 90% 및 스테로이드의 중량으로 90%를 보유함을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 26

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 빛 환경에서 1년의 기간 후 포비돈-요오드의 중량으로 90% 및 스테로이드의 중량으로 90%를 보유함을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 27

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 수용액임을 특징으로 하는, 안과용 조성물.

청구항 28

a) 중량으로 0.01 % 내지 10% 농도의 포비돈-요오드, 및

b) 프레드니솔론, 프레드니솔론 아세테이트 및 프레드니솔론 소듐 포스페이트로 구성된 그룹으로부터 선택되는 스테로이드

을 포함하며, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 효과적인, 눈에 국소 투여하기에 적합한 안과용 조성물이되, 여기서 상기 조성물은 1회 이상 눈에 투여되는, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 안과 질환의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 29

제 28항에 있어서, 상기 포비돈-요오드, 및 스테로이드의 총합은 1회 투여량 당 0.001 mg 내지 5 mg임을 특징으로 하는, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 안과 질환의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 30

제 28항에 있어서, 상기 조성물은 1회 투여량 당 10 마이크로리터 내지 200 마이크로리터 투여됨을 특징으로 하

는, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 안과 질환의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 31

제 28항에 있어서, 상기 조성물은 1회 투여량 당 50 마이크로리터 내지 80 마이크로리터 투여됨을 특징으로 하는, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 안과 질환의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 32

제 28항에 있어서, 상기 조성물은 하루에 1 내지 4회 눈에 투여됨을 특징으로 하는, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 안과 질환의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 33

제 28항에 있어서, 상기 조성물은 하루에 1 내지 24회 눈에 투여됨을 특징으로 하는, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 안과 질환의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 34

제 28항에 있어서, 상기 조성물은 투여 단계 이전에 적어도 1개월 동안 보관됨을 특징으로 하는, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 안과 질환의 치료 또는 예방용 조성물.

청구항 35

제 28항에 있어서, 상기 조성물은 빛 환경하에 보관됨을 특징으로 하는, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 안과 질환의 치료 또는 예방용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

발명의 배경

감염성 결막염은 미생물의 침범에 부수되는 결막의 염증에 의해 특징되는 안과 질환이다. 사람에게 결막염을 야기할 수 있는 미생물에는 박테리아 (마이코박테리아 종을 포함), 바이러스, 진균류, 또는 아메바가 포함된다. 박테리아성 결막염에 대한 현재의 치료는 항생 점적액으로 이루어지고 있다. 항생 점적액은 바이러스성 결막염에 대해 무력하기 때문에, 이러한 감염의 치료는 증상을 경감시키는 것으로만 구성된다. 진균류 및 아메바 결막염에 대한 치료는, 항-박테리아 또는 항-바이러스 활성이 없으며 또한 눈 표면에 대해 독성을 띠는 약제들 중에서 협소하게 선택된다.

배경 기술

감염성 결막염에서 박테리아, 바이러스, 또는 진균류와 같은 다양한 원인 체제들의 진단은, 경제적으로 가능하지 않은데, 왜냐하면 정확한 진단은 통상의 건강관리 분야에 쉽게 통합되지 않는 복잡한 실험실 배양을 필요로 하기 때문이다. 정확한 진단이 현실적으로 불가능하기 때문에, 대부분의 결막염은 배양없이 박테리아성인 것으로 추정되며 항생제로 치료된다. 항생 치료(treatment)는 차선책인데, 왜냐하면 항생 치료는 바이러스성 또는 진균성 결막염에 대해서는 효과가 없기 때문이다.

눈 감염의 해결에서 스테로이드의 사용이 조심스럽게 접근된다. 스테로이드는 급성 감염에서 염증의 중증성을 감소시키는 이점을 가질 수 있으나, 이들은 또한 특정 감염에 대한 감수성을 증가시키는 것으로 알려져있다.

국소적 코르티코스테로이드는 눈의 염증을 제어하기 위해 통상적으로 사용된다. 이들의 작용 기전은 면역 및 엄청난 염증을 유발할 수 있는 후속적인 조직 파괴의 저해에 관련된다. 코르티코스테로이드는 감염에 대해 싸우는 신체의 고유 능력을 제한하는 바람직하지 못한 부작용을 가진다. 사실상, 마이코박테리아, 바이러스, 또는 진균류에 대한 부적절한 스테로이드 사용은 부작용으로 감염의 과정을 악화시킬 수 있다. 그러므로, 눈의 감염에서 항균-스테로이드 제제를 조합하여 사용하는 것은 상당한 위험성으로 인하여 숙련된 안과 의사의 세심한 관찰하에서만 권고된다. 실제로, 가장 통상적으로 처방되는 안과용 항균-스테로이드 약물의 조합물인 Tobradex^R (알콘 사)는 특히, 그 사용에 절대적인 금기사항으로서 '각막 및 결막의 바이러스성 질병, 마이코박테리아

감염, 및 진균성 감염'을 열거하고 있다. 명확하게, 이들 조합 약물은 박테리아성 감염이 확인될 수 없는 감염성 결막염에 대하여도 사용되지 않는 것이었다.

- [0006] 요컨대, 현재 결막염 또는 각막염의 요인들 모두에 대해 광범위한 활성을 가지는 안과용 항균 약물이 존재하지 않으며, 현재 잠재적으로 본래 바이러스성 또는 진균성일 수 있는 감염성 결막염 또는 각막염에서 안전하게 사용될 수 있는 허가된 항균/스테로이드, 또는 항균/비 스테로이드성 항염제의 조합 약물이 존재하지 않는다.

발명의 내용

- [0007] 발명의 요약
- [0008] 본원발명은 항염 약제, 스테로이드, 또는 항염제와 스테로이드의 조합물과 조합된 0.01% - 10% (중량/중량 또는 중량/부피)의 포비돈-요오드로 이루어진 안과용 조성물이다. 바람직한 구체예에서, 포비돈-요오드 (PVP-I)는 0.1% 내지 2.5%, 0.5 내지 2%, 0.75 내지 2%, 0.8 내지 2%, 0.9 내지 2%, 1% 내지 2% 또는 1% 내지 1.5%이다. 또다른 구체예에서, PVP-I, 항염제 및 스테로이드의 총 중량은 0.1% 내지 4.5%이다. 이 용액은 결막 및 각막의 감염의 치료에 유용하다. 포비돈-요오드의 광범위한 스펙트럼은 마이코박테리아, 바이러스, 진균류, 및 아메바에 의해 야기되는 눈의 결막 또는 각막성 감염의 경우에 이 조합물을 사용될 수 있게 할 것이다; 이점은 상기 감염들에 대해 금기되는, 현재 입수가 가능한 조합 항균-스테로이드 안과용 조성물과 구별되는 점이다. 추가적으로, 상기 용액은 최근의 안과 수술로부터 회복중인 환자들의 염증 제어 및 감염 예방에 유용할 것이다. 수술 후 시기에 사용가능하며 바이러스, 진균류, 마이코박테리아 및 아메바성 감염에 유용한 항균/항-염증 또는 항균/스테로이드 조합물은 현재 존재하지 않는다.
- [0009] 본원발명의 한 구체예는 눈에 대한 국소 투여에 적합하고, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 유효한 안과용 조성물에 관계된다. 예방은, 예를 들면, 수술 후 감염으로부터의 예방, 신생아의 탄생 후 감염으로부터의 예방, 또는 오염 물질과의 우연한 접촉으로부터의 예방이 될 수 있다. 오염 물질과의 우연한 접촉은, 예를 들면, 수술 중 또는 식품 가공 중에 발생할 수 있다. 이 조성물은 0.01% 내지 10% 농도의 포비돈-요오드, 및 항염제, 스테로이드, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0010] 포유동물의 눈은 두 개의 주요 부분들로 나뉘어질 수 있다: 전안부와 후안부. 전안부는 초자체액의 앞부분에서 다음 조직을 포함하는 눈의 앞쪽 3분의 1 부분이다: 각막, 홍채, 모양체, 및 수정체. 전안부 안에서 다음의 두 가지 액체-충전 공간들이 존재한다: 전안방 및 후안방. 전안방은 각막의 후방 표면 (즉, 각막 내피)과 홍채 사이에 위치한다. 후안방은 홍채와 유리체의 앞면 사이에 위치한다: 후안부는 눈의 뒤쪽 3분의 2인데, 이는 전방 유리체 막 및 그 뒤에 있는 다음 모든 조직들을 포함한다: 초자체액, 망막, 맥락막, 및 시신경. 일부 동물들에서, 망막은 반사층 (타페텀 루시둠)을 포함하는데, 반사층은 각각의 광감성 세포가 인지하는 빛의 양을 증가시켜, 동물로 하여금 적은 빛 조건하에서 더욱 잘 볼 수 있게 한다.
- [0011] 스테로이드와 조합된 포비돈-요오드 제제는, 적절한 pH 범위에서 존재할 때, 눈에 대한 PVP-I의 바람직하지 못한 자극 효과를 제거하였음을 발견한 것은 놀라운 일이었다. 본원발명은 수-불용성 약물의 pH 안정한 수성 현탁액을 제공하는데, 이것은 연장된 보관 기간 이후에 조차도 이러한 상태를 유지한다.
- [0012] 바람직한 구체예에서, 안과용 조성물은 0.1 중량% 내지 2.5 중량%, 또는 더욱 바람직하게는, 0.5 중량% 내지 2 중량% 농도의 포비돈-요오드를 함유한다. 또다른 바람직한 구체예에서, 안과용 조성물은 0.1% 내지 2.5% (중량 대 부피, 또는 중량 대 중량) 또는 0.1% 내지 4.5%의 포비돈-요오드, 항염제, 스테로이드의 총 중량을 가진다.
- [0013] 안과용 조성물 중 스테로이드는 0.01 내지 10%의 농도일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 스테로이드는 0.05 내지 2%의 농도이다.
- [0014] 안과용 조성물은 (1) 통증을 경감시키는 국소 마취제 (2) 눈의 조직 내부로 포비돈-요오드의 침투를 촉진시키는 침투 촉진제(이것은 국소 마취제일 수 있다) (3) 항균 방부제, 이것은, 예를 들면, 약 0.001 중량% 내지 1.0 중량%의 농도일 수 있다; (4) 보조용매 또는 비이온성 계면활성제 - 계면활성제는, 예를 들면, 중량으로 약 0.01% 내지 2% 일 수 있다; (5) 점증제, 이것은 예를 들면, 중량으로 약 0.01% 내지 2% 일 수 있다; 및 (6) 적합한 안과용 매질을 더욱 포함할 수 있다.
- [0015] 안과용 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 연고, 크림, 젤, 또는 방출제어형/서방형 매질의 형태일 수 있다. 예를 들면, 조성물은 콘택트 렌즈 용액, 안약, 눈물 등의 형태일 수 있다.
- [0016] 안과용 조성물은 미생물 감염의 치료 및/또는 예방을 위해 사용될 수 있다. 미생물은 박테리아, 바이러스, 진균

류, 또는 아메바, 기생충, 또는 이들의 조합이 될 수 있다. 박테리아는 마이코박테리아 일 수 있다. 또한, 용액은 결막염, 각막 찰과상, 염증성 궤양 각막염, 상피 각막염, 기질 각막염 및 헤르페스바이러스-관련 각막염과 같은 질환의 예방을 위하여 또는 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0017]

예를 들면, 안과용 조성물은 5 내지 7의 pH 범위에서 다음을 포함할 수 있다: 0.5 내지 2% (w/w)의 폴리비닐파이롤리돈-요오드 복합물; 0.05 내지 2% (w/w)의 스테로이드; 0.005% 내지 0.02% (w/w)의 EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산); 0.01 내지 0.5% (w/w)의 염화 나트륨; 0.02 내지 0.1% (w/w)의 티록사폴; 0.5% 내지 2% (w/w)의 황산 나트륨; 및 0.1 내지 0.5% (w/w)의 하이드록시에틸셀룰로오스. 더욱 구체적으로, 안과용 조성물은 5.5 내지 6.5의 pH 범위에서 다음을 포함할 수 있다: 1.0% (w/w)의 폴리비닐파이롤리돈-요오드 복합물; 0.1% (w/w)의 스테로이드; 0.01% (w/w)의 EDTA 디하이드레이트; 0.3% (w/w)의 염화 나트륨; 0.05% (w/w)의 티록사폴; 1.2% (w/w)의 황산 나트륨; 및 0.25% (w/w)의 하이드록시에틸셀룰로오스. 한 구체예에서, 조성물은 5 내지 7의 pH 범위에서 본질적으로 0.5 내지 2% (w/w)의 폴리비닐파이롤리돈-요오드 복합물; 0.05 내지 2% (w/w)의 스테로이드; 0.005% 내지 0.02% (w/w)의 EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산); 0.01 내지 0.5% (w/w)의 염화 나트륨; 0.02 내지 0.1% (w/w)의 티록사폴; 0.5% 내지 2% (w/w)의 황산 나트륨; 및 0.1 내지 0.5% (w/w)의 하이드록시에틸셀룰로오스로 구성된다. 또다른 구체예에서, 조성물은 5.5 내지 6.5의 pH 범위에서 본질적으로 1.0% (w/w)의 폴리비닐파이롤리돈-요오드 복합물; 0.1% (w/w)의 스테로이드; 0.01% (w/w)의 EDTA 디나트륨; 0.3% (w/w)의 염화 나트륨; 0.05% (w/w)의 티록사폴; 1.2% (w/w)의 황산 나트륨; 및 0.25% (w/w)의 하이드록시에틸셀룰로오스로 구성된다.

[0018]

물론, 유리산, 디나트륨, 또는 테트라나트륨 염과 같은 많은 형태일 수 있음이 공지되어 있다. 스테로이드는 텍사메타손, 프레드니솔론 또는 프레드니손일 수 있다. 이들 스테로이드는 이들의 소듐 포스페이트 형태(예컨대, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 또는 프레드니손 소듐 포스페이트) 또는 아세테이트 형태(예컨대, 텍사메타손 아세테이트, 프레드니솔론 아세테이트, 또는 프레드니손 아세테이트) 일 수 있다. 프레드니솔론은 프레드니손의 활성 대사산물이며, 프레드니손은 프레드니솔론 대신 사용될 수 있는 것으로 생각된다.

[0019]

바람직한 구체예에서, 안과용 조성물은 제조 후 1개월, 2개월, 3개월, 6개월 후 자신의 PVP-I의 90% 이상 및 스테로이드의 적어도 90% 이상을 보유한다. 이것은 적어도 상기 (예컨대, 앞부분의 두 문단에) 열거된 조성에 따라 안과용 조성물을 제조함에 의해 달성될 수 있다. 이러한 안정성은 조성물이 100 룩스 내지 1000 룩스의 빛이 드는 실내 환경에서 실온에 보관될 때조차도 유지된다. 한 바람직한 구체예에서, 조성물은 수용액이다.

[0020]

또다른 구체예에서, 본원발명은 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염 또는 눈 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 관계하는데, 이 방법은 상기 논의된 바와 같은 안과용 조성물을 1회 이상 눈에 투여하는 단계를 포함한다. 눈 질환은 예를 들면, 눈의 적어도 하나의 조직의 미생물 감염, 결막염, 각막 찰과상, 염증성 궤양 각막염, 상피 각막염, 기질 각막염 및 헤르페스바이러스-관련 각막염일 수 있다. 미생물은 박테리아 (예컨대, 마이코박테리아), 바이러스, 진균류, 또는 아메바일 수 있다.

[0021]

이 방법에서, 치료(treatment)는 본원발명의 용액을 투여하는 단계를 포함할 수 있는데, 여기서 포비돈-요오드, 항염제, 및 스테로이드의 총합은 1회 투여량 당 0.001 mg 내지 5 mg이다. 또한, 투여 부피는 10 마이크로리터 내지 200 마이크로리터 또는 50 마이크로리터 내지 80 마이크로리터; 각 눈에 약 한 방울일 수 있다. 투여는 하루에 1 내지 24회, 하루에 2 내지 4회, 또는 하루에 2 내지 24회일 수 있다.

[0022]

한 구체예에서, 이 방법은 용액을 투여하기 전 적어도 1개월 동안, 적어도 2개월 동안, 적어도 3개월 동안, 적어도 6개월 동안, 또는 적어도 1년 동안 보관하는 단계를 더욱 포함한다. 보관은 빛이 드는 환경에서 투명한 병 (실질적으로 빛을 차단하지 않는 용기)에서 할 수 있다. 빛이 드는 환경은, 예를 들면, 약 100 룩스 내지 1000 룩스의 빛을 가지는 실내 빛이 드는 환경이 될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023]

발명의 상세한 설명

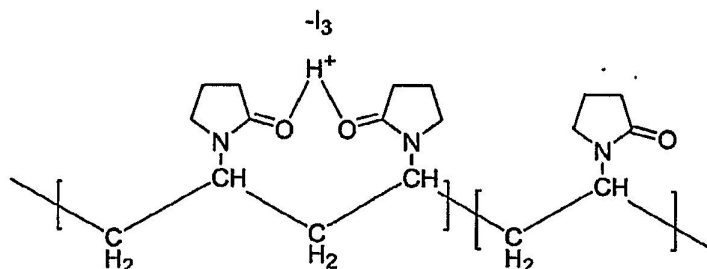
[0024]

바람직한 구체예에서, 본원발명의 조성물은 국소적으로 투여된다. 투여량 범위는 각 눈 당 0.001 내지 5.0 mg이며; 여기서 언급되는 질량수치들은 다음 세 성분들의 합을 나타낸다: 항염제, 포비돈-요오드 및 국소 마취제. 한 눈에 대한 투여량은 약 용액 한방울로 이해된다. 용액 한 방울은 10 μ l 내지 200 μ l, 20 μ l 내지 120 μ l, 또는 약 50 μ l (마이크로리터) 내지 약 80 μ l의 용액 또는 이들 사이의 임의의 수치가 될 수 있다. 예를 들면, 피

캐터와 같은 디스펜서는 적어도 1 μl 내지 300 μl 그리고 이들사이의 임의의 값의 용액 방울을 투여할 수 있다.

[0025] 바람직한 구체예에서, 용액은 시판되는 많은 유형의 점안 디스펜서를 사용하여 점안제로서 투여될 수 있다. 반드시 요구되는 것은 아니지만, 본원발명의 조성물을 위한 용기는 투명하고, 반투명하고, 불투명할 수도 있으며, 유리 내장, 변조 방지, 하나 또는 여러 투여량의 액적으로 포장되는 것, 및 이들의 조합과 같은 다른 성질들 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0026] 포비돈-요오드는 다음의 화학 구조를 가진다:



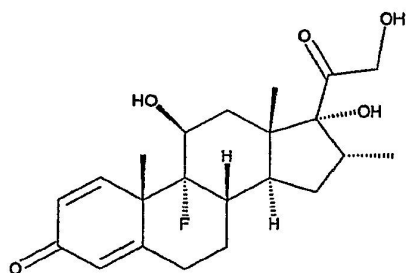
[0027]

[0028] 본원발명의 조성물 및 방법에 적합한 항-염증제에는 적어도 다음이 포함된다: 케토티펜 푸마레이트, 디클로페낙 나트륨, 플루비프로펜 나트륨, 케토락 트로메타민, 슈프로펜, 셀레콕시브, 나프록센, 로페콕시브, 또는 이들의 유도체 또는 이들의 조합.

[0029] 케토롤락 (케토르락 또는 케토롤락 트로메타민으로도 불림)은 프로피온산 군에 속하는 비-스테로이드성 항염 약물(NSAID)이다.

[0030] 본원발명의 조성물 및 방법에 적합한 스테로이드에는 적어도 다음이 포함된다: 텍사메타손, 텍사메타손 알콜, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 플루로메탈론 아세테이트, 플루로메탈론 알콜, 로토프렌돌 에타보네이트, 메드라이존, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 리벡솔론, 하이드로코르티손, 하이드로코르티손 아세테이트, 로독사미드 트로메타민, 또는 이들의 유도체 또는 이들의 조합. 본원의 화학물질들에 있어서, 화학물질들은 아세테이트 형태, 및 소듐 포스페이트 형태, 나트륨 염 등과 같이 다양한 변형된 형태일 수 있음을 이해하여야 한다.

[0031] 텍사메타손은 다음의 화학 구조를 가진다:



[0032]

[0033] 본원에서 언급된 반응물들은 염, 수소화물, 에스테르 및 그 외 다른 기본적인 화학물질들의 변형물과 같은 화학적으로 균등한 형태일 수도 있음은 공지이다. 예를 들면, 본원발명의 조성물 및 방법에서 텍사메타손은 이의 에스테르 및 염을 포함한 이의 유도체 중 어느 것으로도 대체될 수 있다. 이러한 유도체들의 예에는, 적어도, 텍사메타손-17-아세테이트 (CAS RN: 1177-87-3), 텍사메타손 디소듐 포스페이트 (CAS RN: 2392-39-4), 텍사메타손 발러레이트 (CAS RN: 14899-36-6), 텍사메타손-21-이소니코티네이트 (CAS RN: 2265-64-7), 텍사메타손 팔미테이트 (CAS RN: 33755-46-3), 텍사메타손 프로피오네이트 (CAS RN: 55541-30-5), 텍사메타손 아세푸레이트 (CAS RN: 83880-70-0), 텍사메타손-21-갈락토사이드 (CAS RN: 92901-23-0), 텍사메타손 21-치오피발레이트, 텍사메타손 21-치오펜타노에이트, 텍사메타손 21-치올-2-메틸-부타노에이트, 텍사메타손 21-치올-3-메틸-부타노에이트, 텍사메타손 21-치오헥사노에이트, 텍사메타손 21-치올-4-메틸-펜타노에이트, 텍사메타손 21-치올-3,3-디메틸-부타노에이트, 텍사메타손 21-치올-2-에틸-부타노에이트, 텍사메타손 21-치옉타노에이트, 텍사메타손 21-치올-2-에틸-헥사노에이트, 텍사메타손 21-치오노나노에이트, 텍사메타손 21-치오테카노에이트, 텍사메타손 21-p-플루오로치오벤조에이트 또는 이들의 조합이 포함된다. 텍사메타손 유도체들은 또한 US 특허 4,177,268에

기재되어 있다.

[0034] 본원발명의 조성물 및 방법에 적합한 국소 마취제에는, 적어도, 프로파라카인, 리도카인, 테트라카인 또는 이들의 유도체 또는 이들의 조합이 포함된다.

[0035] 본원발명의 조성물은 적절한 안과용 매질에서 용액, 현탁액, 에멀전 (분산물), 겔, 크림, 또는 연고로서 투여될 수 있다.

[0036] 눈에 대한 국소 투여와 같은, 본원의 국소 투여용 조성물에서, 혼합물은 바람직하게는 5.0 내지 8.0의 pH에서 물에서 0.01 내지 2.0 중량%로 조성된다 (수치는 포비돈-요오드과 텍사메타손의 조합에 관한다). 이러한 pH 범위는 용액에 대한 완충용액의 첨가에 의해 이루어질 수 있다. 우리는 놀랍게도, 본원발명의 조성이 완충용액에서 안정함을 발견하였다. 즉, 완충용액과 요오드 또는 조성물을 불안정하게 하는 그 외 성분들 사이에 부작용이 없다. 의사의 분별에 따른 정확한 투약방법이 남아 있는데, 생성된 용액은 각 눈에 한 방울 하루에 1 내지 24회 국소적으로 투여될 것이 권고된다. 예를 들면, 본원발명의 용액은 하루에 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 또는 24회 투여될 수 있다.

[0037] **항균 보존제**

[0038] 선택적 성분으로서, 수회 투여량 포장의 오염을 방지하기 위해 적합한 항균 보존제가 첨가될 수 있다. 이러한 제제들에는 벤잘코늄 클로라이드, 치메로살, 클로로부탄올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알콜, EDTA, 소르브산, 오나머 M, 당업자에게 공지된 그 외 다른 제제들, 또는 이들의 조합이 포함될 수 있다. 전형적으로 이러한 보존제들은 중량으로 0.001% 내지 1.0% 수준으로 사용된다.

[0039] **보조용매/계면활성제**

[0040] 본원발명의 조성물은 선택적인 보조용매를 함유할 수 있다. 본원 조성물의 성분들의 용해성은 조성물에 있는 계면활성제 또는 그 외 다른 적절한 보조용매에 의해 증진될 수 있다. 이러한 보조용매/계면활성제에는 폴리소르베이트 20, 60, 및 80, 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 계면활성제 (예컨대, 플루로닉 F-68, F-84 및 P-103), 시클로텍스트린, 티록사폴, 당업자에게 공지된 그 외 다른 제제들, 또는 이들의 조합이 포함된다. 전형적으로 이러한 보조용매들은 중량으로 0.01% 내지 2%의 수준으로 사용된다.

[0041] **증점제**

[0042] 본원발명의 조성물은 선택적인 증점제 - 즉, 점성을 증가시킬 수 있는 제제를 함유할 수 있다. 단순 수용액들의 점성 이상으로 증가된 점성은 활성 화합물의 눈 흡수를 증가시키고, 제제의 분배에 있어서의 변화량을 감소시키고, 제제의 현탁액 또는 에멀전 성분들의 물리적 분리를 감소시키고, 및/또는 안과용 제제를 개선시키기에 바람직할 수 있다. 이러한 점성도 증진 제제의 예로서 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 파이롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 당업자에게 공지된 그 외 다른 제제들, 또는 이들의 조합이 포함된다. 이러한 제제들은 전형적으로 중량으로 0.01% 내지 2%의 수준으로 사용된다.

[0043] **제제**

[0044] 수용액에서 PVP-I의 화학에 있어 다음 두 가지 반응이 고려되어야 한다:

[0045] a. $\text{PVP-I}_2 \leftrightarrow \text{PVP} + \text{I}_2$

[0046] b. $\text{PVP-HI}_3 \leftrightarrow \text{PVP} + \text{H}^+ + \text{I}_3^-$

[0047] -OH, -SH 및 -NH 작용기와의 반응을 위한 자유 요오드(I_2)의 친화도는 문헌에 잘 기재되어 있으며, 요오드-함유 용액들의 항균 활성을 위한 기반을 형성한다 (Rackur H. *J. Hosp. Infect.*, 1985; 6: 13-23, 및 이 문헌 안의 참고문헌들). 텍사메타손 (9-플루오로-11 β , 17, 21-트리하이드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온)은 11, 17 및 21 위치에서 세 개의 상기 부분들 (-OH)를 함유한다. 당업자는 이들 하이드록실기가, PVP- I_2 에 관해

상기 기재된 용액 평형 반응에서 생성된 자유 요오드에 의한 공유 치환 반응을 일으키기 쉽게 되는 것으로 결론 지을 것이다.

[0048] 본원의 제제를 유도함에 있어서, 다양한 항염제와 PVP-I, 또는 스테로이드와 PVP-I의 조합 실험들이 실시되었다. 대부분의 제제들은 PVP-I와 첨가되는 반응물 (항염제 또는 스테로이드) 간의 급속한 반응으로 인해 성공적이지 못하였음이 관찰되었다. 이러한 성공하지 못한 제제들 중 일부는 본원의 다른 부분에 기재된다. 특히, PVP-I 용액의 보다 낮은 농도에 관한 제한 요인은 살균제로서의 안정성 및 효능이다.

[0049] 그러므로, 본원발명의 목적은, 눈에 대한 안정성, 효능 및 비-자극성의 세 가지 문제점을 해결하기 위해 PVP-I와 항염제의 신규한 조합 제제를 발견하는 것이다. 우리는, 뜻밖에도, 1%의 PVP-I 용액이 텍사메타손과 조합될 때, 감염의 치료 또는 감염의 예방에 효과적임을 발견하였다. 문헌은 이미 1%의 PVP-I가 바람직하지만 눈에 투여하는 것의 부작용이 이를 사용할 수 없게 함을 지적한 바 있다. 바람직하지 않은 부작용에는 통증과 자극이 포함된다.

[0050] PVP-I와 텍사메타손의 용액은 수 개월 동안 안정하게 남아있음을 발견한 것은 놀라웠다. 개시된 안정성 자료들에 기초하여, 우리는 본원발명의 조성물이 수년 동안 안정할 수 있다고 추측한다 - 지금 시점에서도 실험들은 여전히 진행중이다. 텍사메타손과 PVP-I의 반응이 빛 또는 어두움에서 실온에서 시간이 지나도 식별가능한 정도로 진행하지 않는다는 것은 또다른 예상밖의 결과이다. 뜻밖에도, 우리의 제제에 화합된 텍사메타손 분자에 존재하는 하이드록실기와 용액 중의 자유 요오드 사이의 반응은 진행하지 않는다.

[0051] PVP-I의 높은 산화력 성향으로 인해, 생성된 PVP-I와 텍사메타손의 안정한 조합물은 당해 분야의 업자/과학자/물리학자들에게 예상되지 못하는 것이다. PVP-I의 농도가 0.5% 보다 더 클 때, 안정한 조합의 제제가 달성될 수 있음이 발견되었다. 놀랍게도, 텍사메타손과 0.3%의 PVP-I 조합은 훨씬 덜 안정하였음이 발견되었다. 이것 또한 예기치 못한 것인데, 왜냐하면, 요오드의 낮은 농도는 훨씬 덜 반응성이어서, 두 부분들에 대해 덜 파괴적인 것으로 예상되기 때문이다. 8주 후, 조합물 중의 요오드는 (초기에는 0.3%의 PVP-I) 20% 만큼 감소되었다. 0.1%의 희석된 PVP-I가 가장 강력한 항균 활성을 가짐에도 불구하고 (Gottardi W. *J. Hosp. Infect.*, 1985; 6(Suppl): 1-11), 우리의 자료들은 가장 우수한 항균 활성을 보여주기 위해서는 적어도 0.5%의 PVP-I가 텍사메타손과 조합될 필요가 있음을 보여주었다. 우리는 PVP-I는 케토롤락 (비-스테로이드성 항염제)과 급속하게 반응하였으며 케토롤락은 완전히 소모되었고 PVP-I 복합물에서 가용 요오드는 케토롤락과 PVP-I 사이의 비율에 따라 현저히 감소되었음을 발견하였다. 또한 PVP-I와 텍사메타손 소듐 포스페이트의 조합은 훨씬 덜 성공적이었으나 또한 유용함이 증명되었다. 우리는 UV 스펙트럼에서 미지의 폴리머 복합물에 대한 PVP-I 복합물이 어느 정도 해리하며 12주 후 요오드의 감소는 5% 근방임을 발견하였다. 또한 PVP-I는 프로파라카인과 즉시 반응하며 자유 요오드를 급속하게 방출함이 관찰되었다.

[0052] 놀랍게도, 조합 제제는 희석된 PVP-I 용액의 안정성에 기여하였다. 5주 보관 후 0.625%의 포비돈-요오드 용액 중 가용 요오드는 각각 25℃에서 91%였으며 4℃에서 98% 였다. (*Iryo Yakugaku* 2003, 29(1), 62-65). 우리의 자료들은 우리의 제제가 희석된 PVP-I 용액을 안정화시켰음을 보여주었다. 실온에서 8주 후, 0.5%와 1%의 PVP-I를 가지는 용액 중의 가용 요오드는 99% 이상이였다.

[0053] 국소용 스테로이드만을 사용하는 것은 의심되는 사람 눈의 바이러스 및 진균 감염에 금기된다. 더욱이, 항박테리아/스테로이드의 조합 용액을 사용하는 것은 의심되는 바이러스성 감염의 해결에 금기된다. 추정되는 바이러스성 또는 진균성 감염의 해결에서 사람 눈에 사용하기에 안전한 것으로 기재된 스테로이드-함유 용액은 존재하지 않는다. 그러므로 당해 분야의 업자들 또는 그 외 사람들이 스테로이드-함유 용액을 심각한 바이러스성 또는 진균성 눈의 감염의 치료에 사용하는 것은 예상하지 못한다.

[0054] 효능있는 항염제 스테로이드는 진행중인 감염의 해결에서 눈의 면역 반응의 가능한 파괴를 절제시킨다. 그러나, PVP-I의 살균 (항박테리아, 항바이러스, 및 항진균, 항원충)력으로 인해, 화합물은 감염을 더 악화시킬 위험없이 진행 중인 감염의 해결에 사용가능하다. 이러한 독특한 특성은 (다중-항균제 및 효능있는 항염제) 모든 다른 눈의 항생제 및 항염제보다 현저한 개선점이다.

[0055] 비록 국소적 스테로이드가 눈 염증의 치료에 상당한 이점이 있지만, 이것의 사용은 위험이 따른다. 눈에 처리되는 국소적 스테로이드는, 염증 연쇄반응의 성분이 되는 단백질을 감소시키고, 혈관 투과성을 감소시키고, 전구-염증성 사이토카인의 생성을 감소시키고, 용해성 염증 요인들의 힘을 감소시키고, 급성기반응 단백질의 생성을 저해하고, 백혈구 이동을 감소시키며, 세포막의 안정성을 증가시키기 위한 이미 잘 알려진 다양한 계능 및 비-계능 기전에 의해 작용한다. 이들 모든 기전들에 걸쳐, 처리된 스테로이드는 단백질의 젤라티나아제, 콜라기나

아제 및 매트릭스메탈로프로테이나아제 군을 포함하여 눈에 독성을 띠는 활성화된 생성물의 국소 농도를 감소시킨다. 잠재적으로 독성을 띠는 물질에서 이러한 감소는 장기 감염 및 잠재적인 감염의 위험을 증가시킨다. 국소적 스테로이드는 적절한 항균제 (즉, 및 박테리아 감염에 대해서는 항박테리아제, 바이러스성 감염에 대해서는 항바이러스제, 진균성 감염에 대해서는 항진균제)와의 조합이 제공되는 경우, 그 위험은 감소되거나 제거될 수 있다. 통상의 현직 안과의사는 치료의 처방에 관련된 시간 프레임에서 대부분의 심각한 외인적 눈 감염의 경우에 원인이 되는 제제를 확실하게 구별할 수 없다. 그러므로 의사가 배양 결과를 기다리거나 치료를 무제한으로 연기하게 될 때 국소적 스테로이드의 신속한 사용으로부터 얻을 수 있는 이로인 효과들은 지연되거나 전적으로 없어진다. 박테리아, 바이러스 및 진균류에 대해 효과적인 다중항균제 및 국소적 스테로이드의 신규한 조합물은 이러한 위험을 제거하며, 염증의 즉각적 제어 및 병원균의 박멸을 가능하게 한다. 우리의 관점에서, 이것은 본원발명의 가장 바람직한 구체예이다.

[0056] 우리는 또한 본원의 바람직한 조성물에 존재하는 다른 성분들은 제제를 더욱더 안정화시킴을 알았다. 즉, EDTA, 염화 나트륨, 티록사폴, 황산 나트륨 및 하이드록시에틸셀룰로오스는 조성물을 더욱 안정화시키는 추가적인 이로운 효과를 가지는 것으로 보인다.

[0057] 본원발명은 본원에서 특정한 바람직한 구체예를 참고하여 기재되었다. 그러나, 이들 구체예들에 대한 자명한 변형들은 당업자에게 자명할 것이며, 본원발명은 이들 구체예에 제한되는 것이 아니다. 모든 특허, 특허출원 및 인용된 문헌들은 온전히 본원발명에 참고문헌으로 편입된다.

[0058] **실시예**

[0059] 본 섹션 전체에 걸쳐, 시료 이름에서 "A"라는 글자는 포비돈-요오드 복합물 ("PVP-I")을 의미하며, A00는 0.0%의 PVP-I를, A03는 0.3%의 PVP-I를, A05는 0.5%의 PVP-I를, A10는 1.0%의 PVP-I를, A15는 1.5%의 PVP-I를, A20는 2.0%의 PVP-I를, A40는 4.0%의 PVP-I 등을 의미한다.

[0060] 유사하게, 시료 이름에서 "B, C, D, K, P"라는 글자는 각각 텍사메타손, 텍사메타손 소듐 포스페이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트, 케토롤락 (케토르락으로도 불림) 및 프로파라카인을 의미한다. B00는 0.0%의 텍사메타손, B01은 0.1%의 텍사메타손, C01은 0.1%의 텍사메타손 소듐 포스페이트, D01은 0.1%의 프레드니솔론 소듐 포스페이트, K01은 0.1%의 케토롤락, 및 P008은 0.08%의 프로파라카인 등을 의미한다.

[0061] **실시예 1: 포비돈-요오드/텍사메타손 현탁액의 제조**

	양 (중량%)
[0062]	
[0063] 포비돈-요오드 (PVP-I)	0.0 내지 4.0
[0064] 텍사메타손, Micronized, USP	0.1
[0065] EDTA, USP	0.01
[0066] 염화 나트륨, USP	0.3
[0067] 황산 나트륨, USP	1.2
[0068] 티록사폴, USP	0.05
[0069] 하이드록시에틸셀룰로오스	0.25
[0070] 황산 및/또는	
[0071] 수산화 나트륨	5.7-6.0로 pH 조절을 위해 필요한 양
[0072] 멸균수, USP	100이 될 때까지 필요한 양

[0073] **실험 절차:**

[0074] 1000mL의 비이커에 400g 멸균수를 첨가하였으며, 오버헤드 교반기로 격렬하게 교반하면서 하이드록시에틸셀룰로오스 (2.25g, 0.25% w/w)를 첨가하였다. 염화 나트륨 (2.70g, 0.3% w/w)을 용해시키면서 서서히 첨가한 후,

EDTA (0.09g, 0.01% w/w) 및 황산 나트륨 (10.8g, 1.2% w/w)을 첨가하였다. 10분간 교반 후, 물에 용해시킨 티록사폴 (0.45g, 0.05% w/w)을 상기 용액으로 옮겼다. 멸균수로 540g 까지 만든 반응 혼합물을 1시간 동안 교반 하였으며, 10분 더 교반하여, "벌크 용액 1"을 제공하였다.

[0075] 벌크 용액 1을 60g 씩 두 개의 125mL 비이커에 옮기고, 교반하면서 포비돈-요오드 복합물 (0.5g, 1.5g)을 각각의 용액에 첨가하였다. 수산화 나트륨 또는 황산을 첨가하여 pH를 5.7 내지 6.0 범위로 조절하고, 멸균수로 현탁액을 100g이 되도록 만들어, 각각 대조군 시료 A05B00 및 A15B00를 제공하였다.

[0076] 남아있는 417g의 벌크 용액 1에 텍사메타손 (0.7g, 0.1% w/w)을 첨가하고, 5분간 균질화한 후, 420g이 되도록 하여 벌크 용액 2를 제공하였다.

[0077] 벌크 용액 2를 60g씩 7개의 125mL 비이커에 옮기고, 교반하면서 포비돈-요오드 복합물 (0.0g, 0.3g, 0.5g, 1.0g, 1.5g, 2.0g, 및 4.0g)을 각각의 용액에 첨가하였다. 수산화 나트륨 또는 황산을 첨가하여 pH를 5.7 내지 6.0 범위로 조절하였으며, 멸균수로 현탁액을 100g이 되도록 만들어, 각각 시료 A00B01, A03B01, A05B01, A10B01, A15B01, A20B01 및 A40B01를 제공하였다. 모든 시료들의 LC-MS 스펙트럼은 PVP-I과 텍사메타손 사이에 반응이 전혀 없었음을 확인시켜 주었다. 텍사메타손 ($MH^+ = 392.9$) 피크는 다른 질량 피크로 변화되지 않았다.

[0078] **실시예 2: 포비돈-요오드/텍사메타손 소듐 포스페이트: 포비돈-요오드/프레드니솔론 소듐 포스페이트; 및 포비돈-요오드/케토롤락 용액의 제조.**

[0079] 유사한 방식으로, A00C01, A03C01, A05C01, A10C01, A15C01, A00D01, A03D01, A05D01, A10D01, A15D01, A00K01, A05K01, A10K01, 및 A15K01 용액을 제조하였다.

[0080] A05C01, A10C01, 및 A15C01의 LC-MS 스펙트럼은 텍사메타손 인산 ($MH^+ = 472.9$) 피크를 확인하여 주었다. A05D01, A10D01, 및 A15D01의 LC-MS 스펙트럼은 프레드니솔론 인산 ($MH^+ = 440.9$) 피크를 확인하여 주었다.

[0081] 그러나, A05K01과 A10K01의 LC-MS 실험들은 PVP-I과 케토롤락 트로메타민간 반응의 발견을 확인하여 주었으며, A05K01에 대해서는, 소량의 케토롤락이 시료에 남아있었고 ($MH^+ = 256.1$), 주요 피크는 다음과 같다 : $MH^+ = 381.9$. A10K01 및 A15K01에 있어서는, 케토롤락이 전혀 남아있지 않았으며, 새로운 화합물로 완전히 전환되었다 ($MH^+ = 381.9$).

[0082] A00B01P008 (대조군), A05B01P008 및 A10B01P008의 LC-MS 실험들은 PVP-I와 프로파라카인 사이의 반응 발견을 확인시켜 주었다. 대조군에 있어서, 다음 두 개의 피크들: $MH^+ = 295.1$ (프로파라카인) 및 $MH^+ = 392.9$ (텍사메타손)이 LC-MS 스펙트럼에서 관찰되었다. A05B01P008과 A10B01P008를 비교하면, 텍사메타손 피크 ($MH^+ = 392.9$)에 비해 프로파라카인 피크 ($MH^+ = 295.1$)는 훨씬 더 작아졌는데, 이것은 포비돈 요오드가 프로파라카인과 반응하였음을 암시한다.

[0083] **실시예 3: 포비돈-요오드/텍사메타손/프로파라카인 현탁액의 제조**

		양 (중량%)
[0085]	PVP-I	0.0 내지 1.5
[0086]	텍사메타손, Micronized, USP	0.1
[0087]	프로파라카인 하이드로클로라이드, USP	0.08%
[0088]	EDTA, USP	0.01
[0089]	염화 나트륨, USP	0.3
[0090]	황산 나트륨, USP	1.2
[0091]	티록사폴, USP	0.05

- [0092] 하이드록시에틸셀룰로오스 0.25
- [0093] 황산 및/또는
- [0094] 수산화 나트륨 5.7-5.9로 pH 조절하는데
필요한 양
- [0095] 멸균수, USP 100이 되는데 필요한 양

[0096] 400mL의 비이커에 100g의 멸균수를 첨가하였고, ARROW 오버헤드 교반기를 사용하여 격렬하게 교반하면서 하이드록시에틸셀룰로오스 (0.75g, 0.25% w/w)를 첨가하였다. 염화 나트륨 (0.9g, 0.3% w/w)을 용해시키면서 서서히 첨가한 후, EDTA (0.03g, 0.01% w/w), 황산 나트륨 (3.6g, 1.2% w/w) 및 프로파라카인 하이드로클로라이드 염 (0.24g, 0.08% w/w)을 순차적으로 첨가하였다. 10분간 교반 후, 물에 용해시킨 티록사폴 (0.15g, 0.05% w/w)을 상기 용액으로 옮겼다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 텍사메타손 (0.3g, 0.1% w/w)을 첨가하고, 10분간 균질화시킨 후, 멸균수로 180g이 되도록 하여, 벌크 용액 5를 제공하였다. 벌크 용액 5를 60g 씩 4개의 125mL 비이커에 옮기고, 포비돈-요오드 복합물 (0.0g, 0.5g, 1.0g)을 각각의 용액에 교반하면서 첨가하였다. 수산화 나트륨 또는 황산을 첨가하여 pH 값을 5.8 근방으로 조절하고, 용액을 100g이 되도록 하여, 시료 A00B01P008, A05B01P008, 및 A10B01P008을 제공하였다.

[0097] 이들 시료를 제조하는 동안, 강한 냄새의 요오드가 관찰되었다. PVP-I가 프로파라카인과 매우 급속히 반응하였음이 추측되었다. 이러한 추측은 LC-MS 스펙트럼에 의해 확인되었다. PVP-I와의 조합 시료에서 텍사메타손과 프로파라카인 피크들은 매우 작거나 심지어 사라지게 되었다.

[0098] 용액의 안정성

[0099] 용액에서 적정 요오드의 양은 실온에서 시료를 여러 주 보관한 후 적정법에 의해 결정되었다.

[0100] 적정법: 각 시료 5 mL를 피펫으로 125 mL의 비이커에 옮기고, 1mL의 1% (w/v) 녹말 지시자 용액을 첨가하였다. 이 용액을 0.0025N의 소듐 치오설페이트 용액으로 청색이 완전히 사라질 때까지 적정하였다. 사용된 소듐 치오설페이트 용액의 부피가 결정되었다.

[0101] 적정 요오드 (mg) = V (mL, 적정에 사용된 부피) * 12.69 (mg/mL)/2

[0102] 계산된 적정 요오드 (mg)는 표 1에 열거되어 있다.

[0103] 표 1. 안정성 자료 요약 (가용 요오드)

표 1

시료	요오드(mg)	요오드 (mg)	요오드 변화% (mg)	요오드 (mg)	요오드 변화% (mg)
	0 주	1주 후		8주 후	
CLSA05B00	2.32	2.25	-3.02		
CLSA15B00	7.31	7.17	-1.92		
CLSA03B01	1.36	1.27	-6.62	1.08	-20.59
CLSA05B01	2.27	2.32	2.2	2.25	-0.88
CLSA10B01	4.28	4.28	0	4.25	-0.7
CLSA15B01	7.28	7.36	1.1	7.52	3.3
CLSA20B01	9.87	9.9	0.3	9.71	-1.62
	요오드(mg) (4주 후)		요오드(mg) (12주 후)		요오드 변화% (mg)
CLSA10C01	4.25		4		-5.9
CLSA15C01	6.79		6.54		-3.7
CLSA10D01	4.6		4.38		-4.8
CLSA15D01	6.44		6.41		-0.5
	0주		5주 후		
CLSA05K01	1.81		0		-100
CLSA10K01	4.54		1.87		-58.8

CLSA15K01	7.17	4.57	-36.3
-----------	------	------	-------

[0105] 어두운 곳 또는 빛이 드는 곳에서 실온에서 여러 주 보관 후의 PVP-요오드의 농도 자료들은 텍사메타손, 또는 텍사메타손 소듐 포스페이트 또는 프레드니솔론 소듐 포스페이트와 PVP-요오드 조합에 대해 안정한 조합의 제제가 달성되었음을 암시하였다. 텍사메타손과 0.3% (중량%)의 PVP-I 조합물은 텍사메타손과 0.5% 이상의 PVP-요오드의 조합물보다 덜 안정하며, 8주 후 가용 요오드 농도가 5% 미만으로 변화하였다.

[0106] 또한 자료들은 PVP-I이 케토락 트로메타민과 반응하였음을 암시하였다. 5주 후 시료 중 0.5%의 PVP-I에서, 적정 요오드가 남아있지 않았다. 시료들 중 1.5% 및 1.5%에서, 적정 요오드는 각각 58.8% 및 36.3%로 현저히 격감되었다.

[0107] HPLC를 사용한, 시료 중의 텍사메타손의 안정성 시험

[0108] USP법이 실시되었다. 텍사메타손 자료들의 농도는 아래 표 2에 차트 형태의 표로 작성되어 있다.

표 2

[0109]

시료	농도 (mg/ml)/3주	농도 (mg/ml)/7주	농도 변화 %
CLS-A05B01	0.94	0.92	-2.13
CLS-A10B01	0.86	0.90	4.65
CLS-A15B01	0.93	0.86	-7.53

[0110] HPLC 스펙트럼은 표준 대조군과 비교하여 볼 때 새로운 피크들이 전혀 존재하지 않았음을 보여주었다. 스펙트럼은 PVP-요오드와 텍사메타손 간에 전혀 반응이 없었음을 암시하였다.

[0111] HPLC를 이용한, 시료 중의 텍사메타손 소듐 포스페이트의 안정성 시험

[0112] USP법이 실시되었다. 텍사메타손 소듐 포스페이트의 농도 자료가 아래 표 3에 차트 형태의 표로 작성되어 있다. 40℃의 오븐에서 A05C01 (1일), A10C01, A15C01 (3일) .

표 3

[0113]

시료	초기 농도 (mg/ml)	농도 (mg/ml)	농도 변화 %
A05C01	1.273	1.244	-2.28
A10C01	0.948	1.075	13.40
A15C01	1.355	1.148	-15.28

[0114] HPLC 스펙트럼은 표준 대조군 및 A05C01과 비교하여 볼 때, A10C01 및 A15C01의 시료에서 새로운 피크가 나타났음을 보여주었다. 텍사메타손 소듐 포스페이트의 농도는 A10C01 및 A15C01의 시료에서 10% 이상 변화하였다.

[0115] 또다른 실험에서, 우리는 놀랍게도, 다음의 조성의 점안액이 1개월, 3개월 및 최대 6개월까지 안정하였음을 발견하였다 : 0.5 내지 2% (w/w)의 폴리비닐피리롤리돈-요오드 복합물; 0.05 내지 0.2% (w/w)의 스테로이드; 0.005% 내지 0.02% (w/w)의 EDTA; 0.01 내지 0.5% (w/w)의 염화 나트륨; 0.02 내지 0.1% (w/w)의 티록사폴; 0.5% 내지 2% (w/w)의 황산 나트륨; 및 0.1 내지 0.5% (w/w)의 하이드록시에틸셀룰로오스; 여기서 상기 스테로이드는 텍사메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 또는 이들의 아세테이트 형태, 또는 이들의 소듐 포스페이트 형태이다. 지금까지 얻은 자료들에 기초하면, 이러한 용액은 제조일자로부터 적어도 1년까지는 보관할 수 있는 것으로 나타난다. 안정성은 시간이 지남에 따라 주요 성분 (PVP-I 및 스테로이드)의 농도의 편차가 10% 미만인 것으로 정의된다. 그러므로, PVP-I는 1개월, 3개월, 및 6개월의 기간에 걸쳐 90% 미만으로 감소되지 않았으며, 용액은 보관되어 있는 상태이고 6개월에서의 우리의 자료에 기초하면, 용액은 적어도 1년 동안 안정한 것으로 나타난다. 보관 조건은 100 내지 1000 룩스의 백열등 및/또는 형광등의 실내 조명에 있는 투명한 병에서, 실온에서였다. 안정성은 PVP-I와 텍사메타손, 프레드니솔론, 프레드니손 (이들 스테로이드의 아세테이트 형태 및 소듐 포스페이트 형태 포함)의 독특한 조합이 그 원인이 될 수 있다. 우리는 다른 반응물들 (EDTA, 염화 나트륨, 티록사폴, 황산 나트륨; 및 하이드록시에틸 셀룰로오스)이 존재할 때, 이들 또한 안정성에 기여하였을

을 추가적으로 발견하였다.

[0116] 우리는 개발하는 동안 다양한 조성을 비교하였을 때, PVP-I는 제제에 수많은 이점들을 제공함을 발견하였다. 요약하면, PVP-I 제제는 요오드 용액에 비해 다음과 같은 개선된 성질들을 가진다: (1) 피부 및 눈에 덜 자극성, (2) 가용성, (3) 증가된 안정성, (4) 빛에서 증가된 안정성, (5) 낮은 전신 독성(systemic toxicity), (6) 적은 부작용. 또한, 현재의 지식에 기초할 때, PVP-I는 흉터 조직 형성에 대해 중성이다.

[0117] 실시예 4. 항균성 분석

[0118] 다양한 항염제 스테로이드와 PVP-요오드 조합 용액은 통상의 병원균 박테리아, 이스트, 진균류 및 바이러스에 대한 항균 활성에 대해 시험되었다. 순수한 눈 균주(pure ocular isolates)에 대해 다양한 농도의 PVP-요오드 조합 용액의 치료 효능 시험을 실시하기 위하여, 항균성 분석 (USP)의 배지 접종법이 사용되었다. 0.03%의 PVP-요오드 농도는 미생물 성장에 대한 저해 효과를 투여-의존적으로 생성할 수 있음이 발견되었다. 항균 효과는 0.03% 용액으로 접종 처리후 72시간 내에 시험된 모든 종들이 완전히 제거된 것에 의하여 더욱 뒷받침될 수 있다. 항균 효과의 최적의 효능은 0.5% 이상의 농도에서 달성될 수 있다. 이 농도 이상에서, 용액은 추가 접종없이 즉각적인 접촉 조건하에서도 시험된 모든 종들을 효과적으로 죽이고 제거할 수 있다. 예를 들면, 1%의 PVP-요오드 및 0.1%의 텍사메타손 (중량%) 용액은 수도모나스 애우로지노사, 프로테우스 미라빌리스, 세라티아 마르세스센스, 스타필로코쿠스 아우레우스, 스타필로코쿠스 에피더미디스, 스트렙토코쿠스 뉴모니에, 메치시린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스, 클렙시엘라 뉴모니에, 칸디다 파라실로시스, 칸디다 알비칸스 및 아페르질루스 니게르를 접촉시 죽이는 것으로 발견되었다. 결과들은 미생물 성장 제거에 대한 용액의 효능을 명확하게 입증하였다.

[0119] 실시예 5. 아데노바이러스 시험

[0120] 텍사메타손과 PVP-요오드 조합 용액이 사람 아데노바이러스에 대한 항바이러스 활성에 대해 시험되었다. 각 시험 및 대조군 제품의 0.5 mL 액적을 멸균 시험관에서 0.5 mL의 바이러스 스톱과 조합하였다. 이후 시험관은 37 °C 에서 30분 동안 배양되었다. A00B01은 양성 대조군으로서 사용되었다. 행크의 균형염 용액 (HBSS)은 음성 대조군으로서 사용되었다. 즉시 배양한 후 시험 제품 및 대조군 제품들을 감염성 HAdV-4에 대해 적정하였다.

[0121] 표 4. 항바이러스 활성

표 4

시료 번호	HAdV-4 적정농도 (Log ₁₀ TCID ₅₀ /mL)
A00B01	4.4
A10B01	≤1.6
A15B01	≤1.6
A20B01	≤1.6
HBSS	4.0

[0123] 시험 제품을 바이러스와 함께 30분 배양 후, A00B01은 바이러스 감염에 대해 전혀 영향을 받지 않았으나, A10B01, A15B01 및 A20B01 화합물은 바이러스를 완전히 비활성화하는 결과를 가져왔다.

[0124] 실시예 6. 사람 눈 자극 연구

[0125] 모든 지원자들을 시험 전 검사하여, 질환의 증후가 전혀 없는 건강한 눈을 가진 지원자를 찾아내었다. 1.0%의 PVP-요오드 용액만을 제조하였으며, 15명의 건강한 지원자들에게 시험하였다. 치료의 부작용이 즉시 기록되었다. 발견된 부작용에는 미미한 통증, 불편함, 눈물, 및 충혈이 포함되었다. 이것은 모순이 아닌데, 왜냐하면, 1%의 PVP-요오드는 환자에게 받아들여질 수 없는 자극으로 인해 사용하기에 부적합함을 문헌이 이미 지적하였기 때문이다 (예컨대, U.S. 특허 제 5,126,127호). 보고된 부작용으로부터, 지원자들에 대해 수회 처리하면 견딜 수 없을 것임이 자명하다.

[0126] 1%의 PVP-I 및 0.1%의 텍사메타손을 함유하는 A10B01 용액이 7명의 건강한 지원자들에 의해 시험되었다. 투여는 점안에 의해 이루어졌다. 놀랍게도, 용액은 눈에 대해 참을 수 있을 정도였으며 (화끈거리지 않음) pH 범위에서 편안하였음을 발견하였다. 특히, pH 5.9의 제제는 눈 안에 점적하였을 때 편안하다.

[0127] 한 사람은 3일의 기간 동안 하루에 4회 점안액으로서 용액을 사용하였으며 불리한 부작용은 없었다. pH 6 내지 8과 같은 다른 pH 값들은 황산 또는 수산화나트륨과 같은 적절한 화학물질을 사용하여 pH만을 조절하거나, 적합한 완충용액을 첨가하여 수득가능하다.

[0128] 시험 기간 직후 모든 지원자들은 의사가 검진하였으며, 일정 기간 이후 추가적인 사후 검진이 이루어졌다. 또한, 지원자들은 시험 후 1개월, 2개월 및 3개월 때에 의사가 지원자들에게 연락을 하였으며, 이들 지원자들 중 어떤 지원자들에서도 부작용이 보고되지 않았다.

산업상 이용가능성

[0129] 스테로이드 또는 비-스테로이드성 항염 약물과 조합된 0.01% 내지 10.0%의 포비돈-요오드로 구성된 국소용 안과용 조성물. 이 용액은 박테리아, 마이코박테리아, 바이러스, 진균류, 또는 아메바 유발물질로부터의 눈의 적어도 하나의 조직의 활성 감염의 치료 및 적절한 임상적 해결 (예컨대, 각막 찰과상, 수술후 예방, 라식/라섹 수술 후 예방)에서 상기 감염을 방지하기 위한 처리에서 유용하다. 또한 이 용액은 눈 수술후의 환자의 감염 및 염증의 예방에 효과적이다.