



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0066196
(43) 공개일자 2017년06월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4178 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
C07D 409/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/4178 (2013.01)
A61K 9/14 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-0067306
- (22) 출원일자 2016년05월31일
심사청구일자 2016년05월31일
- (30) 우선권주장
JP-P-2015-237951 2015년12월04일 일본(JP)

- (71) 출원인
가부시킴가이사 폴라 파마
일본 141-0031 도쿄도 시나가와구 니시고탄다
8-9-5
니혼노야쿠가부시킴가이사
일본 도쿄도 츄오구 교바시 1-19-8
- (72) 발명자
미야타 요시유키
일본 141-0031 도쿄도 시나가와구 니시고탄다
8-9-5 가부시킴가이사 폴라 파마 내
마스다 타카야키
일본 244-0812 카나가와켄 요코하마시 토츠카쿠
카시오초 560 가부시킴가이사 폴라 파마 알 앤드
디 라보라토리스 내
- (74) 대리인
송봉식, 정삼영

전체 청구항 수 : 총 12 항

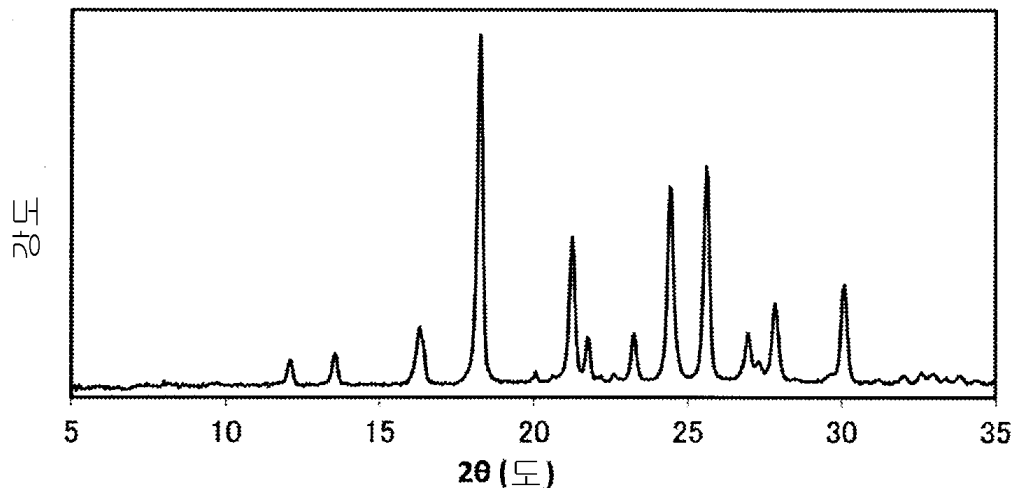
(54) 발명의 명칭 **항아칸트아메바제 및 그 제조방법**

(57) 요약

신규의 항아칸트아메바제를 제공하는 것을 과제로 한다.
롤리코나졸을 유효성분으로 포함하는 항아칸트아메바제가 제공된다.

대표도 - 도1

실시예 2에서의 결정의 분말 X-선 회절 패턴



(52) CPC특허분류

C07D 409/06 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

물리코나졸을 유효성분으로 포함하는 항아칸트아메바제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 물리코나졸은 항아칸트아메바제 중에 고체로서 존재하는 것을 특징으로 하는 항아칸트아메바제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

물리코나졸은 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)의 총 합계에 대한 I (20-2)의 비율이 12% 이상인 정벽을 가지며,

단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001) 면, (100) 면, (10-1) 면, (011) 면, (110) 면, (11-1) 면, (10-2) 면, (11-2) 면, (020) 면, (021) 면, (20-2) 면, (121) 면, (013) 면, (11-3) 면, 및 (221) 면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)인 것을 특징으로 하는 항아칸트아메바제.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 물리코나졸은 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), and I (221)의 총 합계에 대한 I (10-2)의 비율이 20% 이상인 정벽을 가지며,

단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001) 면, (100) 면, (10-1) 면, (011) 면, (110) 면, (11-1) 면, (10-2) 면, (11-2) 면, (020) 면, (021) 면, (20-2) 면, (121) 면, (013) 면, (11-3) 면, 및 (221) 면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)인 것을 특징으로 하는 항아칸트아메바제.

청구항 5

I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)의 총 합계에 대한 I (20-2)의 비율이 12% 이상인 정벽을 가지며,

단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001) 면, (100) 면, (10-1) 면, (011) 면, (110) 면, (11-1) 면, (10-2) 면, (11-2) 면, (020) 면, (021) 면, (20-2) 면, (121) 면, (013) 면, (11-3) 면, 및 (221) 면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)인, 물리코나졸 결정.

청구항 6

I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)의 총 합계에 대한 I (10-2)의 비율이 20% 이상인 정벽을 가지며,

단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 검출된 회절 피크

들에서, (001) 면, (100) 면, (10-1) 면, (011) 면, (110) 면, (11-1) 면, (10-2) 면, (11-2) 면, (020) 면, (021) 면, (20-2) 면, (121) 면, (013) 면, (11-3) 면, 및 (221) 면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)인, 롤리코나졸 결정.

청구항 7

I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)의 총 합계에 대한 I (20-2)의 비율 및 I (10-2)의 비율이 각각 12% 이상 및 20% 이상인 정벽을 가지며,

단, 방사선원으로서 CuK α를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 2θ=5 내지 35°의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001) 면, (100) 면, (10-1) 면, (011) 면, (110) 면, (11-1) 면, (10-2) 면, (11-2) 면, (020) 면, (021) 면, (20-2) 면, (121) 면, (013) 면, (11-3) 면, 및 (221) 면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)인, 롤리코나졸 결정.

청구항 8

제 5 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 롤리코나졸 결정의 제조방법으로서, 방법은 롤리코나졸을 극성 용매를 함유할 수도 있는 아세토니트릴로 재결정화하는 단계를 포함하는 제조방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 극성 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 에틸아세테이트, 아세톤, 디메틸술폰, 및 디메틸 포름아미드로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제 5 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 롤리코나졸 결정의 제조방법으로서, 방법은 롤리코나졸을 비양성자성 극성 용매 및 양성자성 극성 용매의 혼합 용매로 재결정화하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제 8 항에 있어서, 노르말 헥산, 시클로헥산, 및 석유 에테르로부터 선택된 용매가 비용매로서 사용되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 노르말 헥산, 시클로헥산, 및 석유 에테르로부터 선택된 용매가 비용매로서 사용되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 각막병증(keratopathy) 및 뇌염(encephaliti)과 같은, 병원균으로서 아칸트아메바에 의해 야기되는 감염병에 유용한 항아칸트아메바제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아칸트아메바(*Acanthamoebae*)는 기본적으로 세균을 삼키고 자유생활성일 뿐만아니라 아메바 원충류인데, 때때로 각막병증 및 뇌염과 같은 감염병을 야기한다. 현재, 아칸트아메바에 의해 야기된 이러한 감염병에 대해 효과적인 약물이 없다. 심해졌을 때, 이러한 감염병은 실명을 야기할 수도 있고 드문 경우에 기회감염으로 인해 사망을 가져올 수도 있다. 락토페린, 락토페리신 등은 특허문헌들에서 항아칸트아메바제로서 보고되었는데, 실제 용도에서 효과를 미치는 데에는 어려움이 있어왔다(예를 들면, 특허문헌 1 참조). 아칸트아메바는 카스텔라니아메바(*A. castellanii*) 및 폴리파르가아메바(*A. polypharga*)와 같은 몇가지 공지의 하위 종들을 포함하는데, 이것

들은 모두 감염병을 야기할 가능성이 있다. 특히, 콘택트 렌즈에 의해 야기된 아칸트아메바증은 근년에 크게 문제가 되어왔다. 더 나아가서, 아칸트아메바 및 HIV 감염 간의 상호작용(예를 들면, 비특허문헌 1 참조) 및 아칸트아메바 및 MRSA 감염 간의 상호작용(예를 들면, 비특허문헌 2 및 비특허문헌 3 참조)도 또한 의심되어 왔고, 상호작용에 대한 대책을 취할 필요가 시급해졌다.

[0003] 롤리코나졸은 항진균제로서 이미 시판되었는데, 예를 들어서 트리코모나스(Trichomonas)에 대해 작용을 하는 것과 몇가지 정벽(crystal habit)을 갖는 것이 이미 알려져 있고 트리코모나스에 대해 다른 정도의 작용을 가져온다(예를 들면, 특허문헌 2 내지 9 참조). 또한 롤리코나졸 결정에 관하여 또 다른 결정 시스템이 있다고 주장하는 문헌도 있다(예를 들면, 특허문헌 10 참조).

[0004] 그러나, 롤리코나졸은 항아칸트아메바 활성을 갖는 것으로 전혀 알려져 있지 않고, 항아칸트아메바 활성은 정벽에 따라 다르다는 것도 전혀 알려져 있지 않다. 게다가, (20-2) 면 또는 (10-2) 면이 특이적 성장 면인 정벽을 갖는 롤리코나졸 결정도 또한 전혀 알려져 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 일본 특허 공개 No. 2011-246458
 (특허문헌 0002) 일본 특허 공개 No. 2015-91890
 (특허문헌 0003) 일본 특허 공개 No. 2015-63566
 (특허문헌 0004) 일본 특허 공개 No. 2015-51945
 (특허문헌 0005) 일본 특허 공개 No. 2015-27984
 (특허문헌 0006) 일본 특허 공개 No. 2015-27983
 (특허문헌 0007) 일본 특허 공개 No. 2015-27972
 (특허문헌 0008) 일본 특허 공개 No. 2014-172858
 (특허문헌 0009) 일본 특허 공개 No. 2014-74008
 (특허문헌 0010) 중국 특허 No. 103012385

비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) J. Clin. Microbiol. 2012, 50(3), 1128-31
 (비특허문헌 0002) BMJ Case Rep. 2009, pii: bcr08. 2008. 0642
 (비특허문헌 0003) Environ. Microbiol. 2006, 8(6), 1130-3

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 이러한 상황에서 이루어진 것이며, 신규한 항아칸트아메바제를 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 이와 같은 상황을 감안하여, 본 발명자들은 신규한 항아칸트아메바제를 위해 예의 연구 노력을 거듭했고, 롤리코나졸이 항아칸트아메바 활성을 갖는다는 것을 발견하였으며, 본 발명을 달성하게 되었다. 더욱 조사하여, (20-2) 면 및/또는 (10-2) 면이 특이적 성장 면인 정벽을 갖는 결정이 이러한 작용에 특히 우수하다는 것이 발견되었고, 본 발명은 더욱 확장되었다. 다시 말하면, 본 발명은 이하에 기술되는 바와 같다.

- [0009] <1> 물리코나졸을 유효성분으로 포함하는 항아칸트아메바제.
- [0010] <2> <1>에 따른 항아칸트아메바제로서, 물리코나졸은 항아칸트아메바제 중에 고체로서 존재한다.
- [0011] <3> <1> 또는 <2>에 따른 항아칸트아메바제로서,
- [0012] 물리코나졸은 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)의 총 합계에 대한 I (20-2)의 비율이 12% 이상인 정벽을 가지며,
- [0013] 단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001)면, (100)면, (10-1)면, (011)면, (110)면, (11-1)면, (10-2)면, (11-2)면, (020)면, (021)면, (20-2)면, (121)면, (013)면, (11-3)면, 및 (221)면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)이다.
- [0014] <4> <1> 내지 <3> 중 어느 하나에 따른 항아칸트아메바제로서,
- [0015] 물리코나졸은 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), and I (221)의 총 합계에 대한 I (10-2)의 비율이 20% 이상인 정벽을 가지며,
- [0016] 단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001)면, (100)면, (10-1)면, (011)면, (110)면, (11-1)면, (10-2)면, (11-2)면, (020)면, (021)면, (20-2)면, (121)면, (013)면, (11-3)면, 및 (221)면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)이다.
- [0017] <5> I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)의 총 합계에 대한 I (20-2)의 비율이 12% 이상인 정벽을 가지며,
- [0018] 단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001)면, (100)면, (10-1)면, (011)면, (110)면, (11-1)면, (10-2)면, (11-2)면, (020)면, (021)면, (20-2)면, (121)면, (013)면, (11-3)면, 및 (221)면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)인, 물리코나졸 결정.
- [0019] <6> I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)의 총 합계에 대한 I (10-2)의 비율이 20% 이상인 정벽을 가지며,
- [0020] 단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001)면, (100)면, (10-1)면, (011)면, (110)면, (11-1)면, (10-2)면, (11-2)면, (020)면, (021)면, (20-2)면, (121)면, (013)면, (11-3)면, 및 (221)면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)인, 물리코나졸 결정.
- [0021] <7> I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)의 총 합계에 대한 I (20-2)의 비율 및 I (10-2)의 비율이 각각 12% 이상 및 20% 이상인 정벽을 가지며,
- [0022] 단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001)면, (100)면, (10-1)면, (011)면, (110)면, (11-1)면, (10-2)면, (11-2)면, (020)면, (021)면, (20-2)면, (121)면, (013)면, (11-3)면, 및 (221)면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)인, 물리코나졸 결정.
- [0023] <8> <5> 내지 <7> 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 물리코나졸 결정의 제조방법으로서, 방법은 물리코나졸을

극성 용매를 함유할 수도 있는 아세토니트릴로 재결정화하는 단계를 포함한다.

[0024] <9> <8>에 따른 제조방법으로서, 극성 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 에틸아세테이트, 아세톤, 디메틸술폰, 및 디메틸 포름아미드로부터 선택된다.

[0025] <10> <5> 내지 <7> 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 롤리코나졸 결정의 제조방법으로서, 방법은 롤리코나졸을 비양성자성 극성 용매 및 양성자성 극성 용매의 혼합 용매로 재결정화하는 단계를 포함한다.

[0026] <11> <8> 내지 <10> 중 어느 하나에 따른 제조방법으로서, 노르말 헥산, 시클로헥산, 및 석유 에테르로부터 선택된 용매가 빈용매로서 사용된다.

발명의 효과

[0027] 본 발명에 따르면, 신규한 항아칸트아메바제가 제공될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 실시예 2의 결정의 측정된 X-선 분말 회절 데이터를 보여주는 도면이다.

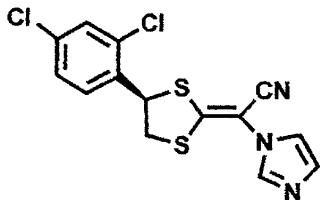
도 2는 롤리코나졸의 단결정 X-선 회절 데이터를 사용하여 얻어진, $2\theta=5$ 내지 35° 의 범위에서 본 발명의 결정의 분말 패턴의 계산된 값을 보여주는 도면이다,

도 3은 실시예 2 내지 6의 결정들의 현미경사진을 예시한다(사진을 도면으로 대신함). 도 3(a)는 실시예 2의 결정을 예시하고, 도 3(b)는 실시예 3의 결정을 예시하고, 도 3(c)는 실시예 4의 결정을 예시하고, 도 3(d)는 실시예 5의 결정을 예시하고, 도 3(e)는 실시예 6의 결정을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] (1) 유효 성분

[0030] 본 발명의 항아칸트아메바제는 유효 성분으로서 롤리코나졸을 포함한다. 이하에 기술된 구조를 갖는 롤리코나졸은 이미 항진균제로서 시장에서 유통되고 사용되고 있다.



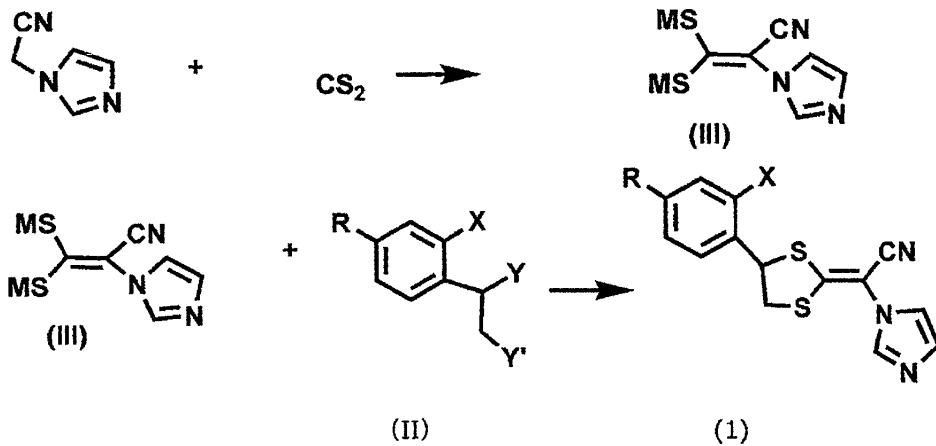
롤리코나졸

[0031]

[0032] 이러한 롤리코나졸은 예를 들어서, 일본 특허 공개 No. 60-218387에 기술된 방법에 따라 합성할 수 있다. 다시 말하면, 일반식 (1)로 표시된 이러한 화합물은 1-사이아노메틸이미다졸을 이황화탄소를 반응시켜 화합물 (III)을 얻고, 이것을 탈리기를 가지는 일반식 (II)의 화합물과 반응시킨다. 반응 후, 화합물은 상법으로서 재결정법에 의해 정제될 수도 있다.

[0033] 이하 기술된 식들에서, R 및 X는 수소 원자 또는 할로젠 원자를 나타낸다. 일반식(1)로 표시되는 화합물에서, R=X=Cl에 해당하는 화합물은 롤리코나졸이다. 이러한 탈리기 Y 및 Y'의 바람직한 예들은 메테인설폰일옥시기, 벤젠설폰일옥시기, p-톨루엔설폰일옥시기 또는 할로젠 원자를 포함한다(하기 반응식 참조).

[0034] 이러한 단계들에서 생성된 롤리코나졸은 극성 용매를 함유할 수도 있는 알콜로 재결정화 및 정제하여 스페이스 기 P₂₁을 갖는 단사정계 결정을 얻으며, 격자 상수는 a = 9.0171(9) Å, b = 8.167(1) Å, c = 10.878(1) Å, 및 β = 95.917(9)° 이다.



[0035]

[0036] 상기 식들에서, Y와 Y'는 탈리기를 나타내고, M은 알칼리 금속 원자를 나타낸다.

[0037] (2)롤리코나졸 결정

[0038] 롤리코나졸은 우수한 항아칸트아메바 활성을 나타낸다. 본 발명의 항아칸트아메바제는, 특별한 제한 없이, 각각 병증과 같은 질환의 원인인 아칸트아메바로 분류되는 미생물들에 적용될 수 있다. 본 발명의 항아칸트아메바제는 미생물의 성장을 잘 저해한다. 아칸트아메바에 대해, 롤리코나졸은 고체, 즉 결정 자체일 때에도 항아칸트아메바 활성을 나타내며 용액 상태에 있을 때에도 유사한 효과를 나타낸다. 롤리코나졸은 수성 담체에 용해되기 어렵고, 발병한 부위에 균질하게 용해된 롤리코나졸을 국소 투여하기 위해서는 에탄올, 벤질 알콜, N-알킬피롤리돈, 또는 디이소프로필 아디페이트와 같은 용매가 요구된다. 각각 병증에 적용을 고려하여, 이러한 용매의 사용은 각각에 손상의 위험을 가져오기 때문에 바람직하지 않다. 따라서, 본 발명의 항아칸트아메바제의 국소 투여의 경우에, 고체인 항아칸트아메바제의 투여가 바람직하다. 각각 질환을 거의 야기하지 않는 수성 매질에 벌크 분말이 균질하게 분산된 분산물 액체 제제, 또는 이러한 벌크 분말이 바셀린과 같은 연고 베이스에 균질하게 분산된 안 연고 제제가 이러한 질환에 대한 이러한 고체의 투여를 위한 제제로서 바람직한데, 즉, 고체(즉, 결정) 형태로 롤리코나졸이 약제에 존재하는 제제(이후 고체 제제로서도 언급됨)이다. 고체 형태로 국소 투여를 위한 이러한 고체 제제에서, (20-2) 면 및/또는 (10-2) 면이 특이적 결정 성장 면인 결정을 사용하는 것이 바람직하다.

[0039] 결정의 특이적 성장 면은, 분말 X-선 회절법을 수행하는 경우에 측정 회절 각의 범위에서 다른 회절 피크들의 피크 강도의 총 합계와 비교하여 피크 강도가 상당히 큰 피크에 속하는 면이다. 다시 말하면, 결정의 특이적 피크 성장 면은, 예를 들어서, 결정의 분말 X-선 회절법에서 회절 피크의 피크 강도가 특이적으로 큰 피크로서 검출될 수 있다.

[0040] (20-2) 면이 특이적 성장 면인 결정은 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 2 θ = 24.4°의 부근에서 특이적 피크를 갖는다.

[0041] 24.4°의 부근에서 2 θ 의 값은, 예를 들어서, 24.4° \pm 0.7°, 바람직하게는 24.4° \pm 0.5°의 범위이다.

[0042] (10-2) 면이 특이적 성장 면인 결정은 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 2 θ = 18.3°의 부근에서 특이적 피크를 갖는다.

[0043] 18.3°의 부근에서 2 θ 의 값은, 예를 들어서, 18.3° \pm 0.7°, 바람직하게는 18.3° \pm 0.5°의 범위이다.

[0044] (20-2) 면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도가 특이적으로 높은 경우에, I (20-2) / [I (001) + I (100) + I (10-1) + I (011) + I (110) + I (11-1) + I (10-2) + I (11-2) + I (020) + I (021) + I (20-2) + I (121) + I (013) + I (11-3) + I (221)] \times 100의 값은 바람직하게는 12% 이상, 보다 바람직하게는 15% 이상, 및 더욱 보다 바람직하게는 19% 이상인데, 단, 방사선원으로서 CuK α 를 사용하는 분말 X-선 회절 패턴에서 2 θ = 5 내지 35°의 범위에서 검출된 회절 피크들에서, (001) 면, (100) 면, (10-1) 면, (011) 면, (110) 면, (11-1) 면, (10-2) 면, (11-2) 면, (020) 면, (021) 면, (20-2) 면, (121) 면, (013) 면, (11-3) 면, 및 (221) 면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도는 각각 I (001), I (100), I (10-1), I (011), I (110), I (11-1), I (10-2), I (11-2), I (020), I (021), I (20-2), I (121), I (013), I (11-3), 및 I (221)이다. 값의 상한은 결정의 성질들의 실제 유지의 점에서 약 50%인 것으로 추정된다.

- [0045] (10-2) 면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도가 특이적으로 높은 경우에, $I(10-2) / [I(001) + I(100) + I(10-1) + I(011) + I(110) + I(11-1) + I(10-2) + I(11-2) + I(020) + I(021) + I(20-2) + I(121) + I(013) + I(11-3) + I(221)] \times 100$ 은 바람직하게는 20% 이상, 보다 바람직하게는 25% 이상, 및 더욱 보다 바람직하게는 30% 이상이다. 값의 상한은 결정의 성질들의 실제 유지의 점에서 약 50%인 것으로 추정된다.
- [0046] 아칸트아메바의 성장을 억제하는 작용은 피크 강도 비율의 증가로 증가된다. 특히 바람직한 구체에는 (20-2) 면 및 (10-2) 면이 특이적으로 성장하는 정벽 성질 둘다를 갖는 결정이다.
- [0047] 이러한 정벽을 갖는 결정을 얻기 위하여, 극성 용매를 함유할 수도 있는 아세토니트릴을 사용하는 상기한 방법 등에 얻어진 폴리코나졸의 단사정계 결정들을 재결정화하는 것이 바람직하다. 용매의 선택을 제외하고는 보통의 방법에 따라 수행될 수 있는 재결정화는, 바람직하게는, 예를 들어서, 가온하에 (통상 40 내지 80℃, 바람직하게는 40 내지 60℃에서) 용매에 폴리코나졸을 용해시킴으로써 용매에 결정을 완전히 용해시키고, 이어서 교반하에 (통상 5℃ 내지 실온에서) 결과물을 냉각시키고 결정을 여과하고, 실온 내지 약 40℃의 저온에서 공기를 보냄으로써 결정을 건조시키는 것에 의해 수행된다. 재결정화는 또한 용매에 결정을 완전히 용해시키고, 이어서 용매를 증발시킴으로써 또한 수행될 수 있다. 극성 용매의 바람직한 예들은 물, 메탄올, 에탄올, 에틸아세테이트, 아세톤, 디메틸술폰, 및 디메틸 포름아미드를 포함하고, 물, 메탄올, 에탄올, 에틸아세테이트, 아세톤, 디메틸술폰, 및 디메틸 포름아미드로부터 선택된 극성 용매가 보다 바람직하다.
- [0048] 아세토니트릴은 제조 방법에서 극성 용매를 함유할 때, 가해진 극성 용매의 양은 아세토니트릴의 질량에 대하여, 보통 5 내지 95 질량%, 바람직하게는 7 내지 75 질량%, 및 보다 바람직하게는 7 내지 20 질량%이다.
- [0049] 비양성자성 극성 용매 및 양성자성 극성 용매의 혼합 용매로 폴리코나졸 결정을 재결정화하는 방법도 또한 (20-2) 면 및/또는 (10-2) 면이 비특이적 성장 면인 결정을 제조하는 방법에서 사용될 수 있다. 비양성자성 극성 용매의 바람직한 예들은 에틸아세테이트, 아세톤, 디메틸술폰, 및 디메틸 포름아미드를 포함한다. 양성자성 극성 용매의 바람직한 예들은 물, 메탄올, 및 에탄올을 포함한다. 비양성자성 극성 용매 및 양성자성 극성 용매 간의 혼합물 비(질량 비)는 결정의 용해도, 용매의 비점, 등을 고려하여 선택될 수 있고, 보통 9: 1 내지 1: 9, 바람직하게는 7: 3 내지 3: 7, 보다 바람직하게는 3: 2 내지 2: 3, 및 더욱 보다 바람직하게는 4: 3 내지 3: 4 이다. 재결정화의 단계는 아세토니트릴을 사용하는 재결정화와 유사한 방법으로 수행될 수 있다.
- [0050] 결정 석출을 촉진하기 위하여, 노르말 헥산, 시클로헥산, 또는 석유 에테르와 같은 비극성 용매도 또한 빈 용매로서 첨가될 수 있다. 이러한 경우에, 첨가된 빈용매의 양은 보통 적당하게는 다른 용매들의 총 합계에 대하여 5 내지 60 질량%, 바람직하게는 7 내지 50 질량%, 및 보다 바람직하게는 10 내지 40 질량%이다.
- [0051] 본 발명에서 사용된 결정들의 바람직한 평균 입자 직경은 10 내지 500 μm , 보다 바람직하게는 50 내지 400 μm , 및 더욱 보다 바람직하게는 150 내지 300 μm 이다. 이것은 너무 작은 평균 입자 직경은 바람직하지 않게 작은 정벽을 가져올 수 있는 한편, 너무 큰 평균 입자 직경은 투여에 장애로 여겨지는 결과가 될 수 있기 때문이다. 이러한 평균 입자 직경을 만족하는 결정은, 예를 들면, 상기한 것과 같은 이러한 방법에 의해 얻어진다.
- [0052] 폴리코나졸의 평균 입자 직경은 수평균 입자 직경으로서 측정되고 얻어질 수 있다. 수평균 입자 직경은 현미경 화상을 분석함으로써 입자의 평균 직경으로서 측정되고 얻어질 수 있다. 예를 들면, 측정은 이하의 순서로 수행된다. 먼저, 도립 현미경으로서 NIKON CORPORATION제 Diaphot 도립 현미경을 사용하여 폴리코나졸의 분말을 관찰한다. 다음에, 임의의 입자를 선택하고 입자들의 입자 직경을 측정한다. 이러한 경우에, 측정은 100개 이상의 입자에 대해서 수행된다. 또한, 폴리코나졸의 평균 입자 직경은 레이저 회절식 입도 분포 측정 장치로 측정하고 얻어지는 평균 입자 직경으로서 얻어질 수 있다.
- [0053] 예를 들어서, 결정화 및/또는 기타에 의해 얻어진 폴리코나졸 결정은 결정의 평균 입자 직경을 조절하기 위해 통상의 방법에 의해 습식 또는 건식 공정으로 분쇄될 수도 있고, 분쇄에 사용되는 기기의 바람직한 예들은 제트 밀, 다이노밀, 코볼밀, 유발(mortar) 기계, 및 볼밀을 포함한다. 제트밀로 건식 분쇄를 수행하는 경우에, 사전에 스피드 밀 및/또는 기타에 의해 조분쇄를 수행하고, 처리를 수행하는 것이 바람직하다. 이 경우에, 전분 또는 셀룰로스 및/또는 기타에 의해 조분쇄를 수행하고, 처리를 수행하는 것이 바람직하다. 이 경우에, 전분 또는 셀룰로스와 같은 부형제, 스테아르산 마그네슘과 같은 윤활제, 및/또는 기타를 첨가하고, 처리를 수행하는 것도 또한 가능하다. 다이노밀 또는 코볼밀과 같은 중간 밀로 습식 분쇄를 수행하는 경우에, 알콜 및/또는 기타를 함유할 수도 있는 수성 매질을 사용하여 지르코니아 또는 티타늄 매질과 함께 분쇄를 수행한 다음에, 여과 및/또는 기타에 의해 고체 분쇄 매질을 제거한 다음에, 예를 들어서, 감압하에 증류제거에 의해 액체 매질을 제거하는 것이 바람직하다. 어떤 경우에는, 액체 매질에 대한 폴리코나졸의 젖음성을 개선하기 위해 계면활성제를 첨가하는 것도 또한 가능하다. 또한, 마노 유발 및 막자를 구비한 유발 기계를 작동시키는 것이 바람직하다. 물

론, 유발과 막자로 수작업에 의해 분쇄를 수행하는 것도 또한 가능하다. 볼밀이 습식 또는 건식 분쇄에서 사용될 수도 있다.

[0054] (3) 항아칸트아메바제(Anti-Acanthamoeba Agent)

[0055] 본 발명의 항아칸트아메바제는 항아칸트아메바제가 물리코나졸로 구성되는 구체예를 가질 수도 있고, 또는 항아칸트아메바제가, 예를 들어서, 본 발명의 효과를 방해하지 않는 한, 제제를 위해 보통 사용되는 임의의 성분을 더 함유하는 구체예를 가질 수도 있다. 본 발명의 항아칸트아메바제의 한가지 바람직한 구체예는 고체 물리코나졸이 항아칸트아메바제에 존재하는 제제(고형 제제)이다. 고체 제제의 예들은, 정제, 캡슐, 및 분말과 같은 고체 제제; 연고 및 크림과 같은 반고체 제제; 및 고체가 수성 매질에 분산되어 있는 고체 분산물 액체 제제를 포함한다. 바람직하게는 본 발명의 항아칸트아메바제가 정제 또는 캡슐과 같은 경구 투여제; 부형제, 붕괴제, 바인더, 향미제, 분산제, 유화제, 또는 수성 매질과 같은 임의의 성분과 함께, 연고, 크림 또는 고체 분산물 액체 제제와 같은 외용제; 증량제와 같은 임의의 성분과 함께, 분말; 또는 기타로 제조되는 실시예가 기술될 수 있다. 특히 바람직한 예들은 직접 눈 속 투여 분말, 수성 매질 분산물 제제, 또는 연고 형태의 안 연고를 포함한다.

[0056] 본 발명의 항아칸트아메바제가 의약과 같은 항아칸트아메바 조성물로 가공되는 경우에, 유효 성분인 물리코나졸의 함량은 조성물의 총량에 대하여 보통 0.1 내지 50 질량% 및 바람직하게는 0.5 내지 15 질량%이다.

[0057] 본 발명의 항아칸트아메바제는 아칸트아메바에 의해 야기된 감염병, 예를 들면, 각막병증에 대한 예방 및 치료 용도로 사용될 수 있다. 본 발명의 항아칸트아메바제의 투여량 형태는 환자의 체중, 연령, 성별, 증상, 및/또는 기타를 고려하여 적당한 대로 선택될 수 있고, 성인의 경우에, 보통 1일에 1 내지 100 mg의 양으로 유효 성분을 갖는 제제를 투여하는 것이 바람직하다. 1일 1회 또는 1일 2회 투여를 수행하는 것이 바람직하다.

[0058] [실시예]

[0059] 본 발명은 실시예를 기술함으로써 이하에 더욱 상세하게 설명되나, 본 발명은 실시예들에 한정되지 않는다.

[0060] <실시예 1>

[0061] 대식가시아메바(*Acanthamoeba polyphaga*) (*A. polyphaga*; 임상 분리물)을 25°C에서 1주일간 ATCC712 배지(이후 간단히 배지라 함)에서 배양하고, 배지를 아메바의 수가 100,000개 아메바/mL가 되도록 배지를 첨가함으로써 조절하여, 예비 배양액을 만들었다. 대조군 및 샘플들을 4.3 mL의 배지, 200 μL의 표본, 및 500 μL의 예비 배양액을 첨가함으로써 제조하였다. 아메바를 25°C에서 72시간 동안 배양하였고, 아메바의 수를 Neubauer 계수 챔버에 의해 계수하였다.

[0062] 표본에서 사용된 물리코나졸을 이하에 기술된 바와 같이 얻었다. 화합물을 일본 특허 공개 No. 60-218387에 기술된 방법에 따라 합성하였고, 에틸아세테이트/노르말 헥산 혼합물(5: 1)을 첨가하고, 결과물을 60°C에서 가운하고 교반 하에 용해시켰다. 5°C에서 냉수에서 결과물을 교반하면서 결정을 석출시켰고, 여과하고, 40°C에서 48 시간 동안 공기를 보냄으로써 건조시켜 결정을 얻었다.

[0063] 물리코나졸의 최종 농도가 0, 5, 10, 20, 또는 40 μg/mL가 되도록 용매로서 메탄올을 사용하여 표본을 제조하였다. 물리코나졸의 최종 농도가 0 μg/mL인 표본을 대조군으로서 사용하였다.

[0064] 성장 저해율을 [(대조군에서 아메바의 수 - 각 샘플에서 아메바의 수) / 대조군에서 아메바의 수] × 100에 기초하여 결정하였다. MIC 및 IC₅₀을 통상의 방법에 의해 성장 저해율에 기초하여 계산하였다. 성장 저해율을 표 1에 열거하였다. MIC는 40 μg/mL이었고, IC₅₀은 20 μg/mL이었다.

표 1

농도	저해율(%)	SD
40 μg/mL	95.0	8.7
20 μg/mL	50.0	22.9
10 μg/mL	40.0	0
5 μg/mL	20.0	8.7

[0066] <실시예 2>

- [0067] 고체 체제를 제조하기 위해, 정벽을 갖는 결정을 다음의 조건들로 제조하였다.
- [0068] (용매) 아세토니트릴
- [0069] (결정화 방법) 증발법 (롤리코나졸을 50℃에서 용해시키고, 실온으로 냉각시켰다. 다음에, 잔류 결정들이 존재할 때, 결정들을 제거하였다. 용매를 실온에서 1일 동안 증발시켜 재결정화를 가져오고, 여과 및 공기 건조를 수행하였다.)
- [0070] 얻어진 결정의 분말 X-선 회절(장치 모델명: XRD-DSCII; 제조사 명: Rigaku Corporation; 조건: X-선원: CuK α ; 측정 온도: 실온; 튜브 전압: 40 kV; 튜브 전류: 40 mA; 2 θ : 5 내지 35° ; 스텝 각: 0.05°)은 이하 표 2에 열거된 바와 같은 회절 패턴을 보인 것으로 나타났다. 또한, 분말 X-선 회절의 결과를 도 1에 나타낸다. 결정은 본 발명의 롤리코나졸 결정이었음을 나타낸다. 각 회절 피크에 해당하는 결정 면은 단결정 X-선 구조 분석으로부터의 데이터(장치 모델명: RU-H2R; 제조사 명: Rigaku Corporation; 조건: X-선원: CuK α ; 측정 온도: 26℃; 튜브 전압: 50 kV; 튜브 전류: 180 mA; 2 θ max: 150.0° ; 구조 분석 방법: 직접 방법 (SHELX86))와 비교하여 확인되었다. 단결정 X-선 구조 분석으로부터 얻은 여러가지 데이터를 이하에 및 도 2에 나타낸다. 데이터를 분말 X-선 회절 데이터와 비교함으로써 회절 피크 강도의 비율들로부터 특이적으로 성장하는 결정 면을 특정하였다.
- [0071] 각 피크 강도 비율은 (001) 면, (100) 면, (10-1) 면, (011) 면, (110) 면, (11-1) 면, (10-2) 면, (11-2) 면, (020) 면, (021) 면, (20-2) 면, (121) 면, (013) 면, (11-3) 면, 및 (221) 면에 해당하는 회절 피크의 피크 강도의 총 합계에 대한 비율이다.
- [0072] 결정계: 단사정계
- [0073] 스페이스 기: P2₁
- [0074] 격자 상수:
- [0075] a = 9.0171(9) Å
- [0076] b = 8.167(1) Å
- [0077] c = 10.878(1) Å
- [0078] β = 95.917(9)°
- [0079] R 인자
- [0080] R = 0.046
- [0081] R_w = 0.047

표 2

면	회절 피크				B/A
	계산값*		실시예 2에서의 결정		
	강도 (cps)	강도 비율 <A> (%)	강도 (cps)	강도 비율 (%)	
(0, 0, 1)	108	0.2	330	0.2	1.0
(1, 0, 0)	1741	2.6	393	0.2	0.1
(1, 0, -1)	1228	1.8	4192	2.0	1.1
(0, 1, 1)	2542	3.8	5295	2.5	0.7
(1, 1, 0)	765	1.1	305	0.1	0.1
(1, 1, -1)	9316	13.9	9642	4.6	0.3
(1, 0, -2)	5518	8.2	57877	27.4	3.3
(1, 1, -2)	7951	11.9	24532	11.6	1.0
(0, 2, 0)	7835	11.7	7930	3.7	0.3
(0, 2, 1)	10000	14.9	8663	4.1	0.3
(2, 0, -2)	4131	6.2	32785	15.5	2.5
(1, 2, 1)	5251	7.8	36130	17.1	2.2
(0, 1, 3)	4806	7.2	8633	4.1	0.6
(1, 1, -3)	3305	4.9	13700	6.5	1.3
(2, 2, 1)	2560	3.8	1077	0.5	0.1

*단결정 구조 분석 데이터로부터 계산된 분말 X-선 회절 패턴의 계산값

[0082]

[0083] <실시예 3>

[0084] 환류 하에 2시간 동안 재결정화 용매로서 에틸아세테이트/노르말 헥산 혼합물(4: 3)을 사용하여 용해를 수행하였고, 잔류물을 여과에 의해 제거하고 교반하에 빙냉을 수행하여 재결정화를 수행하고, 여과 및 공기 건조를 4시간 동안 수행하여 본 발명의 항아칸트아메바제인 결정을 얻었다. 분말 X-선 분석을 실시예 2와 마찬가지로 수행하였다. 결과물의 X-선 분말 회절 데이터는 이하에 기술한 바와 같다.

표 3

면	회절 피크				B/A
	계산값*		실시예 3에서의 결정		
	강도 (cps)	강도 비율 <A> (%)	강도 (cps)	강도 비율 (%)	
(0, 0, 1)	108	0.2	26	2.1	10.5
(1, 0, 0)	1741	2.6	22	1.8	0.7
(1, 0, -1)	1228	1.8	23	1.8	1.0
(0, 1, 1)	2542	3.8	22	1.8	0.5
(1, 1, 0)	765	1.1	19	1.5	1.4
(1, 1, -1)	9316	13.9	754	60.6	4.4
(1, 0, -2)	5518	8.2	21	1.7	0.2
(1, 1, -2)	7951	11.9	71	5.7	0.5
(0, 2, 0)	7835	11.7	25	2.0	0.2
(0, 2, 1)	10000	14.9	106	8.5	0.6
(2, 0, -2)	4131	6.2	25	2.0	0.3
(1, 2, 1)	5251	7.8	32	2.6	0.3
(0, 1, 3)	4806	7.2	53	4.3	0.6
(1, 1, -3)	3305	4.9	27	2.2	0.4
(2, 2, 1)	2560	3.8	18	1.4	0.4

*단결정 구조 분석 데이터로부터 계산된 분말 X-선 회절 패턴의 계산값

[0085]

[0086] <실시예 4>

[0087] 50℃에서 재결정화 용매로서 메탄올/디메틸술폰(1: 1)로 용해를 수행하였다. 다음에, 잔류 결정들이 존재할 때, 결정들을 제거하였다. 5℃에서 냉각을 수행하여 재결정화를 수행하고, 여과 및 공기 건조를 수행하여 본 발명의 항아칸트아메바제인 결정을 얻었다. 분말 X-선 분석을 실시예 2와 마찬가지로 수행하였다. 결과물의 X-선 분말 회절 데이터는 이하에 기술한 바와 같다.

표 4

면	회절 피크				B/A
	계산값*		실시예 4에서의 결정		
	강도 (cps)	강도 비율 <A> (%)	강도 (cps)	강도 비율 (%)	
(0, 0, 1)	108	0.2	-30	0.0	0.0
(1, 0, 0)	1741	2.6	292	0.2	0.1
(1, 0, -1)	1228	1.8	2103	1.7	0.9
(0, 1, 1)	2542	3.8	2322	1.9	0.5
(1, 1, 0)	765	1.1	132	0.1	0.1
(1, 1, -1)	9316	13.9	8860	7.2	0.5
(1, 0, -2)	5518	8.2	30002	24.3	3.0
(1, 1, -2)	7951	11.9	15747	12.8	1.1
(0, 2, 0)	7835	11.7	3325	2.7	0.2
(0, 2, 1)	10000	14.9	7655	6.2	0.4
(2, 0, -2)	4131	6.2	16135	13.1	2.1
(1, 2, 1)	5251	7.8	20028	16.2	2.1
(0, 1, 3)	4806	7.2	5692	4.6	0.6
(1, 1, -3)	3305	4.9	10362	8.4	1.7
(2, 2, 1)	2560	3.8	715	0.6	0.2

*단결정 구조 분석 데이터로부터 계산된 분말 X-선 회절 패턴의 계산값

[0088]

[0089] <실시예 5>

[0090] 50℃에서 재결정화 용매로서 아세토니트릴로 용해를 수행하였다. 다음에, 잔류 결정들이 존재할 때, 결정들을 제거하였다. 실온에서 냉각을 수행하여 재결정화를 수행하고, 여과 및 공기 건조를 수행하여 본 발명의 항아칸트아메바제인 결정을 얻었다. 분말 X-선 분석을 실시예 2와 마찬가지로 수행하였다. 결과물의 X-선 분말 회절 데이터는 이하에 기술한 바와 같다.

표 5

면	회절 피크				B/A
	계산값*		실시에 5에서의 결정		
	강도 (cps)	강도 비율 <A> (%)	강도 (cps)	강도 비율 (%)	
(0, 0, 1)	108	0.2	-143	-0.1	-0.5
(1, 0, 0)	1741	2.6	705	0.4	0.2
(1, 0, -1)	1228	1.8	5505	3.3	1.8
(0, 1, 1)	2542	3.8	1283	0.8	0.2
(1, 1, 0)	765	1.1	237	0.1	0.1
(1, 1, -1)	9316	13.9	6498	3.8	0.3
(1, 0, -2)	5518	8.2	61310	36.3	4.4
(1, 1, -2)	7951	11.9	10385	6.1	0.5
(0, 2, 0)	7835	11.7	4942	2.9	0.2
(0, 2, 1)	10000	14.9	3280	1.9	0.1
(2, 0, -2)	4131	6.2	32428	19.2	3.1
(1, 2, 1)	5251	7.8	28663	17.0	2.2
(0, 1, 3)	4806	7.2	4432	2.6	0.4
(1, 1, -3)	3305	4.9	8698	5.1	1.0
(2, 2, 1)	2560	3.8	858	0.5	0.1

*단결정 구조 분석 데이터로부터 계산된 분말 X-선 회절 패턴의 계산값

[0091]

[0092]

<실시에 6>

[0093]

50℃에서 재결정화 용매로서 메탄올로 용해를 수행하였고, 25℃로 냉각을 수행하였다. 다음에, 잔류 결정들이 존재할 때, 결정들을 제거하였다. 다음에, 노르말 헥산을 빈용매로서 첨가하고, 교반 하에 25℃에서 재결정화를 수행하고, 여과 및 공기 건조를 수행하여 본 발명의 항아칸트아메바제인 결정을 얻었다. 분말 X-선 분석을 실시 예 2와 마찬가지로 수행하였다. 결과물의 X-선 분말 회절 데이터는 이하에 기술한 바와 같다.

표 6

면	회절 피크				B/A
	계산값*		실시에 6에서의 결정		
	강도 (cps)	강도 비율 <A> (%)	강도 (cps)	강도 비율 (%)	
(0, 0, 1)	108	0.2	77	0.0	0.0
(1, 0, 0)	1741	2.6	905	0.4	0.2
(1, 0, -1)	1228	1.8	1302	0.6	0.3
(0, 1, 1)	2542	3.8	19055	9.2	2.4
(1, 1, 0)	765	1.1	527	0.3	0.3
(1, 1, -1)	9316	13.9	10525	5.1	0.4
(1, 0, -2)	5518	8.2	11075	5.3	0.6
(1, 1, -2)	7951	11.9	12243	5.9	0.5
(0, 2, 0)	7835	11.7	47283	22.8	1.9
(0, 2, 1)	10000	14.9	62990	30.4	2.0
(2, 0, -2)	4131	6.2	9785	4.7	0.8
(1, 2, 1)	5251	7.8	11717	5.7	0.7
(0, 1, 3)	4806	7.2	8530	4.1	0.6
(1, 1, -3)	3305	4.9	7523	3.6	0.7
(2, 2, 1)	2560	3.8	3637	1.8	0.5

*단결정 구조 분석 데이터로부터 계산된 분말 X-선 회절 패턴의 계산값

[0094]

[0095] <실시예 7>

[0096] 실시예 2 내지 6에서 결정들의 항 아칸트아메바 활성을 실시예 1에서의 방법에 기초하여 조사하였다. 다시 말하면, 4.5 mL의 ATCC712 배지에 대하여 아메바의 수가 50,000개인 대식가시아메바(*Acanthamoeba polyphaga*) (*A. polyphaga*)를 500 μ l의 배지에 분산시키고 시딩하고 25°C에서 48시간 동안 예비 배양하였다. 결과물에 실시예 2 내지 6의 결정들의 각각의 1 mg을 첨가하여 대조군 및 샘플들을 제조하였다. 배양을 25°C에서 72시간 동안 더 계속하였고, 배양액 중의 아메바의 수를 Neubauer 계수 챔버에 의해 측정하였다. 아무것도 첨가하지 않았고 아메바가 배양된 대조군이 사용되었다.

[0097] [(대조군에서 아메바의 수 - 각 샘플에서 아메바의 수) / 대조군에서 아메바의 수] \times 100의 표현에 따라 계수된 값으로부터 성장 저해율을 계산하였다. 결과를 표 7에 열거한다.

[0098] 또한, 실시예 2 내지 6에서 결정의 평균 입자 직경을 도립 현미경을 사용하여 측정하였다. 다시 말하면, 실시예들의 결정들의 각각에서 3개의 샘플을 샘플링하였다. NIKON CORPORATION제 Diaphot 도립 현미경(40배)을 사용하여, 각 샘플의 입자 직경을 슬라이드 유리 측정으로 10개 시야에서 실제로 측정하였고, 그것의 평균 입자 직경을 측정하였다. 3개 샘플의 입자 직경을 또한 평균내어 평균 입자 직경을 얻었다. 결과를 표 7에 열거한다. 실시예 2 내지 6에서 결정들의 현미경 사진을 도 3에 나타낸다.

표 7

	평균 입자 직경(μ m)	성장 저해율(%)	SD	피크 강도 비율(%)	
				(10-2) 면	(20-2) 면
실시예 2에서의 결정	232	66.7	2.8	27.4	15.5
실시예 3에서의 결정	276	25.9	8.7	1.7	2.0
실시예 4에서의 결정	213	69.6	1.5	24.3	13.1
실시예 5에서의 결정	247	77.0	2.8	36.3	19.2
실시예 6에서의 결정	183	54.8	11.4	5.3	4.7

[0100] 위에 기술된 결과들에 기초하여 (10-2) 면의 피크 강도 비율(%) 및 성장 저해율(%) 간의 관계, 그리고 (20-2) 면의 피크 강도 비율(%) 및 성장 저해율(%) 간의 관계의 조사는 전자의 상관계수는 0.89인 한편, 후자의 상관계수는 0.90인 것으로 나타났고, 유리한 상관관계를 나타내었다. 다시 말하면, (20-2) 면의 피크 강도 비율은 본 발명의 항아칸트아메바제에 사용된 결정들에 대해 바람직하게는 12% 이상, 보다 바람직하게는 15% 이상, 및 더욱 보다 바람직하게는 19% 이상인 것으로 관측된다. 또한, (10-2) 면의 피크 강도 비율은 바람직하게는 20% 이상, 보다 바람직하게는 25% 이상, 및 더욱 보다 바람직하게는 30% 이상인 것으로 관측된다. 또한, 이러한 조건들 둘다를 만족하는 것이 바람직한 것으로 관측된다.

[0101] <실시예 8>

[0102] 본 발명의 항아칸트아메바제를 사용하여 안 연고를 다음의 처방에 따라 제조하였다. 다시 말하면, 제형 성분들을 멸균 조건하에 니더에 의해 혼련하여 안 연고를 얻었다(단위: 질량부).

표 8

성분	안 연고 1	안 연고 2	안 연고 3	안 연고 4	안 연고 5
바셀린	99	99	99	99	99
실시예 2에서의 결정	1				
실시예 3에서의 결정		1			
실시예 4에서의 결정			1		
실시예 5에서의 결정				1	
실시예 6에서의 결정					1

[0104] <실시예 9>

[0105] 본 발명의 항아칸트아메바제를 사용하여 안 분말을 다음의 처방에 따라 제조하였다. 다시 말하면, 제형 성분들을 멸균 조건하에 니더에 의해 혼련하여 안 분말을 얻었다(단위: 질량부).

표 9

[0106]

성분	안 분말 1	안 분말 2	안 분말 3	안 분말 4	안 분말 5
말티톨	99	99	99	99	99
실시예 2에서의 결정	1				
실시예 3에서의 결정		1			
실시예 4에서의 결정			1		
실시예 5에서의 결정				1	
실시예 6에서의 결정					1

[0107]

<실시예 10>

[0108]

본 발명의 항아칸트아메바제를 사용하여 수성 매질 분산제 형태의 약학 조성물을 다음의 처방에 따라 제조하였다. 다시 말하면, 제형 성분들을 교반하여 균질한 분산물 제제를 만들고, 이것을 분배, 밀봉한 다음에, 오토클레이브(120℃, 15 분)에서 멸균하여 본 발명의 수성 외용 제제를 얻었다(단위: 질량 퍼센트).

표 10

[0109]

성분	수성 제제 1	수성 제제 2	수성 제제 3	수성 제제 4	수성 제제 5
물	89	89	89	89	89
1,3-부탄디올	9.7	9.7	9.7	9.7	9.7
메틸파라벤	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
실시예 2에서의 결정	1				
실시예 3에서의 결정		1			
실시예 4에서의 결정			1		
실시예 5에서의 결정				1	
실시예 6에서의 결정					1

산업상 이용가능성

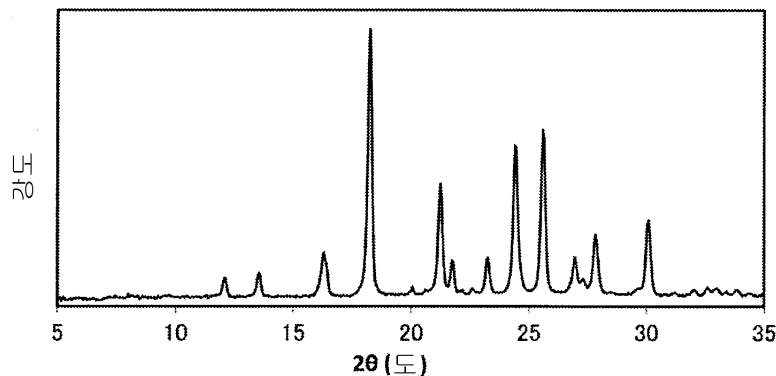
[0110]

본 발명은 의약에 적용될 수 있다.

도면

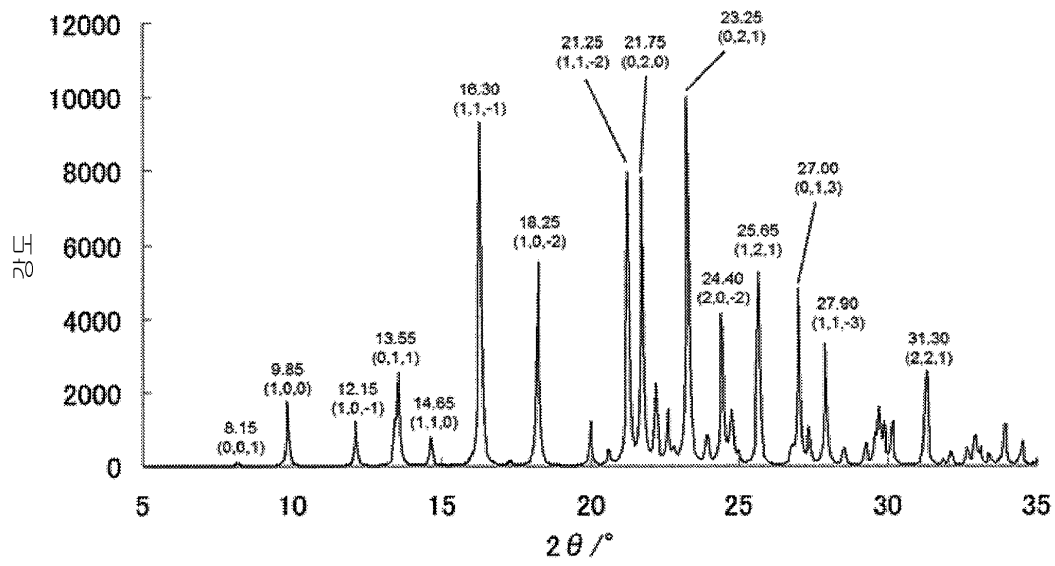
도면1

실시예 2에서의 결정의 분말 X-선 회절 패턴



도면2

분말 X-선 회절 패턴 (계산값)



도면3

