



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년03월25일

(11) 등록번호 10-1506102

(24) 등록일자 2015년03월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 9/06** (2006.01) **A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 31/498** (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7012870

(22) 출원일자(국제) 2013년10월19일

심사청구일자 2013년05월20일

(85) 번역문제출일자 2013년05월20일

(65) 공개번호 10-2013-0101549

(43) 공개일자 2013년09월13일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/068263

(87) 국제공개번호 WO 2012/052479

국제공개일자 2012년04월26일

(30) 우선권주장  
 1058612 2010년10월21일 프랑스(FR)  
 61/405,388 2010년10월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20090061020 A1

전체 청구항 수 : 총 15 항

(73) 특허권자

갈데르마 소시에떼아노님

스위스 씨에이치-1000 로잔 30 그레이, 애비뉴 그  
 라타-파유 1, 월드 트레이드 센터

(72) 발명자

부거 장 크리스토퍼

프랑스 F-06200 니스 르 발 다쥬르 바 아 쉘링 발  
 롱 발라 60

나다우 푸카더 카린

프랑스 F-06270 빌뇌브 루베 애브뉴 드 바우그레  
 니어 1214 레 레스탕귀 드 바우그레니어

뮤니어 시릴

프랑스 F-06250 무쟁 튀 생 자끄 1

(74) 대리인

김진희

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 **브리모니딘 겔 조성물 및 사용 방법**

(57) 요약

피부 질환을 치료하기 위한 개선된 국소 겔 조성물, 예컨대 브리모니딘을 포함하는 것이 기재되어 있다. 겔 조성물은 카보머 및 메틸파라벤을 포함하고, 연장된 저장 기간 후 실질적으로 메틸파라벤 결정질 입자를 갖지 않는다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

0.05 내지 0.20% (w/w)의 보존제인 메틸파라벤;

4차 암모늄 화합물, 알콜 물질, 항박테리아 에스테르, 향미생물제, 나트륨 벤조에이트, 페녹시에탄올, 벤질 알콜, 이미다졸리디닐 우레아 및 디아졸리디닐 우레아로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 제2 보존제;

0.80 내지 1.50% (w/w)의 카보머;

9.0 내지 13.0% (w/w)의 전체 폴리올

을 포함하는 국소 겔 조성물로서,

전체 폴리올은 글리세린, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 폴리올이고,

국소 겔 조성물의 pH가 4.5 내지 7.5이고, 메틸파라벤의 농도가 0.15% (w/w) 초과일 때, 카보머의 농도가 1.25% (w/w) 미만인 국소 겔 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 전체 폴리올은 글리세린, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 4.5% 내지 6.5% (w/w)의 제1 폴리올을 포함하는 것인 국소 겔 조성물.

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

제1항에 있어서, 알파 아드레날린성 수용체 효현제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 더 포함하고, 알파 아드레날린성 수용체 효현제는 옥시메타졸린, 페닐에프린, 메톡시아민, 브리모니딘, 테트라히드로졸린, 나파졸린, 크실로메타졸린, 에피네프린, 및 노르에피네프린으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 국소 겔 조성물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 0.05 내지 5% (w/w)의 브리모니딘 또는 브리모니딘 타르트레이트를 포함하는 국소 겔 조성물.

**청구항 7**

제6항에 있어서, 전체 폴리올은 글리세린, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 4.5% 내지 6.5% (w/w)의 제1 폴리올을 포함하는 것인 국소 겔 조성물.

**청구항 8**

삭제

**청구항 9**

제6항에 있어서, 카보머는 카보머(carbomer) 934P, 카보폴(Carbopol<sup>®</sup>) 974P, 및 카보폴 980으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 국소 겔 조성물.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

제6항에 있어서, 조성물은

0.1 내지 0.6% (w/w)의 브리모니딘 타르트레이트;

0.05 내지 0.15% (w/w)의 메틸파라벤;

나트륨 벤조에이트, 페녹시에탄올, 벤질 알콜, 이미다졸리디닐 우레아 및 디아졸리디닐 우레아로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 제2 보존제;

0.80 내지 1.50% (w/w)의 카보머;

4.5 내지 6.5% (w/w)의 프로필렌 글리콜;

4.5 내지 6.5% (w/w)의 글리세롤; 및

정제수

를 포함하며, 국소 겔 조성물의 pH는 수산화나트륨 수용액에 의해 5.0 내지 6.5로 조정되는 것인 국소 겔 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 제2 보존제로서의 페녹시에탄올을 0.3% (w/w) 초과 포함하는 국소 겔 조성물.

**청구항 14**

제6항 또는 제13항에 있어서, 0.04 내지 0.08% (w/w)의 수 분산성 형태의 이산화티탄을 추가로 포함하는 국소 겔 조성물.

**청구항 15**

제6항에 따른 국소 겔 조성물을 포함하는, 피험체에서 피부 질환을 치료하거나 예방하기 위한 약학 조성물로서, 국소 겔 조성물은 피험체의 피부 부위에 투여되고, 피부 부위는 피부 질환에 의해 이환되거나 이환되기 쉬운 것인 약학 조성물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 피부 질환은 주사, 주사 홍반, 모세혈관확장증, 건선, 자반, 여드름 홍반, 습진, 비 주사 관련 피부 염증, 홍조(flushing), 피부 처짐(sagging), 구김살(creasing) 및 주름으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 질환인 약학 조성물.

**청구항 17**

제12항에 따른 국소 겔 조성물을 포함하는, 피험체에서 피부 질환을 치료하거나 예방하기 위한 약학 조성물로서, 국소 겔 조성물은 피험체의 피부 부위에 투여되고, 피부 부위는 피부 질환에 의해 이환되거나 이환되기 쉬운 것인 약학 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 피부 질환은 주사, 주사 홍반, 모세혈관확장증, 건선, 자반, 여드름 홍반, 습진, 비 주사 관련 피부 염증, 홍조, 피부 처짐, 구김살 및 주름으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 질환인 약학 조성물.

**청구항 19**

제1항에 따른 국소 겔 조성물을 포함하는, 피험체에서 피부 질환을 치료하거나 예방하기 위한 약학 조성물로서, 겔 조성물은 옥시메타졸린, 페닐에프린, 메톡시아민, 브리모니딘, 테트라히드로졸린, 나파졸린, 크실로메타졸린, 에피네프린, 및 노르에피네프린으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 알파 아드레날린성 수용체 효현제를 추가로 포함하고, 국소 겔 조성물은 피험체의 피부 부위에 투여되고, 피부 부위는 피부 질환에 의해 이환되거나 이환되기 쉬운 것인 약학 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 피부 질환은 주사, 주사 홍반, 모세혈관확장증, 건선, 자반, 여드름 홍반, 습진, 비 주사 관련 피부 염증, 홍조, 피부 처짐, 구김살 및 주름으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 질환인 약학 조성물.

**명세서**

**기술분야**

**관련 출원에 대한 상호 참조**

본원은 2010년 10월 21일자에 출원된 미국 가출원 제61/405,388호에 대해 35조 U.S.C. § 119 (e)에 따른 우선권에 대한 권한이 부여되고, 그 전문이 본원에 참조문헌으로 포함된다.

**배경기술**

파라벤은 파라-히드록시벤조산의 에스테르이다. 이것은 주로 이의 살균성 및 살진균 특성에 사용된다. 파라벤의 예로는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 이소부틸파라벤, 이소프로필파라벤, 벤질파라벤 및 이들의 염을 들 수 있다. 이의 낮은 비용, 천연 대체물의 안전한 사용 및 무효과의 오랜 역사 때문에, 파라벤은 화장품 및 약학 산업에서 보존제로서 널리 사용되어 왔다. 문헌[Darbre et al., 24 J. Appl. Toxicol. 5-13 (2004)] 및 이의 인용 문헌 참조.

카보머는 Lubrizol로부터 등록상표된 제품인 카보폴(Carbopol<sup>®</sup>)의 일반명이다. 카보머 및 카보폴은, 본 발명에서 상호 교환적으로 사용되어, 폴리알케닐 에테르 또는 디비닐 글리콜에 의해 가교결합된 아크릴산의 합성 중합체를 의미한다. 이는 알릴 에테르 펜타에리스톨, 수크로스의 알릴 에테르, 또는 프로필렌의 알릴 에테르로 가교결합된 아크릴산의 단독중합체일 수 있다. 카보머는 약물 전달에 대한 비히클로서 사용되어 왔다. 카보머는 광범위한 독성 연구에 의해 지지되는 바대로 국소 겔, 크림, 로션, 및 연고에서 안전하고 효과적인 사용의 오랜 역사를 갖는다. 카보머는 반복 사용에 의한 극도로 낮은 자극 특성을 갖고 비감작인 것으로 보인다. 카보머 또는 카보머 공중합체는 예를 들면 점증시키거나, 유화시키거나, 현탁시키기 위해 국소 제제에서 사용된다.

브리모니딘은 선택적 알파-2-아드레날린성 효현제이다. 이는 1996년의 이의 승인 이후로 녹내장 및 고안압(OHT)의 치료에서 안압(IOP)을 낮추기 위한 단일치료로서 또는 보조 치료로서 사용되어 왔다. 브리모니딘은 또한 주사, 주사에 의해 야기되는 홍반(예를 들면, 미국 출원 제10/853,585호(DeJovin 외); 미국 출원 제10/626,037호(Scherer); 미국 출원 제12/193,098호(Theobald 외) 참조); 모세혈관확장증(예를 들면, 미국 특허 출원 공보 제2006/0264515호 참조)과 같은 다양한 피부 질환을 치료하는 데 유용한 것으로 밝혀졌다. 피부 질환의 치료를 위한 브리모니딘, 카보머 및 파라벤(들)을 포함하는 국소 겔 조성물이 기재되어 있고, 예를 들면, 미국 출원 제10/853,585호(DeJovin 외); 미국 출원 제12/193,098호(Theobald 외) 등을 참조한다.

본 발명에서, 메틸파라벤의 결정질 입자가 예상치 못하게 카보머 및 메틸파라벤을 포함하는 몇몇 브리모니딘 국소 겔 제제 및 위약 제제에서 관찰되었다.

실질적으로 파라벤 결정질 입자를 갖지 않고 연장된 저장 기간 동안 항균 요건을 만족시키는 카보머 및 메틸파라벤을 포함하는 국소 겔 조성물에 대한 수요가 존재한다. 이러한 조성물 및 관련 방법 및 생성물이 본 출원에 기재되어 있다.

**발명의 내용**

일반적인 일 양태에서, 본 발명의 실시양태는

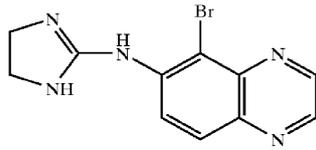
- [0009] 0.05 내지 0.20% (w/w)의 메틸파라벤;
- [0010] 1종 이상의 제2 보존제;
- [0011] 0.80 내지 1.50% (w/w)의 카보머; 및
- [0012] 9.0 내지 13.0% (w/w) 전체 폴리올
- [0013] 을 포함하는 국소 겔 조성물로서, pH가 4.5 내지 7.5이고, 메틸파라벤의 농도가 0.15% (w/w) 초과일 때, 카보머의 농도가 1.25% (w/w) 미만인 국소 겔 조성물에 관한 것이다.
- [0014] 일반적인 다른 양태에서, 본 발명의 실시양태는
- [0015] 0.01 내지 5% (w/w)의 브리모니딘;
- [0016] 0.05 내지 0.20% (w/w)의 메틸파라벤;
- [0017] 1종 이상의 제2 보존제;
- [0018] 0.80 내지 1.50% (w/w)의 카보머; 및
- [0019] 9.0 내지 13.0% (w/w)의 전체 폴리올;
- [0020] 을 포함하는 국소 겔 조성물로서, pH가 4.5 내지 7.5이고, 메틸파라벤의 농도가 0.15% (w/w) 초과일 때, 카보머의 농도가 1.25% (w/w) 미만인 국소 겔 조성물에 관한 것이다.
- [0021] 본 발명의 일반적인 다른 양태는
- [0022] 0.1 내지 0.6% (w/w)의 브리모니딘 타르트레이트;
- [0023] 0.05 내지 0.15% (w/w)의 메틸파라벤;
- [0024] 나트륨 벤조에이트, 페녹시에탄올, 벤질 알콜, 이미다졸리디닐 우레아, 및 디아졸리디닐 우레아로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 제2 보존제;
- [0025] 0.80 내지 1.50% (w/w)의 카보머;
- [0026] 4.5 내지 6.5% (w/w)의 프로필렌 글리콜;
- [0027] 4.5 내지 6.5% (w/w)의 글리세롤; 및
- [0028] 정제수
- [0029] 를 포함하는 국소 겔 조성물로서, 국소 겔 조성물의 pH는 적절한 양의 수산화나트륨 수용액에 의해 5.0 내지 6.5로 조정되는 것인 국소 겔 조성물에 관한 것이다.
- [0030] 일반적인 다른 양태에서, 본 발명의 실시양태는 피험체에서 피부 질환을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본 발명의 실시양태에 따른 국소 겔 조성물을 피험체의 피부 부위에 국소로 투여하는 것을 포함하고, 피부 부위는 피부 질환에 의해 이환되거나 이환되기 쉽다.
- [0031] 본 발명의 다른 양태, 특징 및 이점은 본 발명의 상세한 설명 및 이의 바람직한 실시양태 및 특허청구범위를 비롯하여 하기 개시내용으로부터 명확할 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0032] 다양한 공보, 논문 및 특허가 배경기술에 그리고 명세서 전반에 걸쳐 인용되거나 기재되어 있고; 이러한 참조문헌의 각각은 그 전문이 참조문헌으로 본원에 포함된다. 본 명세서에 포함된 문헌, 법률, 자료, 디바이스, 논문 등의 논의는 본 발명의 문맥을 제공할 목적이다. 이러한 논의는 이러한 대상(matter)의 임의 또는 모두가 개시되거나 청구된 임의의 발명과 관련하여 선행 기술의 일부를 형성한다 것을 인정하는 것은 아니다.
- [0033] 달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 당업자에게 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 그렇지 않으면, 본원에 사용된 특정 용어는 명세서에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 인용된 모든 특허, 공개 특허 출원 및 공보는 본원에 완전히 기재된 것처럼 참조문헌으로 포함된다. 본원에 그리고 특허청구범위에 사용되는 바대로, 단수 형태는 문맥이 달리 명확히 기술하지 않은 한

복수 지칭을 포함한다는 것에 유의해야 한다.

- [0034] 본원에 사용되는 "홍반 또는 이와 관련된 증상"은 피부의 하부 층에서의 모세혈관의 충혈 또는 울혈에 의해 야기되는 임의의 유형 또는 분류의 피부의 발적 및 이와 관련된 임의의 증상을 포괄하도록 의도된다. "홍반 또는 이와 관련된 증상"이라는 용어는 임의의 원인으로부터 생기는 피부 홍조 또는 발진을 포함한다. 예를 들면, 이는 피부 손상, 피부에서의 수술 및 다른 시술, 감염, 염증, 감정, 운동, 열(열성 홍반), 감기, 감광성, 방사선 치료, 알레르기, 열감 질환, 약제 등에 의해 야기된다. "홍반 또는 이와 관련된 증상"의 예로는 감광성, 다형 홍반, 및 결절성 홍반, 및 이의 관련 증상을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 감광성은 일광에 대한 반응에 의해 야기되고, 이는 감염 또는 약제와 같은 여러 인자가 자외선 조사에 대한 민감성을 증가시킬 때 종종 일어난다. 그러나, 감광성은 또한 자외선 조사에 대한 임의의 민감성 증가 없이 일어날 수 있다. 다형 홍반은 피부에서의 부풀린 스팟(spot) 또는 다른 병변을 특징으로 하고, 이는 일반적으로 약제에 대한 반응, 감염, 또는 질병에 의해 야기된다. 대부분의 다형 홍반은 단순 포진 또는 마이코플라즈마 감염과 관련된다. 결절성 홍반은 일반적으로 무릎 밑 다리에서의 물컹한 덩어리가 수반되는 홍반 형태이고, 특정한 약제 또는 질병에 의해 야기된다.
- [0035] 본 발명의 특정한 일 실시양태에서, "홍반 또는 이와 관련된 증상"이란 용어는 주사 홍반, 즉 주사를 앓고 있는 환자에서의 홍반 또는 이와 관련된 증상을 포함한다. 주사는 일반적으로 환자의 볼, 코, 턱 및 이마에 영향을 미치는 염증성 피부 질환이다. 주사의 주요 증상은 홍반, 즉 피부의 비정상 발적이다.
- [0036] "홍반 또는 이와 관련된 증상"이라는 용어는 경증 내지 중증의 상이한 정도 또는 등급의 홍반 또는 이와 관련된 증상을 포함한다.
- [0037] 본 개시내용의 견지에서, 홍반에 의해 이환되거나 홍반에 의해 이환되기 쉬운 피부 부위는 당해 분야에 공지된 임의의 진단 징후 또는 수단을 이용하여 확인될 수 있고, 본 발명의 실시양태에 따른 방법에 의해 치료될 수 있다.
- [0038] 본원에 사용되는 "모세혈관확장증 또는 이와 관련된 증상"은 가시적인, 영구적인 비정상 혈관 확장, 예컨대 소동맥 및 소정맥을 의미한다. 가시적 혈관은 (관찰자가 보통 사용하는 광경 이외의) 확대 장비의 도움 없이 관찰자에 대한 라인으로 가시적으로 식별 가능한 혈관이다. 다양한 양태에서, 혈관확장형 혈관은 약 0.5 mm 이상의 직경을 가질 수 있다. 모세혈관확장증은 다양한 병증, 증후군, 질병 및 질환과 관련될 수 있다. 예를 들면, 안면 모세혈관확장증은 성별, 태양 노출 및 알콜 사용과 관련될 수 있다. 모세혈관확장증과 관련된 다른 질병, 질환, 병증 및 증후군으로는, 비제한적인 예로, 강피증, 유전성 출혈성 모세혈관확장증(올서-렌두(Olser-Rendu) 증후군), 혈관확장성 운동실조증, 거미양 혈관종, 선천 실핏줄 확장 대리석피부증, 블룸(Bloom) 증후군, 클리펠-트레나우네이-웨버(Klippel-Trenaunay-Weber) 증후군, 스테지-웨버(Sturge-Weber) 병, 색소성 건피증, 화염상 모반, 전신성 본태성 모세혈관확장증(GET), 사행성 혈관종, 거미상 혈관종, CREST 증후군, 기저 세포 암종, 및 일측성 모반양 모세혈관확장증을 들 수 있다.
- [0039] 본 발명의 특정한 일 실시양태에서, "모세혈관확장증 또는 이와 관련된 증상"이라는 용어는 주사와 관련된 모세혈관확장증, 즉 주사를 앓고 있는 환자에서의 모세혈관확장증 또는 이와 관련된 증상을 포함한다.
- [0040] 본 발명의 특정한 다른 실시양태에서, "모세혈관확장증 또는 이와 관련된 증상"이라는 용어는 일광 유도/광손상 모세혈관확장증을 포함한다.
- [0041] "모세혈관확장증 또는 이와 관련된 증상"이라는 용어는 경증 내지 중증의 상이한 정도 또는 등급의 모세혈관확장증 또는 이와 관련된 증상을 포함한다.
- [0042] 본 개시내용의 견지에서, 모세혈관확장증에 의해 이환되거나 모세혈관확장증에 의해 이환되기 쉬운 피부 부위는 당해 분야에 공지된 임의의 진단 사인 또는 수단을 이용하여 확인될 수 있고, 본 발명의 실시양태에 따른 방법에 의해 치료될 수 있다.
- [0043] 본원에 사용되는 "브리모니딘"이라는 용어는 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물 (5-브로모-퀴녹살린-6-일)-(4,5-디히드로-1H-이미다졸-2-일)-아민 및 이 화합물의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 브리모니딘 타르트레이트에 관한 것이다:



화학식 (I)

[0044]

[0045]

본원에 사용되는 "약학적으로 허용되는 염(들)"이라는 구문은 포유동물에서의 국소 용도에 안정하고 효과적이며 원하는 생물학적 활성을 보유하는 관심 있는 화합물의 염을 의미한다. 약학적으로 허용되는 염은 기재된 화합물에 존재하는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염으로는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트, 및 과모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 발명에서 사용되는 특정한 화합물은 다양한 아미노산과 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기 염으로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 및 디에탄올아민 염을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 약학적으로 허용되는 염에 대한 개관을 위해 문헌[Berge et al., 66 J. Pharm. Sci. 1-19 (1977)](참조문헌으로 본원에 포함됨)을 참조한다.

[0046]

본원에 사용되는 "수화물"이라는 용어는 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는, 관심 있는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0047]

본원에 사용되는 "국소 겔 조성물" 또는 "국소 겔 제제"라는 용어는 본 발명의 실시양태에 따라 기재된 화합물(들)의 국소 전달에 약학적으로 및/또는 화장품상으로 허용되는 임의의 겔 제제 또는 조성물을 의미한다.

[0048]

본원에 사용되는 "조성물"이라는 용어는 기재된 양의 기재된 성분을 포함하는 생성물, 및 기재된 양의 기재된 성분의 조합으로부터, 직접적으로 또는 간접적으로, 생기는 임의의 생성물을 포괄하도록 의도된다.

[0049]

본원에 사용되는 "피험체"라는 용어는 본 발명의 실시양태에 따른 화합물 또는 국소 제제가 투여되는 임의의 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 의미한다. 본원에 사용되는 "포유동물"이라는 용어는 임의의 포유동물을 포괄한다. 포유동물의 예로는 소, 말, 양, 돼지, 고양이, 개, 마우스, 랫트, 래빗, 기니아 피그, 원숭이, 인간 등, 더 바람직하게는 인간을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 피험체는 피부 질환, 예컨대 주사, 주사 홍반, 모세혈관확장증, 건선, 자반, 여드름 홍반, 습진, 비 주사 관련 피부염증, 흉조, 피부 처짐, 구김살 및/또는 주름, 또는 이와 관련된 증상의 치료 또는 예방을 필요로 하거나, 이의 실험 또는 관찰 대상이 되어 왔다.

[0050]

일 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질병 또는 질환, 또는 1종 이상의 식별 가능한 이의 증상의 완화, 예방, 또는 회복을 의미한다. 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 포유동물에서 또는 포유동물에 의해 반드시 식별 가능한 것은 아닌, 치료되는 질병 또는 질환에 관련된 1종 이상의 측정 가능한 신체적 매개변수의 완화, 예방, 또는 회복을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 예를 들면 식별 가능한 증상을 신체적으로 안정화시키는 것, 예를 들면 신체적 매개변수를 생리학적으로 안정화시키는 것, 또는 둘다에 의해 질병 또는 질환을 억제하거나 이의 진행을 느리게 하는 것을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질병 또는 질환의 개시를 지연시키는 것을 의미한다.

[0051]

특정한 실시양태에서, 관심 있는 화합물을 예방 조치로서 투여한다. 본원에 사용되는 "예방" 또는 "예방하는"은 소정의 질병 또는 질환을 얻는 위험의 감소를 의미한다. 실시양태의 바람직한 방식에서, 기재된 화합물을 질병 또는 질환의 증상이 부재하거나 최소이더라도 질병 또는 질환에 소인을 갖는 피험체에게 예방 조치로서 투여한다.

[0052]

본 발명의 실시양태에서, 메틸파라벤 결정질 입자는 특히 300 g 내지 250 kg의 배치 크기에서 0.2% (w/w) 이상의 메틸파라벤을 포함하는 브리모니딘 국소 겔 제제에서 관찰된다. 하기 실시예 1 참조. 이 관찰은 메틸파라벤의 용해도의 관점에서 놀랍다. 메틸파라벤의 물질 안전 보건 자료(MSDS)에 따르면, 물 중의 메틸파라벤의 용해도는 20°C에서 약 0.25% (w/w) 또는 25°C에서 약 0.30% (w/w)이다. 프로필렌 글리콜 중의 메틸파라벤의 용해도는 25°C에서 5 중 1(1 in 5)이고, 따뜻한 글리세롤 중의 메틸파라벤의 용해도는 약 1.4%이고, [MSDS,

Chemicals & Laboratory Equipment, Science Lab.com, World Wide Web: sciencelab.com/msd.php?msdsId=9926083]을 참조한다. 추가로, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients(supra)]에 따르면, 프로필렌 글리콜 중의 메틸파라벤의 용해도는 25℃에서 5 중 1이다.

- [0053] 폴리올 및 물 중의 메틸파라벤의 용해도의 견지에서, 메틸파라벤이 실질적으로 가용성인 약 4.5 내지 6.5% (w/w)의 제1 폴리올, 약 4.5 내지 6.5% (w/w)의 제2 폴리올, 및 약 90% (w/w) 이하의 물을 포함하는 국소 겔 조성물 중에 0.30% (w/w) 이하의 메틸파라벤이 완전히 가용성으로 남아 있는 것으로 합당하게 예상될 것이다. 조성물 중의 메틸파라벤 결정질 입자의 검출은 완전히 예상되지 못했다. 이론에 구속되고자 함이 없이, 브리모니딘 국소 겔 및 위약 조성물에서 관찰되는 메틸파라벤 결정질 입자는 1 이상의 이유로, 예컨대 제조 공정 동안의 메틸파라벤의 재결정화, 또는 부형제-부형제 상호작용으로부터 생기는 저장 동안의 메틸파라벤의 재결정화에 의해 야기될 수 있다. 본 발명에서 이루어진 관찰에 놀라움 없이, 국소 겔 조성물 내의 메틸파라벤 결정의 존재를 합당하게 예상하지 못했고, 결정을 갖지 않는 개선된 국소 겔 제제가 개발되게 하였다.
- [0054] 본 발명의 실시양태는 실질적으로 결정질 입자를 포함하지 않고 연장된 저장 기간 동안 미생물학적 품질을 갖는 개선된 국소 겔 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 실시양태에 따른 개선된 국소 겔 조성물은
- [0055] 0.05 내지 0.20% (w/w)의 메틸파라벤;
- [0056] 1종 이상의 제2 보존제;
- [0057] 0.80 내지 1.50% (w/w)의 카보머; 및
- [0058] 9.0% 내지 13.0% (w/w)의 전체 폴리올
- [0059] 을 포함하고; pH가 4.5 내지 7.5이고; 메틸파라벤의 농도가 0.15% (w/w) 초과일 때, 카보머의 농도는 1.25% (w/w) 미만이다.
- [0060] 본 발명의 실시양태에 따르면, 조성물 중의 메틸파라벤의 양은 약 0.05%, 0.075%, 0.10%, 0.125%, 0.15%, 또는 0.20% (w/w)이다.
- [0061] 본 발명의 실시양태에서 사용될 수 있는 적합한 제2 보존제는 국소 도포에 적합한 임의의 보존제를 들 수 있다. 제2 보존제의 예로는 나트륨 벤조에이트, 페녹시에탄올, 벤질 알콜, 이미다졸리디닐 우레아 또는 디아졸리디닐 우레아를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 제2 보존제의 추가의 예로는 4차 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세트리마이드, 데칼리늄 클로라이드 및 세틸피리디늄 클로라이드; 알콜 물질, 예컨대 클로로부탄올; 항박테리아 에스테르, 예컨대 파라히드록시벤조산의 에스테르; 및 다른 항미생물제, 예컨대 클로르헥시딘, 클로로크레솔, 벤조산, 폴리믹신, 무피로신, 에리쓰로마이신, 클린다마이신, 겐타마이신, 폴리믹신, 바시트라신, 은 설파디아진 등을 들 수 있다.
- [0062] 바람직하게는, 제2 보존제는 그람 음성 및 그람 양성 미생물, 및 효모의 챌린지 용량을 불활성화하는 데 효과적이다.
- [0063] 본 발명의 실시양태에 따르면, 1종 이상의 제2 보존제는 페녹시에탄올을 포함하고, 조성물 중의 페녹시에탄올의 양은 0.3%, 0.35%, 0.4%, 0.45%, 또는 0.5% (w/w)이거나 이보다 크다.
- [0064] 본 발명의 실시양태에 따르면, 카보머는 폴리알케닐 에테르 또는 디비닐 글리콜에 의해 가교결합된 아크릴산의 합성 중합체이다. 이는 알릴 에테르 펜타에리쓰톨, 수크로스의 알릴 에테르 또는 프로필렌의 알릴 에테르에 의해 가교결합된 아크릴산의 단독중합체일 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 카보머의 예로는 카보머 910, 934P, 940, 941, 1342, 카보폴 974P(카보머 974P) 및 카보폴 980(카보머 980)을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0065] 바람직하게는, 카보머는 카보머 934P, 카보머 974P, 또는 카보머 980이다.
- [0066] 본 발명의 실시양태에 따르면, 조성물 중의 카보머의 양은 약 0.8%, 0.85%, 0.95%, 1.05%, 1.15%, 1.25%, 1.35%, 1.45%, 또는 1.5% (w/w)이다.
- [0067] 다양한 성분이 내부에 가용화된 폴리올 겔 제제를 제제 중의 활성제의 생체이용율을 보장하면서 피험체의 피부에 도포될 때 자극을 최소화하는 데 사용한다. 문헌[Other III et al., "Gels and Jellies," pp. 1327-1344 of Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 3(ed. by Swarbrick et al., pub. by Marcel Dekker, Inc., 2002); 또는 Pena, "Gel Dosage Forms: Theory, Formulation, and Processing," pp. 381-388 of

Topical Drug Delivery Formulations, (ed. by Osborne et al., pub. by Marcel Dekker, Inc., 1990)]을 참조한다. 겔 제제 중의 폴리올은 가용화제, 보습제, 연화제, 피부 습윤제, 피부 침투제 등과 같은 1 이상의 기능을 제공할 수 있다. 본 발명의 실시양태에 사용될 수 있는 적합한 폴리올로는 글리세린, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 헥실렌 글리콜, 부틸렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 200 내지 600 및 글리세롤을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0068] 본 발명의 실시양태에 따르면, 조성물 중의 전체 폴리올의 양은 약 9.0% 내지 13.0% (w/w), 예를 들면 약 9.0%, 9.5%, 10.0%, 10.5%, 11.0%, 11.5%, 12.0%, 12.5%, 또는 13.0% (w/w)이다.

[0069] 본 발명의 실시양태에서, 국소 겔 조성물은 메틸파라벤이 실질적으로 가용성인 적어도 제1 폴리올을 포함한다.

[0070] 바람직하게는, 국소 겔 조성물은 각각 제1 폴리올 및 제2 폴리올, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 글리세린을 포함한다.

[0071] 본 발명의 실시양태에 따르면, 조성물 중의 제1 폴리올 및 제2 폴리올 각각의 양은 독립적으로 약 4.5% 내지 6.5% (w/w), 예를 들면 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 또는 6.5% (w/w)이다.

[0072] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 실시양태에 따른 국소 겔 조성물은 수 분산성 형태의 이산화티탄( $TiO_2$ )을, 바람직하게는 브리모니딘 또는 제제 중의 다른 착색 성분의 색상을 마스킹하기에 충분하지만, 피부에 자극을 야기하지 않는 양으로, 추가로 포함한다.  $TiO_2$ 는 눈에 온화한 자극 및 충혈을 야기할 수 있고, 따라서 국소로 투여 가능한  $TiO_2$  함유 조성물과의 눈 접촉은 피해야 한다. 이산화티탄은 국소로 투여 가능한 조성물에 백색을 부여하고 조성물의 불투명도를 증가시키고 투명도를 감소시키는 것을 돕는다. 이산화티탄은 (광에서의 자외선 조사를 비롯하여) 광을 흡수하거나, 반사하거나, 산란시키고, 이는 열화로부터 생성물을 보호하는 것을 도울 수 있다. 이산화티탄은 또한 일광의 일부인 자외선 조사의 해로운 효과로부터 사용자를 보호하기 위한 자외선 차단제로서 사용될 수 있다.

[0073] 본 발명의 실시양태에 따르면, 조성물 중의 수 분산성 형태의 이산화티탄의 양은 약 0.04%, 0.0425%, 0.0525%), 0.0625%, 0.0725%, 또는 0.08% (w/w)이다.

[0074] 일반적인 다른 양태에서, 본 발명의 실시양태에 따른 국소 겔 제제는 피부 질환을 예방하거나 치료하는 데 효과적인 활성 약학 성분, 예컨대 알파 아드레날린성 수용체 효현제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 추가로 포함한다.

[0075] 알파 아드레날린성 수용체 효현제는 당해 분야에 널리 공지되어 있다. 바람직한 실시양태에서, 알파 아드레날린성 수용체 효현제는 알파-1 또는 알파-2 아드레날린성 수용체 효현제일 수 있다. 본 발명에 포함된 알파 아드레날린성 수용체 효현제는 알파-1 또는 알파-2 아드레날린성 수용체에 선택도를 나타내거나 나타내지 않을 수 있다. 예를 들면, 몇몇은 알파-1 및 알파-2 아드레날린성 수용체 효현제 둘 다인 것으로 고려될 수 있다. 더 바람직하게는, 알파 아드레날린성 수용체 효현제는 선택적 알파-1 또는 선택적 알파-2 아드레날린성 수용체 효현제일 수 있다.

[0076] 선택적 알파-1 아드레날린성 수용체 효현제의 예로는 옥시메타졸린, 페닐에프린, 및 메톡시아민을 들 수 있다. 선택적 알파-2 아드레날린성 수용체 효현제의 예로는 브리모니딘, 테트라히드로졸린, 나파졸린, 크실로메타졸린, 에피네프린, 및 노르에피네프린을 들 수 있다.

[0077] 본 발명의 실시양태에서, 활성 약학 성분은 0.01 내지 5% (w/w) 브리모니딘을 포함한다. 활성 약학 성분은 임의로 피부 질환 또는 피부 질환을 야기하는 기초 질환을 치료하는 데 사용되는 약제, 소양감을 제거하기 위한 항히스타민, 항생제, 코르티코스테로이드, 정맥 면역글로불린, 아세트아미노펜 등(이들로 제한되지는 않음)을 비롯하여 브리모니딘 이외의 1종 이상의 약학적으로 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0078] 바람직한 실시양태에서, 브리모니딘은 브리모니딘 타르트레이트이다.

[0079] 본 발명의 실시양태에 따르면, 국소 겔 조성물 중의 브리모니딘의 양은 약 0.05% 내지 0.1%, 0.1% 내지 0.4%, 0.4% 내지 0.7%, 0.7% 내지 1%, 1% 내지 2%, 2% 내지 3%, 3% 내지 4%, 또는 4% 내지 5% (w/w)이다. 바람직하게는, 조성물 중의 브리모니딘 타르트레이트의 양은 약 0.1 내지 0.6% (w/w)이다.

[0080] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 국소 겔 조성물은

[0081] 0.1 내지 0.6% (w/w)의 브리모니딘 타르트레이트;

- [0082] 0.05 내지 0.15% (w/w)의 메틸파라벤;
- [0083] 나트륨 벤조에이트, 페녹시에탄올, 벤질 알콜, 이미다졸리디닐 우레아, 및 디아졸리디닐 우레아로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 제2 보존제;
- [0084] 0.80 내지 1.50% (w/w)의 카보머;
- [0085] 4.5 내지 6.5% (w/w)의 프로필렌 글리콜;
- [0086] 4.5 내지 6.5% (w/w)의 글리세롤; 및
- [0087] 정제수
- [0088] 을 포함하고; 국소 겔 조성물의 pH는 적절한 양의 수산화나트륨 수용액에 의해 5.0 내지 6.5로 조정된다.
- [0089] 본 발명의 실시양태에 따르면, 국소 겔 조성물은, 0.15% (w/w) 이하의 메틸파라벤을 제제 중에 사용할 때, 제2 보존제로서 0.3% (w/w) 초과인 페녹시에탄올을 포함한다.
- [0090] 본 발명의 실시양태에 따른 국소 겔 조성물은 추가의 약학적으로 허용되는 부형제, 예컨대 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed., 1995); Ghosh, T. K. et al., Transdermal and Topical Drug Delivery Systems (1997)](본원에 참조문헌으로 포함됨)에 기재된 것을 포함할 수 있다. 추가의 부형제의 예로는 보호제, 흡착제, 항산화제, 국소 마취제, 완충제, 계면활성제, 향미료, 향수, 염료 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0091] 적합한 보호제 및/또는 미용 물질, 및 흡착제로는 살포제, 아연 스테아레이트, 콜로디온, 디메티콘, 실리콘, 아연 탄화물, 알로에 베라 겔 및 다른 알로에 제품, 비타민 E 오일, 알란토인, 바셀린, 이산화티탄, 및 아연 산화물을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0092] 적합한 항산화제로는 아스코르브산 및 그의 에스테르, 나트륨 비셀레이트, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 토코페롤 및 킬레이트화제, 예컨대 EDTA 및 시트르산을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0093] 적합한 완충제로는 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 락트산 완충제, 나트륨 완충제 및 보레이트 완충제를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0094] 본 발명의 실시양태에 따른 국소 겔 조성물은 추가로 국소 마취제 및 진통제, 예컨대 캄퍼, 멘톨, 리도카인, 디부카인, 및 프라모진; 항진균제, 예컨대 시클로피록스, 클로록시레놀, 트리아세틴, 설코나졸, 니스타틴, 운데실렌산, 톨나프테이트, 미코나졸, 클로트리마졸, 옥시코나졸, 그리세오폴빈, 에코나졸, 케토코나졸, 및 암포테리신 B를 포함할 수 있다.
- [0095] 본 발명의 실시양태에 따른 국소 겔 조성물은 1종 이상의 방부제, 예컨대 요오드, 포비돈-요오드, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산, 니트로푸라진, 벤조일 퍼옥사이드, 과산화수소, 헥사클로로펜, 페놀, 레소르시놀, 및 세틸 피리디늄 클로라이드를 추가로 포함할 수 있다.
- [0096] 본 발명의 실시양태에 따른 국소 겔 조성물을 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들면 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed., 19th ed., 1995); Ghosh, T. K. et al., Transdermal And Topical Drug Delivery Systems (1997)](둘 다 본원에 참조문헌으로 포함됨)과 같은 표준 참조 교재에 제공되는 방법에 따라 조성물의 성분을 혼합함으로써 제조할 수 있다.
- [0097] 본 발명의 국소 겔 제제의 pH는 바람직하게는 생리학적으로 허용되는 pH 범위 내에, 예를 들면, 약 4.5 내지 약 7.5 범위, 더 바람직하게는, 약 5.0 내지 약 6.5 범위 내에 있고, 예컨대 약 5.1, 5.15, 5.2, 5.25, 5.3, 5.35, 5.4, 5.45, 5.5, 5.55, 5.6, 5.65, 5.7, 5.75, 5.8, 5.85, 5.9, 5.95, 6.1, 6.15, 6.2, 6.25, 6.3, 6.35, 6.4, 6.45, 또는 6.5의 pH이다. pH를 안정화하기 위해, 바람직하게는, 유효량의 완충제가 포함된다. 필요한 대로 pH를 조정하기 위해 산 또는 염기를 사용할 수 있다.
- [0098] 일반적인 일 양태에서, 본 발명의 실시양태는 본 발명의 실시양태에 따른 국소 겔 조성물을 피험체의 피부 부위에 국소로 투여함으로써 피험체에서 주사, 주사 흉반, 모세혈관확장증, 건선, 자반, 여드름 흉반, 습진, 비 주사 관련 피부 염증, 홍조, 피부 처짐, 구김살 및/또는 주름, 또는 이와 관련된 증상과 같은 피부 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 피부 부위는 피부 질환에 의해 이환되거나 이환되기 쉬운 것인 방법에 관한 것이다. 미국 출원 제10/853,585호(DeJovin 외); 미국 출원 제10/626,037호(Scherer); 미국 출원 제10/607,439호(Gil 외); 미국 출원 제10/763,807호(Shanler 외); 미국 출원 제12/193,098호(Theobald 외); 미국 특허 출원 공보

제2006/0264515호(DeJovin 외); 미국 출원 제12/621,942호(DeJovin 외); 미국 특허 출원 공보 제2005/0020600호(Scherer); 및 미국 특허 출원 공보 제2009/0130027호(Shanler 외)에서의 예를 들면 1 이상의 피부 질환을 치료하기 위해 브리모니딘을 사용하는 것에 관한 관련 개시내용은 본원에 완전히 기재된 것처럼 본원에 참조문헌으로 포함된다.

[0099] 본 발명의 실시양태에서, 국소로 투여 가능한 조성물은 약 0.1% 내지 0.6% (w/w), 예컨대 약 0.1%, 약 0.15%, 약 0.18%, 약 0.2%, 약 0.25%, 약 0.3%, 약 0.35%, 약 0.4%, 약 0.45%, 약 0.5%), 약 0.55%, 또는 약 0.6 중량%의 브리모니딘 타르트레이트를 포함한다.

[0100] 피부 질환을 치료하거나 예방하기 위해, 본 개시내용의 견지에서, 본 발명의 국소 겔 조성물을 당해 분야에 공지된 임의의 종래의 방식으로, 예를 들면 드로퍼, 어플리케이터 스틱 또는 면봉에 의해, 에어로졸 어플리케이터를 통한 미스트로서, 피내 또는 경피 패치를 통해, 또는 본 발명의 제제를 손가락, 스펀지, 패드 또는 와이프에 의해 이환 부위에 단순히 바름으로써 이환 부위에 직접 국소로 도포할 수 있다. 일반적으로, 이환된 피부 부위에 도포되는 본 발명의 국소 제제의 양은 피부 표면 부위의 약 0.0001 g/cm<sup>2</sup> 내지 약 0.05 g/cm<sup>2</sup> 범위, 바람직하게는 피부 표면 부위의 0.002 g/cm<sup>2</sup> 내지 약 0.005 g/cm<sup>2</sup> 범위이다. 통상적으로, 1일 1회 내지 4회 도포가 치료 기간 동안 추천된다.

[0101] 본 발명의 방법을 피부 질환을 위한 1종 이상의 다른 치료제 및 약제, 예컨대 피부 질환을 야기하는 기초 질환을 치료하기 위해 사용되는 약제, 소양감을 제어하기 위한 항히스타민, 항생제, 코르티코스테로이드, 정맥 면역글로블린, 아세트아미노펜 등과 함께 사용할 수 있다.

[0102] 다른 약제 또는 치료제를 브리모니딘의 투여와 동시에, 또는 순서대로 및 시간 간격 내에 피험체에 투여할 수 있어서, 활성 성분 또는 제제가 함께 피부 질환을 치료하거나 예방하도록 작용할 수 있다. 예를 들면, 다른 약제 또는 치료제 및 브리모니딘을 동시에 또는 다른 시간에 동일한 또는 별개의 제제로서 투여할 수 있다.

[0103] 경구, 경구내, 직장, 비경구, 국소, 외피, 경피, 피하, 근육내, 비강내, 설하, 협측, 경막내, 안내, 호흡기내, 또는 비강 흡입(이들로 제한되지는 않음)을 비롯한 추가의 치료제 또는 약제를 전달하기 위해 임의의 적합한 투여 경로를 이용할 수 있다.

[0104] 본 발명은 하기 비제한적인 실시예를 참조하여 더 잘 이해될 것이지만, 당업자는 실시예가 하기 특허청구범위에서 더 완전히 기재된 본 발명을 오직 예시한다는 것을 용이하게 이해할 것이다.

[0105] **실시예 1**

[0106] **국소 겔 조성물 중의 메틸파라벤 결정질 입자의 관찰**

[0107] 결정질 입자를 우선 브리모니딘 국소 겔 조성물의 배치의 7개 관의 샘플링에서 시각적으로 관찰하였다. 이 입자를 분리하였다. 여러 분석 방법, 예컨대 표준품에 대한 보유 시간의 비교에 의한 확인을 위한 HPLC 시험, 용점의 결정을 위한 시차 주사 열량법(DSC), (1H 및 13C에 의한) 구조 확인을 위한 NMR, 상이한 질량 등을 분리하고 확인하기 위한 QTOF 및 UV 검출기에 의한 질량/질량에 의해 입자의 정체를 분석하였다. 이러한 분석에 기초하여, 관찰된 결정이 조성물에서 사용되는 보존제인 메틸파라벤(이하 POBM 또는 MPOB로 축약)의 결정인 것으로 판단되었다. 제조 배치에 사용된 공정에 따라, 메틸파라벤을 처음에 보존제 상에서 50°C(122~140°F)에서 프로필렌 글리콜 중에 용해시켰다.

[0108] 1.25% (w/w) 카보머, POBM 및 다른 성분을 포함하는 브리모니딘 국소 겔 조성물 및 위약 겔 조성물의 추가의 대표적 배치에서 미시적 관찰을 수행하였다. 카메라 ICC Zeiss가 구비된 현미경 Axiolab DRBKT Zeiss 023733.01호 또는 현미경 Olympus BX60으로 각각의 배치의 1개의 관에서 관찰을 수행하였다. 미시적 관찰을 5°C 및 실온에서 수행하였다.

[0109] 표 1에 도시된 바대로, 메틸파라벤 결정질 입자는 예상치 못하게 0.2 또는 0.3 중량% 메틸파라벤(POBM)을 포함하는 브리모니딘 및 위약 겔 조성물 둘 다에서 관찰되었다.

[표 1] 젤 조성물의 대표적 배치의 미시적 관찰의 결과

제조 일자	조성	미시적 관찰	배치 크기	관찰된 관의 수	관찰 일자
2008년 4월	위약, 0.3% POBM	결정	130 kg	7	2008년 12월
2008년 4월	위약, 0.3% POBM	결정 무	130 kg	5	2008년 12월
2009년 7월 1일	위약, 0.3% POBM	결정	300 g~2 kg	1	2009년 10월
2009년 8월 25일	위약, 0.3% POBM	결정	300 g~2 kg	1	2009년 10월
2009년 9월 2일	0.03% 브리모니딘 0.3% POBM	결정 무	200~250 kg	1	2010년 2월
2009년 9월 7일	0.06% 브리모니딘 0.3% POBM	결정	200~250 kg	1	2010년 2월
2009년 7월 6일	0.07% 브리모니딘 0.3% POBM	결정	200~250 kg	1	2010년 2월
2009년 9월 15일	0.18% 브리모니딘 0.3% POBM	결정	300 g~2 kg	1	2009년 10월
2009년 7월 16일	0.5% 브리모니딘 0.3% POBM	결정	200~250 kg	1	2010년 2월
2009년 9월 18일	1% 브리모니딘 1% 0.3% POBM	결정 무	200~250 kg	1	2010년 2월
2009년 9월 29일	2% 브리모니딘 2% 0.3% POBM	결정 무	200~250 kg	1	2010년 2월
2009년 9월 10일	0.06% 브리모니딘 0.3% POBM	결정	300 g~2 kg	1	2009년 10월
2009년 9월 17일	1% 브리모니딘 0.3% POBM	결정 무	300 g~2 kg	1	2009년 10월
2010년 1월 12일	위약, 0.2% POBM	결정	300 g	1	2010년 2월 4일
2009년 12월 22일	0.18% 브리모니딘 0.2% POBM	결정 무	800g	1	2010년 2월 10일

[0110]

[0111]

원래 0.3% (w/w)의 메틸파라벤을 포함하는 배치에서 가용화된 메틸파라벤의 농도를 예측하기 위해 평가를 수행하였고, 여기서 결정질 입자가 관찰되었다. 원심분리를 배치에서 수행하여 원심분리 관의 바닥에서 결정을 수집하여, 상청액으로부터 이를 제거하였다. 상청액 중의 메틸파라벤 농도를 측정하여 약 0.2% (w/w)인 것으로 밝혀졌고, 이는 원래 제제에서 0.3% (w/w)의 약 66%이다. 조성물 중의 가용성 메틸파라벤의 농도의 감소는 부정합 (conformity) 문제를 제기하고 연장된 저장 기간 동안 조성물의 빈약한 미생물학적 품질을 발생시킬 수 있다.

[0112]

국소 젤 제제 중의 메틸파라벤 결정질 입자의 존재는 메틸파라벤의 용해도의 관점에서 놀랍다. 결정화 문제점을 피하기 위한 해결책을 발견하기 위해, 잠재적 원인 및 문제점의 가능한 해결책을 알아내기 위해 몇몇 가설을 설정하고 평가하였다.

[0113]

실시예 2

[0114]

**메틸파라벤 결정질 입자를 갖지 않는 개선된 국소 젤 조성물**

[0115]

관찰된 파라벤 결정을 갖지 않고 허용되는 미생물학적 품질을 갖는 개선된 국소 젤 제제를 얻기 위해 제제 및 제제를 제조하는 공정에 대한 다양한 변화가 이루어졌다. 예를 들면, 메틸 파라히드록시벤조에이트(POBM)라고도 칭하는 메틸파라벤을 더 수용성인 Na POBM로 대체하였지만, Na POBM의 결정질 입자가 0.3% (w/w) Na POBM에서 여전히 관찰되었다. 제제에의 0.1% EDTA의 첨가로 제제 중에 0.3% (w/w)의 POBM이 즉시 재결정화되었고, 이는 POBM의 0.3% (w/w) 농도가 너무 높을 수 있다는 것을 제시한다.

[0116]

상이한 성분 및 성분의 다양한 농도를 갖는 다양한 제제를 미시적 관찰에 의해 파라벤 결정의 존재 하에 제조하고 시험하였다. 또한, 제제의 미생물학적 품질을 미국 약전(USP) 및 유럽 약전(EP)에서의 보존제 유효성 시험 (PET)에서 승인 시험 기준을 이용함으로써 분석하였다.

[0117]

미시적 관찰 및 PET 분석에 기초하여, 0.05% 내지 0.20% (w/w)의 메틸파라벤; 1종 이상의 제2 보존제, 예컨대 0.3% (w/w) 이상의 페녹시에탄올; 0.80 내지 1.50% (w/w)의 카보머, 예컨대 카보폴 974P NF; 9.0% 내지 13.0% (w/w)의 전체 폴리올, 예컨대 4.5 내지 6.5% (w/w)의 제1 폴리올, 예를 들면 프로필렌 글리콜, 4.5 내지 6.5% (w/w)의 제2 폴리올, 예를 들면 글리세롤; 및 1종 이상의 다른 성분, 예컨대 정제수, 이산화티탄, 임의로 유효량의 브리모니딘 타르트레이트를 포함하고, 적절한 양의 수산화나트륨에 의해 pH가 5.0 내지 6.5로 조정된 개선된 국소 젤 조성물이 연장된 저장 기간 후에 메틸파라벤 결정을 갖지 않고, EP 및 USP의 기준을 합격하는 것

로 밝혀졌다. 표 2를 참조하고, 여기서 각각의 제제 중의 카보머의 농도는 1.25% (w/w)이었다.

[표 2] 국소 겔 제제의 미시적 관찰 및 PET의 결과

배치 크기	보존제 농도(w/w)	저장 기간(주)	미시적 관찰	PET 결과
2	0.1% MPOB 0.3% 페녹시에탄올	21	결정 무	48 시간에서 EP A 기준에 불합격
200	0.1% MPOB 0.4% 페녹시에탄올	24	결정 무	EP 및 USP 합격
2	0.125% MPOB 0.4% 페녹시에탄올	12	결정 무	EP 및 USP 합격
200	0.125% MPOB 0.4% 페녹시에탄올	7	결정 무	EP 및 USP 합격

[0118]

[0119]

메틸파라벤의 양이 0.15% (w/w)보다 많을 때, 카보머의 양을 감소시키는 것이 메틸파라벤 결정의 형성을 감소시키는 것으로 추가로 밝혀졌다. 예를 들면, 표 3을 참조한다.

[표 3] 겔 조성물 배치 조성물의 미시적 관찰의 결과

배치 크기	조성	미시적 관찰
300G	POBM: 0.2 페녹시에탄올: 0.3 카보폴 980: 1.25	RT에서 1달 저장 후 결정
300G	POBM: 0.2 페녹시에탄올: 0.3 카보폴 980: 0.8	RT에서 1달 저장 후 결정이 관찰되지 않음

[0120]

[0121]

이의 광범위한 본 발명의 개념으로부터 벗어남이 없이 상기 기재된 실시양태를 변경할 수 있다는 것을 당업자가 이해할 것이다. 따라서, 본 발명이 개시된 특정한 실시양태로 제한되지 않지만, 특허청구범위에 정의된 본 발명의 정신 및 범위 내에서의 변형을 포괄하도록 의도되는 것으로 이해된다.