

심사관 : 신영신

(54) 항염증용 제제, 특히 귀 및/또는 상부호흡기의 창상치료촉진용 약제 및/또는 소독 약제**요약**

포비돈 요오드와 같은 항염증성 약제를 그러한 약제의 투여에 민감한 귀 및/또는 상부호흡기관의 병의 치료용 약학 조성물의 제조용으로 사용.

색인어

항염증제, 포비돈 요오드, 상부호흡기관, 리포솜

명세서**기술분야**

본 발명은 항염증용 제제, 특히 귀 및/또는 상부호흡기의 창상치료 촉진성 약제 및/또는 살균 약제에 관한 것이다. 더 상세하게는, 상기 제제는 상처, 피부, 점막성 멤브레인 및 점막-유사 비각질성 상피, 특히 인간 및 동물의 귀 및/또는 상부호흡기에 있는 섬모성 상피조직에 적용된다.

또한, 본 발명은 약학 제제의 적용에 의한 감염의 치료 또는 예방법에 관한 것이다.

배경기술

다양한 종류의 항생 및 소독 약제가 감염성 질환의 국소 치료용으로 알려져 있다. 항생제의 결정적인 단점은 감염 박테리아가 이러한 약제에 대하여 1차 내성을 보이며, 2차 내성도 획득할 수 있다는 것이다. 더우기, 항생제는 꽤 자주 환자의 과민증(sensibilisation) 을 야기한다. 예를 들면, 폴리비돈 요오드 또는 PVP-요오드 - 즉, 폴리(1-비닐-2-피롤리딘-2-온)-요오드 복합체 - 로도 알려져 있는 포비돈 요오드와 같은 할로젠-방출 소독제의 사용은 내성을 예방할 수 있다. 소독 약제는 또한 항생제에 비하여 알레르기를 거의 일으키지 않는다.

현재, 호흡기의 감염성 질환은 항생제로 치료된다. 그러나, 호흡기를 통한 하부호흡기에의 항생제의 적용은, 중점적으로 여러 논평 및 기사에 주제가 되어왔다. 예를 들면, Ramsey 등은 "The New England Journal of Medicine"(Vol. 340, #1, 1999, pp.23-30)에서 낭포성 섬유증(cystic fibrosis) 환자에게 흡입식 토브라마이신(tobramycin)의 간헐적 치료를 기술하고 있다.

슈도모나스-유도 급성 폐 손상 예방용의 이미페넴/시라스타틴 (imipenem/cilastatin)의 분무주입법이 Wiener-Kronish 에 의하여 "이미페넴/시라스타틴의 분무주입법이 슈도모나스-유도 급성 폐 손상을 예방하다" (Journal of Antimicrobiol Chemotherapy (1996) 38, pp.809-818)에 보고된 바 있다.

감염성질환 치료용 벤질 페니실린, 토브라마이신 또는 아미카신과 같은 다른 항생제의 폐질환적 응용이, 예를 들면, "리포솜의 폐질환 응용" (Medical applications of liposomes, Papahadjopoulos and Lasic(eds.), Elsevier 1998)과 같은 다수의 최근 논평에서 Schreier에 의하여 기술되고 있다.

그러나, 항생제 치료는 당업자에게는 잘 알려진 합병증을 유발한다. 예를 들면, 급성 또는 만성 인후두염으로 고통받고 있는 환자들은 증상의 완화를 위하여 자주 항생제 치료를 받는다. 이는 자주 그 증상의 원인이 되는 박테리아의 내성을 야기한다. 많은 호흡기 질환은 바이러스에서 기인한다. 상부 호흡기질환 중 전형적인 한가지 예가 비염이다. 그러한 경우 항생

제는 무력하며, 그러한 환자들은 감염이 거의 치유되지 않는다. 인간 및 동물의 외용용 창상치료 촉진 약제 및/또는 살균제의 사용은 우리의 선행특허 EP 0 639 373 호에 개시되어 있다. 상세하게는, PVP-요오드의 리포솜 제제가 국부적으로 눈의 외부에 적용될 수 있다고 나타나 있다. 이들 제제는 일반적으로 크림, 연고, 로션, 젤, 또는 드롭(drop)의 형태를 취한다.

리포솜은 잘 알려진 약의 담체이며, 따라서 리포솜 형태로 약물에 적용하는 것은 꽤 오랜동안 연구의 대상이 되어 왔다. 친식의 치료에서 약물을 캡슐화한 리포솜의 폐로의 수송에 관한 개요가 "리포솜의 폐 수송"(H. Schreier, "Journal of Controlled Release", 24, 1993, pp.209-223)의 보고에 의하여 제공되었다. 리포솜 에어로졸의 물리화학적 특성과 또한 그들의 호흡기에의 치료적 적용이 여기에 나타나 있다. 리포솜을 통한 폐 수송용으로 조사된 약물은, 예를 들면, 항암제, 펩타이드, 효소, 항천식 및 항알레르기 화합물 및 상기한 바와 같이 항생제도 또한 포함한다. 예를 들면, 건조 파우더 흡입기를 사용한 리포솜 파우더 에어로졸 또는 리포솜 에어로졸의 형태가 또한 H. Schreier 에 의하여 "리포솜 파우더 에어로졸의 형태와 시험관에서의 성능"(S.T.P. Pharma Sciences 4, 1994, pp.38-44)에 기술되어 있다.

상기 언급한 자료로부터도 알 수 있듯이 약의 담체로서의 리포솜에 주어지는 많은 관심에도 불구하고, 항염증제 (특히 인체, 특히 입, 목 및 코를 포함한 상부호흡기관 및 귀에 적용하기 위한 창상치료 촉진제 및/또는 소독약제)의 담체로서의 타미립자 및 리포솜과 관련된 선행기술은 나타나지 않고 있다.

상기 언급한 선행기술의 대부분은 리포솜 제제와 관련되어 있다. 유사한 미립자성의 대체적 약의 담체가 존재하는 것으로 이해되어야 한다. 이들 약의 담체는 종종 - 및 본 발명의 명세서 내에서도 또한 - 리포솜 대신 사용될 수 있으며, 중심체(일반적으로 지방친화성 폴리머를 포함하는), 나노파티클, "다공성 입자" 및 각각 개별적으로, 예를 들면 펄스레이저 증착(PLD; Pulsed Laser Deposition) 기술을 사용하여, 코팅된 약물 분자를 포함한다. 이러한 PLD 방법은 다양한 약물계의 방출 속도와 표면 특성을 변형하기 위하여 및 약물 파우더에 코팅을 적용하기 위하여 사용될 수 있다.

후술하는 참고자료가 리포솜 또는 미립자 담체에 적용되는 경우는, 이러한 대체적 담체에도 또한 적용되는 것으로 이해되어야 한다.

호흡기에의 흡입형 입자의 투여는 리포솜, 중심체(microsphere), 다공성 입자(Large Porous Particle), PLD 또는 나노파티클(nanoparticle) 제제의 분사 또는 분무주입법에 의하여 또는 각각의 제제의 건조파우더 흡입에 의하여 달성된다는 것은 당업계에 잘 알려져 있다.

인체 내부기관에 살균제(disinfectants)를 적용하는 것은 당업계에서 뚜렷한 저항을 보이고 있고, 예외적으로 극단적인 경우에는 생명을 위협하는 부패 합병증이 될 수도 있다.

일반적으로, 항생 제제는 상기한 단점을 감안하더라도 권장되어지는 것으로 보인다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 내성이 있고 쉽게 적용가능한, 하부호흡기에 활성약제의 지속적인 국소효과와 지속적인 방출을 제공하는 항염증제, 특히 소독제 및/또는 창상치료 촉진 제제를 제공하는 것이다.

본 발명에 따르면, 이러한 목적은 독립청구항 제 1 항에 기재된 바와 같이 미립자 담체 형태의 적어도 하나의 항염증제, 특히 소독제 또는 창상치료촉진약제를 포함하는 제제에 의하여 달성되어진다.

본 발명은 또한 독립청구항 제 25 항에 기재된 바와 같이 인간 또는 동물의 상부호흡기관의 치료방법을 또한 포함한다.

종속항들은 또한 본 발명의 실시예에서의 잇점들을 나타낸다.

본 발명의 명세서 내에서, "상부호흡기관"이란, 입, 코 및 목 부분을 널리 포함하며, 입과 코의 외부 피부영역을 제외한 후두를 포함하는 것으로 간주된다. 따라서, 상부호흡기관이란 신체내부에 있는 것으로 여겨질 수 있는 부분을 포함한다. 동일한 명세서 내에서, "귀"란 귀의 외부에서 접촉할 수 있는 부분 이외의 두개골내에 있는 귀 부분을 널리 포함하는 것으로 간주된다. 일반적으로 이것은 외이의, 어떤 경우에는 중이의, 통로를 포함할 것이나, 내이와 두개골 외부의 귀구멍을 둘러싸고 있는 외이 부분은 제외될 것이다.

본 발명의 명세서 내에서, 항염증약제는 후술하는 바와 같이 소독약제, 항생약제, 코르티코스테로이드, 창상치료약제를 포함하는 것으로 이해된다.

본 발명의 명세서 내에서, 소독약제(antiseptic agent)란 본 발명에 따라 제조될 수 있는 범위의 약학적으로 허용가능하고 상부호흡기의 치료에 알맞은 살균약제(disinfecting agent)를 포함하는 것으로 이해된다.

더 상세하게는, 소독약제는 특히 산소- 및 할로겐-방출화합물; 예를 들면 은 및 수은 화합물과 같은 금속화합물; 특히 포름알데히드-방출 화합물, 알코올, 알킬 및 아릴페놀은 물론 할로겐화 페놀을 포함하는 페놀류, 퀴놀린 및 아크리딘, 헥사히드로피리미딘, 4차 암모늄 화합물 및 이미늄 염, 및 구아니딘을 포함하는 유기 살균제(organic disinfectants)를 포함한다.

창상치료 약제는 텍스판테놀(dexpanthenol), 알란토인, 아줄렌, 탄닌 및 비타민 B 형 화합물과 같이 결정화 및 상피화를 촉진하는 약제를 포함한다.

본 발명은 미립자 담체 특히 리포솜 - 그러나 마이크로스피어, 나노파티클 및 코팅된 약물 분자도 또한 - 이 상부호흡기에의 적용을 위한 창상치료 촉진제용 및 소독약제용, 특히 포비돈 요오드용 담체로서 아주 적합하다는 놀라운 사실을 전제로 한다.

본 발명에 따른 제제는 약제의 지속적인 방출을 가능하게 하며, 세포표면과의 상호작용에 의하여 원하는 부분에서의 국소적, 지속적인 활성을 제공한다.

본 발명은 또 다른 측면에서, 더 놀랍고 예기치 않은 사실에 기초하고 있다. 새로운 인체조직의 형성은 문제들을 야기할 수 있다는 것은 당업계에 잘 알려져 있다. 따라서, 신체 조직의 치유는 기능적으로 및/또한 미용적으로 유해할 수도 있거나 또는 적어도 원하지 않는 반흔조직의 형성에 의하여 수반될 수 있다고 알려져 있다. 과각질화 및 제어되지 않는 조직의 증식은 기능장애를 유발하여 심각한 해를 야기할 수 있으며, 이는 물론 미용적으로도 바람직하지 않게 될 것이다. 감염 및 염증 이후 재생장 또는 치유 조직은 종양 및 연정(intergrowth)을 야기할 수도 있다. 질병의 치료에 있어서, 조직의 적절한 개조는 바람직할뿐만 아니라 사실은 필요하다.

항염증제 단독 또는 타 제제와의 조합에 의한 사용은 조직치유 또는 타조직 성장의 과정에서 원하지 않는 신체조직의 형성을 현저하게 적게 야기한다는 것이 현재 의외로 발견되었다. 따라서, 근육 또는 내부기관 조직과 같은 점막 및 타 조직에서만 아니라 피부에서도 반흔조직의 형성이 감소된다. 과각질화는 전체적으로 억제될 것이고, 감염성 병의 치료에 있어서의 연정(intergrowth) 또는 종양의 형성 또한 현저히 감소될 것이다.

따라서, 본 발명에 의하여 달성되는 한가지 목적은 인체에서의 개선된 조직치유와 관련된다. 본 발명은 이러한 목적을 독립항에 기재한 바와 같은 미립자 담체의 제제의 형태인 항염증성 약제의 적용에 의하여 달성한다.

항염증제, 소독약제 및/또는 창상치료 제제는 각각의 제제의 건조 파우더 흡입에 의하여 또는 미립자 담체 제제가 로드된 분무약제에 의하여 호흡기에 투여될 수 있다. 예를 들면, 리포솜 제제는 종래 방법에서의 PVP 요오드와 리포솜의 로딩에 의하여 만들어진다.

선택적으로, 저분자당, 바람직하게는 락토오스와 같은 보조제와 함께 로드된 리포솜을 치밀하게 컴팩트된(tightly compacted) 고체약제 저장고(reservoir)에 채울 수도 있다. 약제 스톱은 미립자형의 파우더를 얻기위하여 갈거나, 미분화하거나 또는 다른 방법으로 처리될 수 있다. 결과물인 리포솜 제제는, 예를 들면 "건강한 지원자에 있어서의 폐기능에 리포솜 에어로졸 흡입의 급성 효과" (Thomas 등, Preliminary report, Vol. 99, 1991, pp.1268-1270)에 기술된 것과 같이, 파우더 에어로졸의 형태로 제제의 흡입에 의하여 투여될 수 있다. 치밀하게 컴팩트된 고체 약제스톱을 제조하기 위한 압력은, 50-500MPa.의 범위에 있는 것이 바람직하다. 그러한 약제 스톱은 WO 94/14490에 기술되어 있고, 투여를 위한 장치는 WO 93/24165에 개시되어 있다.

리포솜의 특성 또는 구조는 일반적으로 제한적이지 않다. 예를 들면, EP 0 639 373 에 개시된 리포솜 제제는 예를 들면, 펌프 스프레이와 같은 에어로졸로서 목 또는 코에 투여될 수 있다. 구강 충치에의 적용을 위하여, 본 발명의 제제는 펌프 스프레이, 젤 또는 린싱액으로 조제되는 것이 바람직하다. EP 0 639 373 의 발명이 참고문헌에 의하여 병합되어 있다.

본 발명에 따른 제제는 명백하게 미립자 담체에, 특히 리포솜에, 캡슐화된 포비돈 요오드와 같은 활성약제만을 포함하는 것은 아니다. 상기 담체 내에 포함되어 있지 않은 제제도 일정량 있는 것으로 여겨진다. 본 발명에 따른 제제는 종종 담체로부터의 능동약제의 더 느리고 지속적인 방출에 부가하여 관찰되는 뛰어난 개시효과를 보여준다. 이러한 효과는 특히 담체가 리포솜을 포함하는 경우 관찰된다. 어떠한 이론적인 설명에도 제한될 것을 원함이 없이, 리포솜내에 캡슐화된 활성약제 이외에도 리포솜의 외부에 약간의 활성약제가 나타날 것이며, 이는 아마도 리포솜의 외부표면에 헐겁게 묶여 있을 것이

다. 이는 리포좀의 멤브레인과 활성약제 분자의 결합에서 기인할 수도 있고, 또는 리포좀 표면에 리포좀을 외부적으로 완전히 코팅하거나 또는 부분적으로 코팅하는 막을 형성하는 활성약제 분자에서 기인할 수도 있다. 이러한 개시약제의 효과의 양과 유형은 예를 들면, 농도 파라미터들의 선택에 의하여 영향받을 수 있다.

일반적으로 당업계에서 리포좀 멤브레인을 형성하는 것으로 알려진 친양쪽성 물질은 의도하는 분야에 약제학적으로 허용 가능한, 본 발명에 사용될 수 있다. 현재 레시틴을 포함하는 리포좀 형성 시스템이 바람직하다. 그러한 시스템은 콜레스테롤 및 2나트륨 숙신산염 6수화물 이외에 수소화된 대두 레시틴을 포함하며; 현재 특히 단일막 형성제로서의 수소화된 대두 레시틴이 더 바람직하다.

리포좀 구조를 형성하기 위한 종래기술의 방법은 상기 언급한 자료에 기술되어 있으며, 일반적으로 본 발명에 사용될 수 있다. 널리, 이러한 방법은 멤브레인 형성물질 및 물 또는 수용액을 포함하는 적합한 혼합물의 기계적 교반을 포함한다. 실질적으로 균일한 리포좀 크기를 형성하도록 하기 위하여 적당한 멤브레인을 통한 여과 방법을 사용하는 것이 바람직하다.

본 발명에 따른 리포좀의 평균 크기는 일반적으로 약 1 에서 약 20,000nm까지의 넓은 범위에 걸쳐 다양하다. 리포좀의 직경은 약 50 에서 약 4,000nm의 범위인 것이 바람직하다. 예를 들면, 젤 적용용으로는 약 1,000nm 의 직경을 갖는 리포좀이 가장 바람직하다. 용액용으로는 더 작은 평균 직경이 더 적합하다.

대체적 미립자 담체가 사용되는 경우에는 일반적으로 종래에 알려진 것과 같이 제조된다. 따라서, 넓은 범위의 치료용 또는 미용용약제를 전달하기 위하여 사용되는 중심체는 예를 들면 WO 95/15118 에 기재되어 있다.

어떤 경우에는 본 발명에 따라 하부 호흡기에 투여될 수 있고 능동체제의 충분한 양이 로드될 수 있도록 제공된 나노파티클이 사용되기도 한다. 이들은 종래에 알려진 방법, 예를 들면 Heyder(GSF Munchen)에 의하여 기술된 "폐까지 전달되는 약물" (초록 IV., Hilton Head Island Conference, 1998.5.) 에 따라 제조될 수 있다.

펄스 레이저 증착(PLD) 장치 및 짧은 비수용성 공정에서 약물 파우더에 코팅을 적용하기 위한 중합체의 타겟을 사용하는 방법도 또한 본 발명에 따른 미립자 제제의 형성에 적합하다. 이들은 예를 들면, "개선된 건조 수송용의 신규한 코팅방법" (Talton 등, Univ. of Florida UF 1887, (1998))에 기술되어 있다.

더 적합한 수송시스템은 "폐의 약물 수송을 위한 다공성입자"(Science, 20. June 1997, Vol. 276, pp.1868-1871)에 개시된 바와 같이 다공성 입자를 사용한다. 바람직한 항염증약제는 소독약제, 항생제, 코르티코스테로이드 및 창상치료촉진약제의 단일물질 또는 이들의 결합을 포함한다.

바람직한 소독약제는 급속한 효과, 넓은 범위의 활성, 낮은 계 유독성 및 좋은 조직친화성을 제공하는 잘 알려진 약학적 물질을 포함한다. 그들은, 예를 들면 금속화합물, 폐농성 화합물, 계면활성제(detergents), 요오드 및 요오드 복합체를 포함하는 그룹에서 선택된 것일 수 있다. 특히 바람직한 소독약제는 포비돈 요오드이다.

바람직한 창상치료촉진용 약제는 그러한 용도의 문헌에 기술되어진 물질을 포함한다. 그러한 바람직한 약제는 예를 들면 상피화를 촉진하는 것으로 알려진 물질을 포함한다. 이들은 비타민, 특히, 비타민 B 그룹, 알란토인, 약간의 아줄렌 등을 포함한다.

본 발명의 매우 바람직한 실시에는 항염증 약제 또는 그러한 약제의 조합을 포함하며 이들은 조직 치유에서의, 특히 기능적 및 미용적 조직의 개조와 관련하여 이로인 효과를 나타낸다. 그러한 실시예에서, 상기 활성약제는 종종 PVP-요오드 또는 항생제와 같은 소독약제이다.

바람직한 실시예에서, 항염증제 특히 소독 및/또한 창상치료촉진약제를 포함하는 본 발명의 제제는 마취약제와 같은 부가적인 약제를 포함할 수도 있다. 본 발명의 제제는 또한 보조제 및 첨가제, 산화방지제, 보존제 또는 점도 조절 첨가제, 에멀게이터(emulgator) 등과 같은 경도-유지제(consistency-forming agents)를 포함하는 기존의 부가적 약제를 더 포함할 수 있다.

일반적으로, 상기 제제에서의 농도, 입자크기, 활성제제의 로딩 등은 그러한 대체적 담체를 위하여, 리포좀 제제와 관련하여 여기서 언급하는 파라미터에 기본적으로 부합하도록 선택될 것이다. 특히 실험에 직접 기초한 그러한 파라미터들의 제공과 선택은 당해 분야에서 숙련된 통상의 기술자들에게 잘 알려져 있다.

현재 본 발명의 리포솜 제제의 가장 바람직한 용도는, 특히 리포솜 제제가 포비돈 요오드를 함유하고 있는 경우, 코, 입 및 목의 감염을 국소적으로 치료하는 것에 있다. 또한 이러한 효과에서, 본 발명의 살균제제 - 특히 PVP 요오드를 포함하는 - 는 넓은 범위의 효과적이며, 매우 경제적인 치료법을 가능하게 하는 반면, 저항을 야기하지 않고 알레르기 반응을 크게 줄이는 큰 이점이 있다. 본 발명에 따른 포비돈 요오드 리포솜 제제는 예를 들면, 단순 헤르페스와 같은 바이러스에 대하여 효과적이다. 이러한 효과는 항생제에 의하여 제공되지는 않는다. 또한, 포비돈 요오드와 같은 살균 약제인 리포솜 제제는 코점막 및 구강점막에서 리포솜으로부터 약제의 지속적인 방출을 제공한다. 이는 항균물질의 확대효과를 야기하고, 따라서 기존의 소독용액 제제와 비교하여 적용빈도를 줄일 수 있게된다.

본 발명은 기회성 감염에 의하여 수반될 수 있는 HIV감염과 같은 병의 완화용 또는 감염성질환의 치료에 또한 유용하다. 또한, 예를 들면 장기이식 이후와 같이 억제 면역계를 갖는 환자도 본 발명에 따라 치료될 수 있다. 특히, 급성 및 만성 인후두염 및 안기나(angina)도 본 발명에 따른 포비돈 요오드 제제로 치료될 수 있다.

또한 매우 바람직한 용도는 특히, 기능적 및 미용적 조직의 개조에서의 조직 치유이다.

본 발명에 따른 제제는, 약학적으로 허용가능한 고체 또는 액체형 제제를 포함하여, 상부 호흡기 및 귀를 통하여 투여될 수 있도록 적합한 다양한 형태를 취할 수 있다. 본 발명에 따른 제제는 따라서, (파우더) 에어로졸 또는 컴팩트된 고체약제 저장고(reservoir)의 형태가 될 수도 있고, 바람직하게는 원형제제, 더욱 바람직하게는 젤라틴 캡슐, 파우더, 스프레이, 에멀전, 분산, 현탁 또는 담체 및 약제 또는 약제들을 포함하는 용액의 형태가 될 수 있다. 이들은, 예를 들면 구강 충치의 용도를 위하여, 젤 또는 다른 준고체, 점성 또는 고체 형태일 수도 있다.

일반적으로, 본 발명의 제제의 활성약제의 양은 한편으로는 원하는 효과에 의하여, 또 한편으로는 약제용 담체의 수송능력에 의하여 결정될 것이다.

다량의 활성약제 또는 고용량의 활성약제를 포함하는 본 발명의 제제를 위하여는, 고체, 액체 또는 젤의 형태가 분무된 제제나 에어로졸 또는 파우더나 파우더 에어로졸보다 바람직하다. 넓게는, 본 발명의 담체 제제에서의 활성약제의 양은, 약제의 유효량의 최저한계 및 각각의 담체 제제에 있어서의 약제의 최대 함량의 사이의 농도범위일 수 있다.

더 상세하게는, 포비돈 요오드와 같은 소독약제용으로는, 본 발명의 담체 제제에서의 분산 또는 용액, 특히, 담체가 리포솜 제제인 경우는 제제 100g당 약제를 0.1 내지 10g 사이의 범위로 포함할 수 있다. 그러한 제제는 전형적으로 리포솜 멤브레인-형성 물질, 특히 레시틴은 제제 100g 당 1 내지 5g사이로 포함될 것이다.

친수성 또는 지방친화성일 수 있는 로션에서는, 전형적인 능동약제의 범위는 0.5 및 10g 사이가 될 것이고, 로션 100g 당 수소화된 대두 레시틴과 같은 리포솜 멤브레인 형성 약제는 약 4g인 것이 바람직하다. 친수성 로션인 경우는 전해질 용액이 종종 리포솜을 포함하는 로션의 제조에 사용된다. 지방친화성 로션은 종종 약제, 멤브레인 형성물질, 중간사슬길이의 트리글리세라이드 등의 지방친화성 형성제로부터 제조된다.

본 발명의 리포솜 제제를 포함하는 친수성 크림은 일반적으로 크림 100g당, 0.1 및 10g사이의 포비돈 요오드와 같은 약제, 약 1 내지 10g의 멤브레인 형성물질 및 전형적인 부가 O/W 크림 형성 첨가제를 포함할 것이다.

이에 비하여 본 발명에 따른 친양쪽성 크림은 유사한 약제 및 레시틴과 같은 멤브레인 형성물질을 함유할 것이며, 친양쪽성 크림의 전형적인 부가 첨가제를 포함할 것이다.

본 발명에 따른 친수성 연고는 연고 100g 당, 넓게는 0.1 내지 10g 사이의 약제 및 0.1 내지 10g 사이의 레시틴과 같은 리포솜 멤브레인 형성물질과, 매크로골(MacrogolTM)과 같은 종래의 전형적인 연고의 기본물질 및 물을 함유할 수 있다.

본 발명에 따른 비알코올성 히드로겔은, 히드로겔 100g 당, 넓게는 포비돈 요오드와 같은 약제 1 내지 5g과, 2g의 레시틴 및 카르보폴(CarbopolTM)과 같은 겔 형성물질과 pH 조절제 및 물을 포함한다.

본 발명의 에어로졸 또는 스프레이 제제는 스프레이 용량 단위당, 종종 50mg 까지 포함될 것이나, 리포솜 활성 약제는 100mg 까지 또는 그 이상이 포함될 수도 있다. 스프레이 제제는 전형적으로 로드된 리포솜(또는 대체적 담체 입자)에 PVP-요오드와 같은 활성 약제를 적어도 10 중량% 포함할 것이나, 활성 약제를 50 중량%까지 또는 더 포함할 수도 있다. 활성 약제가 PVP-요오드라면, 허용가능한 요오드의 양은 약 10 중량%정도가 될 것이다 (PVP-요오드를 기준으로).

더 상세한 포플레이션은 실시예로부터 뚜렷해질 것이다.

본 발명의 이점과 특징은 뒤따른 바람직한 실시예의 기술로부터 더욱 구체적으로 나타날 것이다. 최적의 방법을 포함하는 이러한 실시예에서는 포비돈 요오드가 소독약제로서 예시되고 있으며, 리포솜이 담체로서 선택되고 있다. 그러나, 이것은 그러한 제제가 특히 바람직하다고 하더라도, 본 발명의 소독약제는 소독약제들 중 포비돈 요오드로, 및/또는 담체는 리포솜으로 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예

본 발명의 리포솜을 생산하는 바람직한 한가지 방법은 일반적으로 하기와 같이 기술된다:

지질 맴브레인 형성 성분 예를 들면 레시틴을, 클로로포름 또는 메탄올과 클로로포름의 2:1 혼합물과 같은 적절한 용매에 녹인 후, 멸균 조건하에서 여과하였다. 이후, 용매의 증발을 제어하여 유리구슬과 같은 멸균의 고표면물질상에 지질필름을 형성시켰다. 어떤 경우에는, 표면의 증가를 위하여 특정 물질을 사용하지 않고도, 용매를 증발시키는데에 사용하는 관의 내부표면이 필름을 형성하기에 충분한 경우도 있다.

리포솜 제제에 혼입되기 위한 (하나 이상의) 활성 약제 및 전해질 성분으로부터 수성계가 준비되었다. 그러한 수성계는 예를 들면, pH 7.4에서, 인산수소나트륨 10mmol/l 과 0.9% 의 염화 나트륨을 포함할 수 있고; 상기 수성계는 적어도 원하는 양 만큼의 활성 약제 (실시예에서는 포비돈 요오드)를 부가적으로 더 포함할 수도 있다. 종종, 수성계는 과량의 약제 또는 약제들을 포함할 수도 있다.

리포솜은 일반적으로 지질성분에 의하여 형성된 상기 필름의 존재하에 상기 수성계를 교반함에 의하여 형성된다. 이 단계에서, 부가적인 첨가제가 리포솜 형성을 향상시키기 위하여 첨가될 수도 있다; 예를 들면, 담즙산염 나트륨이 부가될 수 있다. 리포솜의 형성은 또한 예를 들면, 폴리카보네이트 맴브레인을 통한 압력여과법 또는 원심분리법과 같은 기계적 방법에 의하여 영향받을 수도 있다. 일반적으로, 원료 리포솜 분산은, 예를 들면 상기 기술된 활성약제 용액의 제조에 사용되는 전해질 용액과 함께 세정될 것이다.

원하는 크기의 분포를 갖는 리포솜이 얻어지고 세정되는 경우, 그들은 이미 기술한 바와 같이 전해질용액, 종종 사카로즈 또는 적합한 당 대체물과 같은 당을 포함하는 전해질용액에 재분산된다. 분산은 동결건조(freeze-dried)될 수도 있고, 냉동건조(lyophilised)될 수도 있다. 사용에 앞서 물의 첨가에 의하여 및 지질성분의 전이 온도, 수소화된 대두레시틴의 경우 예를 들면 55°C 에서의 적합한 기계적 교반에 의하여 복원될 수도 있다.

하기 실시예에서는, 수소화된 대두레시틴(독일 Lukas Meyer산 EPIKURON™ 200SH, 또는 독일 Nattermann Phospholipid GmbH 산 PHOSPOLIPO™90 H)이 사용되었다. 그러나, 다른 약제학적으로 허용가능한 리포솜 맴브레인 형성 물질이 대체되어 사용될 수도 있으며, 당업계에서 숙련된 기술을 가진자는 종래기술에 언급된 것으로부터 대체 리포솜 형성 시스템을 쉽게 찾아낼 수 있을 것이다.

실시예 1

표면적의 확장을 위하여 유리구슬이 들어있는 1,000ml 유리 플라스크에서, 51.9mg 의 콜레스테롤과 213mg의 수소화된 대두레시틴을, 2:1 비율의 메탄올 및 클로로포름 혼합물의 충분한 양에 용해시켰다. 이후 유리구슬 및 플라스크의 내부 표면에 필름이 형성될 때까지 진공하에서 용매를 증발시켰다.

2.4g의 PVP 요오드(약 10%의 유효 요오드를 포함)를 각각 12ml 물에 용해시켰다.

다시 각각의 용기에서, 8.77g의 염화나트륨과 1.78g의 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 를 400ml 의 물에 녹였다. 또한, 물을 첨가하여 총 부피가 980ml가 되도록 하고, 약 12ml의 1N 염산을 적가하여 pH 가 7.4 가 되도록 하였다. 이후, 이 용액을 정확히 1,000ml가 되도록 물을 채웠다.

네번째 용기에서, 물 12ml에 900mg의 사카로즈와 57mg 의 숙신산 이나트륨을 녹였다.

이후 PVP 요오드 용액을 플라스크의 지질 필름에 부가하고, 혼합물을 필름이 용해될 때까지 흔들었다. 이로써 플라스크에 수소화된 지질로부터 리포솜 형성물을 만들었다. 얻어진 결과물을 원심분리하여 상청액을 버렸다. 사카로즈 용액을 12ml 가 될 때까지 첨가하고 결과물을 다시 원심분리하였다. 이후 상청액을 다시 버렸다. 이 단계에서, 사카로즈 용액 또는 염화나트륨 완충용액을 사용하는 부가적인 세정 단계를 사용할 수도 있다.

마지막 원심분리 단계 및 상청액의 폐기 이후, 염화나트륨 완충용액을 12ml가 될 때까지 첨가하였고, 리포솜이 그 안에서 균일하게 분산되었다. 이후 결과물이 각각 2ml의 리포솜을 함유하도록 작은 유리병에 분산시키고, 이어서 각각의 유리병을 동결건조(freeze-drying) 시켰다.

동결건조 이후, 각각의 유리병은 약 40mg의 고체를 포함하였다.

실시에 1의 방법은 고체의 함량이 높기 때문에, 사용된 PVP 요오드 용액이 다소 점성이 크고, 따라서 다소 다루기 어렵다는 약간의 단점이 있었다.

실시에 2

표면 증대를 위한 유리구슬을 포함한 2,000ml 플라스크에서, 2:1 비율의 메탄올/클로로포름의 혼합물 약 60ml에 수소화된 대두 레시틴 173mg과 숙신산 이나트륨 90mg을 혼합하였다. 필름이 형성될 때까지 진공하에서 용매를 제거하였다.

실시에 1에서 기술한 바와 같이 4g의 PVP요오드(유효요오드 10%)를 염화나트륨완충용액 40ml에 용해시키고, 플라스크의 지질필름에 부가하였다. 이후 상기 필름이 용해되고 리포솜이 형성될 때까지 상기 플라스크를 흔들었다.

결과물을 원심분리하여 상청액을 제거하였다.

이후 얻어진 리포솜 펠렛에 염화나트륨 완충용액을 40ml가 될 때까지 부가하고 원심분리 단계를 반복하였다. 다시 상청액을 제거하였다. 이 단계에서, 필요에 따라 이러한 세정 단계를 반복할 수도 있다.

마지막 원심분리 및 상청액을 제거하는 단계 이후, 염화나트륨 완충용액을 침전된 리포솜에 다시 첨가하여 40ml이 되도록 하였다. 이후 균질의 분산액을 유리병에 분배하여, 각각의 유리병이 리포솜 분산액을 약 2ml씩 포함하도록 하고, 이후 동결건조 단계를 행하였다. 이렇게 하여 각 유리병에 약 200mg의 동결건조된 고체를 얻었다.

실시에 1 및 2의 동결건조된 고체로부터, 이하의 실시에 및 시험결과에서 기술되는 바와 같이 그 이후의 제제를 제조하였다.

실시에 1에서와 같이, 상기 언급된 방법은 유기 용매의 존재하에서 필름형성 이후 수소화단계를 사용하고, 5 내지 15% 비율로 포함하는 것을 목적으로 한다. 이러한 방법은 일반적으로 비교적 큰 또한 종종 다중층 리포솜을 형성한다.

상기 언급된 방법은 원 리포솜이 형성된 이후 또는 연이은 세정단계 이후의 폴리카보네이트 멤브레인 과 같은 적절한 멤브레인을 통한 고압 여과 단계에 의하여 또는 직접 고압 균질화를 사용함에 의하여 변형될 수도 있다. 이는 더 작고 단일층인 리포솜을 더 많은 양의 캡슐화된 약제로 얻을 수 있다.

고압 균질화 대신에 알려진 다른 종래의 방법을 작은 균일한 크기의 리포솜을 얻기 위해 사용할 수도 있다.

실시에 3

실시에 2에서 기술한 바와 같은 10g의 수소화된 대두 레시틴/PVP 요오드 리포솜으로부터 친수성(O/W) 크림을 제조하였다; Polysorbate40TM 4g, 세틸스테아릴 알코올 8g, 글리세롤 8g, 화이트 바세린 24g 및 100g까지의 물을 첨가하여 혼합하였다.

실시에 4

실시에 2에서 기술한 바와 같은 10g의 수소화된 리포좀의 대두 레시틴/포비돈 요오드 리포좀으로부터 양쪽성 크림을 제조하였다; 중간 사슬 길이의 트리글리세라이드 7.5g, 폴리옥시에틸렌글리세롤 모노스테아레이트 7g, 세틸스테아릴 알코올 6g, 프로필렌 글리콜 8g, 화이트 바세린 25g 및 100g 까지의 물.

실시에 5

실시에 2에서 기술한 바와 같은 리포좀의 PVP 요오드 10g, Macrogol400™ 55g, Macrogol4000™ 25g 및 100g 까지의 물을 사용하여, 물로 씻어낼 수 있는 친수성 연고를 제조하였다.

실시에 6

실시에 2에서 기술한 바와 같은 리포좀의 PVP 요오드 4g, Carbopol 980NF™, pH 7까지의 수산화나트륨, 100g 까지의 물로부터 히드로겔을 제조하였다.

상기 언급한 실시예들의 부가적 변형은 예견된다.

따라서, 실시예 3 및 4의 크림은 알란토인과 같은 창상치료를 촉진하는 것으로 알려진 약제를 부가적으로 포함할 수도 있다. 그러한 약제는 약제학적으로 유용한 농도로 첨가될 것이고, 알란토인의 경우에는 크림 100g 당 0.1 내지 0.5g의 범위가 될 것이다. 창상치료제는 크림 베이스에 혼합될 것이며, 그러한 경우 리포좀으로부터 상당히 멀리 있게 될 것이다. 그러나, 이에 따른 리포좀 제조방법의 적당한 단계에 첨가되는 경우, 리포좀에 부분적으로 또는 대부분이 혼합될 수도 있다.

유사한 대체적 방법이 이하 실시예를 기초로하여 예견된다.

상기 기술한 것과 유사한 실시예 - 상기 실시예에서 기술된 예를 들면 포비돈 요오드와 같은 소독약제를 부가하지 않고 그 대신에 창상치료를 촉진할 수 있는 약제를 포함하는 - 를 제조하는 것도 가능하다. 그러나, 현재는 살균제에 부가하여 (조금이라도) 창상치료 촉진제를 사용하는 것이 권장된다.

본 발명의 제제를 환자에 적용하기 위해서는, 공기펌프 도포기(pneumatic pump applicator), 2-챔버 가스압 팩(packs), 에어로졸 스프레이 디스펜서 등과 같은 알려진 시스템을 사용할 수 있다.

공기펌프 도포기에서는, 상류와 하류 밸브 사이에 벨로스 기기(bellows device)가 제공되며, 상기 양 밸브는 동일방향을 서는 한쪽을 작동한다. 연고 또는 겔과 같은 약제학적 제제의 공급은 밸브 및 벨로스 기기의 상류 저장고에 함유되어 있다.

벨로스를 압축하는 경우에는 하류 밸브를 열고 제제의 투약될 양이 도포용 기기를 떠날 수 있도록 한다. 벨로스가 늘어나면, 상기 밸브는 닫히고, 제제의 재진입을 막는다. 동시에, 벨로스의 다음 압축 단계에서 하류 밸브를 통하여 방출될 수 있도록, 상류 밸브가 열려 저장고에서 제제가 벨로스 내로 진입할 수 있도록 한다.

저장고는 실린더내로 이동하는 피스톤과 같이 저장고내에서 이동가능한 폐쇄 요소에 의하여 밀폐된다. 저장고가 서서히 비워짐에 따라, 상기 폐쇄 요소는 저장고 안으로 빨려 들어가고, 따라서 저장고내의 약제학적 제제의 잔량은 항상 밀폐되어 있는 반면, 동시에 저장고는 비워질 수도 있다.

이러한 장치는 페이스트형 제제, 크림, 연고 등의 경우에 유용하다.

2-챔버 기체압 팩에서는, 약제학적 제제가 유동성의 플라스틱 필름 재료의 백(bag)에 포함되어 있다. 종종, 이는 고압 폴리에틸렌이다.

상기 백은 가압기체, 아주 종종 질소 또는 공기와 같이 압축 비활성 가스의 공급을 부가적으로 포함하는 기밀 압력 용기내부에 포함되어 있다.

플라스틱 필름 백은, 하나의 개구부를 둘러싸고 있는 압력 용기의 내벽에 가스가 새지 않도록(gas-tightly) 연결된 단일 출구를 포함한다. 상기 용기내의 가압기체는 백의 개구부를 통하여 또한 용기의 개구부를 통하여 상기 약학적 제제를 백의

내부로 밀어넣어 백을 압축하는 경향이 있다. 이 경우 밸브와 스프레이-노즐 장치(spray-head device)가 용기 입구 내에 제공된다. 밸브의 작동은 스프레이 연무, 액체 분출물 또는 크립과 같은 흐름을 수 있는 고체를 방출한다. 그러한 시스템의 사용은 용액, 에멀전, 크립, 연고 및 겔을 투약 및 적용할 수 있도록 한다.

본 발명의 제제를 사용하여 효율 테스트를 행한 결과, 다음과 같다.

테스트 1

본 발명의 포비돈 요오드 리포솜 제제에 의하여 제공된 살균효과의 시험관내 테스트였다. 이 테스트는 "Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie"(1989)에 기술되어 있는 정량 현탁 테스트에 기초하였다. 본 테스트에서는 살균약제가 병원위생에서의 주요 문제인 포도상구균(ATCC 29213)을 죽이는데에 사용되었다.

리포솜 제제는 실시예 1에서의 것을 사용하였다. 1 내지 120 분 사이의 각기 다른 접촉 시간에서, 포도상구균을 죽일 수 있는 물에서의 제제의 최소 농도를 측정하였다.

결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[표 1]

접촉시간(분)	살균농도
1, 2, 3, 4	≥0.060%
5, 30, 60	≥0.015%
120	≥0.007%

상기 결과는 짧은 접촉시간(1 내지 4분 사이)에서는 살균농도가 적어도 0.06% 만큼 낮고, 긴 접촉시간(120분)에서는 살균농도가 적어도 0.007% 만큼 낮게 될 수 있음을 보여준다.

테스트 2

세포배양에서의 리포솜의 PVP-요오드의 바이러스 박멸성 및 클라미디아박멸성이 Wutzler 외에 의하여, "감염성 질환과 미생물학 클리닉을 위한 제 9차 유럽회의"(베를린, 1999.3.)에서 보고된 바 있다. 세균배양에서, 리포솜의 PVP-요오드는 단순헤르페스 바이러스타입 1 및 아데노바이러스 타입 8에 비하여 대단히 효과적인 반면, 장시간 세포독성 실험은 리포솜 형태가 수성 PVP-요오드 보다 테스트된 세포계 대부분에서 더 내성이 있는 것으로 나타났다. 리포솜 형태의 PVP-요오드는 유전자독성(genotoxic)이 없었다.

테스트 3

3%의 PVP-요오드 히드로겔 리포솜 제제를 3% PVP-요오드 연고와 비교하였으며, 활성약제는 리포솜 형태는 아니었다. 약제는 피부의 조직 적합성과 상처의 항감염성을 스크리닝 하는 것으로서, 쥐의 피부와 복막의 체외이식조직의 시험관 배양에서의 표준화에 적용되었다.

배양된 체외이식조직의 성장률을 30분간의 시험물질의 배양과 노출 이후에 관찰하였다.

또 결과에서 복막성장속도 및 피부성장속도의 측면에서 리포솜 제제의 실질적으로 더 나은 내성이 명확하게 나타났다.

연고는, 복막성장속도가 85%에, 피부성장속도는 90%에 달했고; 리포솜성 히드로겔 형태는 복막성장속도가 96%에, 피부성장속도는 108%에 달했으며; 이들 값은 약제로서의 Ringer's 용액을 사용한 경우의 조절 테스트에서의 100% 값에 비교된 것이다.

테스트 4

코에 적용하기 위한 리포솜 PVP-요오드 용액의 내성은, 점액 멤브레인의 가장 민감한 세포인 섬모상피세포 상에서의 각각 다른 테스트 물질의 영향을 조사함에 의하여 연구되었다. 점막 간극의 제한을 야기할 수 있는 이들 세포의 세포독성 손상은 섬모진동의 감지가 가능한 감소에 의하여 결정될 수 있다.

인간의 섬모 상피세포는 섬모활동 또는 섬모진동의 측정이 가능한 시험관 방법에 의하여 분석되어진다. 해당 세포를 노출시키고, 37°C의 온도에서 100 μ l의 테스트 물질을 배양하였다. 5분의 배양 기간 이후, 섬모 진동을 측정하였다.

이러한 시험관 방법을 사용하여, 기준으로서 배양액(Dulbeco), 클로로헥시딘 용액(전형적인 살균약제), 각각 다른 농도(5.0%, 2.5% 및 1.25%의 PVP-요오드)의 기존의 폴리비돈 요오드 용액(BetaisodonaTM) 및 PVP-요오드 4.5%를 포함하는 리포솜 용액이 테스트되었다.

리포솜 제제가 실질적으로 더 우수한 내성을 갖는다는 것이 결과에서 명확하게 나타났다; 만약 섬모성 상피세포가 5.0% 내지 2.5%의 PVP-요오드를 포함하는 베타이소도나(Betaisodona)용액에 노출된다면, 섬모 활성은 배양기간 이후 발견되지 않을 것이다. 세포의 클로로헥시딘 용액에 의한 처리는 기준이 되는 배양액에 비교하여 측정된 섬모 진동의 감소를 야기한다. 1.25%의 PVP-요오드를 포함하는 저농도의 베타이소도나 용액은, 섬모활동의 감지할만한 감소를 야기하지 않았다.

측정된 섬모진동의 측면에서, 농축된 리포솜의 4.5% PVP-요오드 용액에 노출된 인간의 섬모상피세포는 기준(배양액)에 비하여 변화가 측정되지 않았다.

이러한 결과는 리포솜제제가 코의 적용 및 예를 들면 클로로헥시딘 또는 기존의 베타이소도나 용액과 비교하여 유리하고, 코에 적용시에도 더 내성이 좋다는 것을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

리포솜과 결합된 폴리비돈 요오드를 포함하는, 귀 및 상부호흡기관의 섬모성 상피조직(ciliary epithelial tissue)의 감염 예방, 감염 치료, 창상 치료, 기능 조직 재건, 또는 기능 조직 회복용 약제학적 조성물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제1항에 있어서,

상기 제제는 텍스판테놀, 알란토인, 아줄렌, 탄닌, 비타민 B 시리즈로부터의 화합물과 같이 입자화 및 상피화를 촉진하는 약제로부터 선택된 창상치료 촉진제 중 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는

조성물.

청구항 6.

제1항 또는 제5항에 있어서,

상기 리포솜은 직경이 4,000 내지 20,000nm 사이의 범위에 있는 크기인 것을 특징으로 하는
조성물.

청구항 7.

제1항에 있어서,

상기 리포솜은 지속적으로 약제를 방출하는 것을 특징으로 하는
조성물.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

삭제

청구항 39.

삭제

청구항 40.

삭제

청구항 41.

삭제

청구항 42.

삭제

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

제1항에 있어서,

상기 제제가 하나 이상의 마취적 활성 약제를 부가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는

조성물.

청구항 49.

제1항에 있어서,

상기 제제가 보존제, 산화방지제 및 경도 유지 첨가제(consistency-forming additives)와 같은 첨가제 또는 보조제를 포함하는 것을 특징으로 하는

조성물.

청구항 50.

제1항에 있어서,

상기 제제는

- a) 레시틴과 같은 약제학적으로 허용가능한 리포솜 멤브레인 형성물질을 1 내지 5중량% 포함하는 리포솜; 및
- b) 포비돈 요오드를 0.1 내지 10중량% 를 포함하는 약제학적 용액 포플레이션 형태인

조성물.

청구항 51.

제1항에 있어서,

상기 제제는 전염병의 치료, 또는 기회성 감염 또는 억제면역계에 의하여 수반되는 병의 완화용으로 적합한

조성물.

청구항 52.

삭제

청구항 53.

삭제

청구항 54.

삭제

청구항 55.

제1항에 있어서,

상기 제제는 급성 인후두염, 만성 인후두염, 안기나(angina) 및 비염 중 어느 하나 이상의 치료에 적합한

조성물.

청구항 56.

삭제

청구항 57.

삭제

청구항 58.

삭제

청구항 59.
삭제

청구항 60.
삭제

청구항 61.
삭제

청구항 62.
삭제

청구항 63.
삭제

청구항 64.
삭제

청구항 65.
삭제

청구항 66.
삭제