



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0017159  
 (43) 공개일자 2010년02월16일

(51) Int. Cl.

*A61K 31/195* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7024160

(22) 출원일자 2008년04월30일  
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년11월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/061956

(87) 국제공개번호 WO 2008/137444  
 국제공개일자 2008년11월13일

(30) 우선권주장

60/915,277 2007년05월01일 미국(US)

(71) 출원인

알콘 리서치, 리미티드

미국 텍사스 포트 워쓰 사우쓰 프리웨이 6201(우:  
 76134)

(72) 발명자

초환 매수드 에이.

미국 텍사스 76016 알링턴 레이크 태호 드라이브  
 3521

한 웨슬리 웨신

미국 텍사스 76006 알링턴 원딩 할로우 레인 2400

(74) 대리인

이은선, 최규필

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 항-염증 화합물을 함유하는 N-할로겐화 아미노산 제제

### (57) 요 약

본 발명은 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는, 항미생물 활성을 갖는 제제에 관한 것이다. 본 상세한 설명은 또한, 감염 조직을 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 제제의 약제학적 유효량과 접촉시키는 것을 포함하여 조직 감염을 치료하는 방법을 기술한다. 본 상세한 설명은 또한, 호흡기 감염 부위를 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 제제의 약제학적 유효량과 접촉시키는 것을 포함하여 호흡기 감염을 치료하는 방법을 추가로 기술한다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 항미생물 활성 제제.

### 청구항 2

제 1항에 있어서, 항염증 화합물이 NSAID, 항알러지제 및 이들의 배합물로 구성된 군으로부터 선택되는 제제.

### 청구항 3

제 1항에 있어서, N-할로겐화 아미노산이 클로로타우린인 제제.

### 청구항 4

제 3항에 있어서, 클로로타우린이 소듐 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린인 제제.

### 청구항 5

제 3항에 있어서, N-할로겐화 아미노산이 제제의 성분과 이온쌍을 형성하는 제제.

### 청구항 6

감염 조직을 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 제제의 약제학적 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는 조직 감염의 치료 방법.

### 청구항 7

제 6항에 있어서, 항염증 화합물이 NSAID, 항알러지제 및 이들의 배합물로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 8

제 6항에 있어서, N-할로겐화 아미노산이 클로로타우린인 방법.

### 청구항 9

제 8항에 있어서, 클로로타우린이 소듐 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린인 방법.

### 청구항 10

제 6항에 있어서, 감염 조직이 안구, 귀, 코, 부비동 또는 피부 조직인 방법.

### 청구항 11

제 6항에 있어서, 제제가 2개 파트 제제인 방법.

### 청구항 12

호흡기 감염 부위를 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 제제의 약제학적 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는 호흡기 감염의 치료 방법.

### 청구항 13

제 12항에 있어서, 호흡기 감염이 부비동 조직 감염, 코 감염, 상기도 감염, 폐/하기도 감염, 식도 감염 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 14

감염의 위험이 있는 조직을 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 제제의 약제학적 유효량과 접촉시키는 것을 포함하는 조직 감염의 예방 방법.

## 명세서

### 기술분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119 하에, 그 전체가 본 명세서에 참고로 인용된 미국 특허출원 제60/915,277호(2007년 5월 1일자 출원)를 우선권으로 주장한다.
- [0003] 본 발명은 일반적으로 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 제제를 사용하여 미생물 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항-염증 화합물을 포함하는 N-할로겐화 아미노산-함유 제제에 관한 것이다.

### 배경기술

- [0004] 일반적으로 원하는 효과를 얻는 데 필요한 최소량의 항미생물 화합물을 사용하는 것이 바람직하다. 이는 더 높은 농도의 항미생물제가 예를 들어, 고 농도 제제, 보다 빈번한 투여나 장기간의 치료를 이용하여 전달 부위에 사용되는 경우에 바람직하지 않은 부작용이 더 잘 발생할 가능성이 있기 때문이다. 불행히도, 더 낮은 농도의 항미생물 화합물이 일반적으로 바람직하지 않은 효과의 가능성을 줄이는 데 도움을 주지만, 이러한 실시는 항미생물제가 필요한 수준의 항감염 효과를 성취할 수 없는 위험을 증가시킨다. 또한, 항미생물 화합물이 충분한 농도로 사용되지 않는다면, 미생물 내성이 빠르게 발생할 수 있다. 그러므로, 전달 부위에 사용되는 화합물의 농도를 감소시켜 바람직하지 않은 부작용 및 미생물 내성의 발생 및 위험을 줄임에 따라, 항미생물 화합물의 활성을 개선시키는 발명이 요망된다.
- [0005] N-할로겐화 아미노산 화합물은 항균, 항감염, 항진균 및/또는 항바이러스성을 포함하는 바람직한 항미생물 특성을 갖는 것으로 알려져 있다. 이러한 많은 N-할로겐화 아미노산 화합물은 그 전체 내용이 본 명세서에 참고로 인용되는 미국 공개특허공보 제2005/0065115호 및 제2006/0247209호에 개시되어 있다.
- [0006] 많은 적용 중 하나를 예시하자면, 항미생물성 제제를 사용하는 것은 결막염과 같은 눈 감염을 치료하는데 중요하다. 결막염은 다양한 종류의 미생물에 의해 유발될 수 있는데, 대부분 박테리아 및/또는 바이러스에 기인한다. 불행히도, 결막염 정후는 감염성 인자의 병인에 특이적이지 않고, 상당한 시험이 요인 또는 미생물을 결정하는 데 필요할 수 있다. 종종 아데노바이러스에 의해 유발되는 바이러스성 결막염은 고 전염성이나, 정후 경감 이외의 것을 제공하는 유효한 치료법이 아직 알려지지 않았다. 마지막으로, 감염에 영향을 받은 민감한 조직에 제공되는, 결막염을 치료하기 위한 적절한 제제를 선택하는데 주의를 해야 한다. 상술된 바와 같이 치료가 어려운 측면에서, 박테리아, 바이러스, 곰팡이 등을 치료할 수 있는 넓은 스펙트럼의 항미생물 특성, 양호한 독물학 프로필 및/또는 전염성 감염 인자의 전파를 방지하는 특성이 있는 결막염을 치료하는 제제가 필요하다.
- [0007] 통상의 항미생물 치료에 대한 미생물 내성은 의료 전문가의 지속적인 관심의 대상이다. 내성의 문제가 극복될 때까지 통상의 치료법을 덜 효과적이게 하거나 특정의 경우에는 효과가 없게 하는 미생물 돌연변이의 효과를 둔화시키기 위하여, 미생물 감염을 치료하기 위한 새로운 치료제 및 요법의 꾸준한 공급이 요구된다.
- [0008] 또한, 조직의 미생물 감염은 감염의 치료 및 이후의 조직 치유를 방해하거나 막을 수 있는 심각한 염증을 종종 유발한다. 게다가, 감염에 의해 생성된 많은 정후는 종종 조직 염증에 의해 유발된다. 따라서, 미생물 감염을 치료하는 경우 염증의 조절이 중요한 고려 사항이다. 최소량의 항미생물 화합물의 사용은 감염을 유발하는 미생물을 사멸시키거나 억제하는 데 유효하나, 염증을 줄이는 데 충분하지 않거나, 조직에 염증이 생긴 경우에는 효율적이지 않을 수 있다. 따라서, 미생물 감염에 대한 치료도 조직 염증을 해결하는 데 필요하다.

### 발명의 상세한 설명

- [0009] 발명의 개요
- [0010] 본 발명은 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 제제로 감염 조직을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0011] 본 발명은 또한 항염증 화합물을 추가로 포함하는 N-할로겐화 아미노산 함유 제제에 관한 것이다. 이들 제제는 N-할로겐화 아미노산, 이를 테면 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린 및 항염증 화합물, 이를 테면 비스테로이드성 항염증 화합물 또는 항알러지 화합물을 포함한다.

[0012] 본 발명의 또 다른 구체예는 호흡기 감염 부위를 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 제제와 접촉시키는 것을 포함하여, 호흡기 감염을 치료하는 방법이다.

[0013] 상기 개요는 본 발명의 특정 구체예의 특징 및 기술적 이점을 광범위하게 기술한 것이다. 추가의 특성 및 기술적 이점을 하기 본 발명의 상세한 설명에 기술할 것이다. 본 발명의 특징으로 여겨지는 신규 특성은 첨부된 도면과 관련하여 숙고하면 본 발명의 상세한 설명으로부터 이해하는 것이 더 쉬울 것이다. 그러나, 본 명세서에 제공되는 도면은 본 발명의 설명을 돋거나 본 발명의 이해를 돋는 것이며, 본 발명의 범위를 한정하려는 의도는 아니다.

#### 발명의 상세한 설명

##### I. 정의

[0016] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 기술 용어 및 과학 용어는 해당 분야의 숙련자가 통상적으로 이해하고 있는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0017] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항염증"은 감염, 질환 및/또는 외상에 의해 유발되는 조직 염증을 방해, 예방 및/또는 감소시키는 능력을 말한다. 본 발명의 항염증 화합물을 이러한 능력을 갖는다.

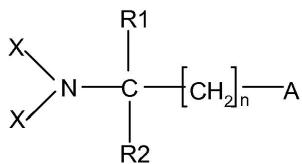
[0018] 본 명세서에서 사용되는 용어 "항미생물"은 미생물(박테리아, 바이러스, 효모, 곰팡이, 포자, 원생동물, 기생충 등을 포함하나 이들에 한정되지 않음)을 죽이거나, 이의 증식을 억제하고/거나 예방하거나, 또는 미생물 감염을 약화시키고/거나 근절시키는 능력을 말한다.

[0019] 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상"은 인간 또는 길들여지거나 길들여지지 않은 비-인간 동물 (이를 테면, 영장류, 포유동물, 척추동물, 무척추동물 등)을 말한다. 용어 "대상" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호호환적으로 사용될 수 있다.

[0020] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료", "치료하는" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리적 효과를 얻는 것을 의미한다. 원하는 효과는 제한 없이, 특정 용법에서 질환 또는 감염의 예방일 수 있고/있거나, 질환 또는 감염 및/또는 질환 또는 감염에 기여할 수 있는 악영향의 부분적 또는 완전한 치유면에서 치료일 수 있다.

##### II. 방법 및 제제

[0022] 본 발명의 제제는 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함한다. 본 발명의 N-할로겐화 아미노산은 다음 일반식을 갖는다:



[0023]

[0024] 상기 식에서,

[0025] X는 하나 이상의 할로겐을 나타내고,

[0026] R1 및 R2는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 무극성, 비하전 극성 및 하전 극성 아미노산 및 아미노산 유도체 측쇄를 나타내며,

[0027] A는 카복실산, 셀론산, 인산, 봉산 또는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 다른 산과 같은 산을 나타낸다.

[0028] 아민과 산 사이에 하나 이상의 탄소 원자가 있을 수 있으며, 탄소는 각각 하나 이상의 R 치환체를 가질 수 있다.

[0029] 본 발명의 바람직한 N-할로겐화 아미노산은 다음 구조를 가진다:

[0030] 할로아미노-스테빌라이저(stabilizer)-링커-산

[0031] 상기 식에서,

[0032] (a) "할로아미노"는 N-할로겐 또는 N,N-디할로겐을 나타내고(예를 들어, -NHC1 또는 -NCl<sub>2</sub>);

- [0033] (b) "스테빌라이저"는 할로아미노 그룹 다음 탄소에 부착된 측쇄를 포함하며 (예를 들어, 수소,  $-\text{CH}_3$ , 저급 알킬, 그룹  $-\text{COOH}$  또는  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬 환);
- [0034] (3) "링커"는 알킬 또는 사이클로알킬을 나타내고;
- [0035] (d) "산"은  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{B}(\text{OH})_2$  또는 수소 및 비제한적으로 나트륨, 칼륨, 칼슘 등을 포함하는 해당 분야의 속련자에 일반적으로 알려진 이들 산의 모든 약제학적으로 허용되는 염 중의 하나이다.
- [0036] 가장 바람직한 N-할로겐화 아미노산은 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린, 설폰산 그룹이 카복실산, 인산, 봉산염 등으로 대체되어 형성되는 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린의 유사체, 2,2-디알킬-N,N-디클로로타우린 또는 2,2-R-N,N-디클로로타우린(여기에서, R은 지방족 또는 방향족 측쇄를 나타냄)이다. N-할로겐화 아미노산의 메틸 그룹은 알킬, 아릴, 벤질 또는 다른 탄화수소 사이클릭 또는 비-사이클릭 그룹으로 대체될 수 있다.
- [0037] 항염증 화합물에는 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID)이 포함되나, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 구체예에서 사용될 수 있는 NSAID는 이부프로펜, 나프록센, 나부메톤, 케토롤락, 술린닥, 디클로페낙, 네파페낙 및 사이클로옥시계나아제-2 억제제 (COX-2 억제제)와 같이 대상에 이용하기에 적합한 모든 상업적으로 입수할 수 있거나 입수할 수 없는 NSAID를 포함한다. 본 명세서에 기술된 NSAID는 또한 신체에 유입됨에 따라 이들의 모 NSAID로 대사될 수 있는 프로드럭을 포함한다. 바람직한 NSAID는 암페낙, 네파페낙, 케토롤락, 디클로페낙 및 플루르비프로펜 및 본 명세서에 참고로 인용된 미국 특허 제5,475,034호 및 제4,910,225호에 개시된 다른 NSAID 화합물이다.
- [0038] 항염증 화합물의 또 다른 예는 항알러지 및 항가려움증 제제, 이를 테면 올로파타딘, 케토티펜, 네도크로밀 소듐, 크로몰린 소듐 및 항히스타민을 포함하나 이들에 한정되지 않는 비만 세포 스태빌라이저이다.
- [0039] 본 발명의 특정 방법 및 제제는 이들의 항미생물 특성을 개선시키기 위하여 상 이동제(phase transfer agent)와 함께 N-할로겐화 아미노산의 사용을 포함한다. 본 명세서에 그 전체가 참조로 인용되는 미국 가특허출원 제60/915,291호[2007년 5월 1일, 발명의 명칭: "N-HALOGENATED AMINO ACID FORMULATIONS"]에는 이러한 N-할로겐화 아미노산 제제가 개시되었다.
- [0040] III. 적용
- [0041] 본 발명은 감염 조직으로 고통받는 대상, 특히 임의의 감염성 박테리아 또는 곰팡이로 감염된 포유동물 대상 및 더욱 바람직하게는 인간 포유류를 치료하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 방법에 따라 치료되거나 예방될 수 있는 다른 박테리아 감염 및 원생동물 감염 및 이 감염과 관련된 질병은 문헌 [J. P. Sanford et al., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007" 37th Edition (Antimicrobial Therapy, Inc.)]에 언급되었다. 또한, 본 발명은 특히 눈, 귀, 피부, 상기도, 폐/하기도, 식도 및 코/부비동(sinus) 감염을 치료하기 위한 항미생물 제제 및 방법에 관한 것이다.
- [0042] 본 발명의 특정 구체예는 특히 눈 조직 감염을 치료하는 데 유용하다. 본 발명의 제제 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 눈 증상의 예로는 결막염, 각막염, 눈꺼풀염, 누낭염, 다래끼 및 각막 궤양이 포함된다. 본 발명의 방법 및 제제는 또한 감염의 위험이 생기는 다양한 눈의 외과술 과정에서 예방적으로 사용될 수 있다.
- [0043] 또한, 귀 및 코/부비동 조직 감염도 본 발명의 구체예에 의해 치료될 수 있다. 본 발명의 제제 및 방법으로 치료될 수 있는 귀 증상의 예로는 외이도염 및 중이염이 포함되며, 고막이 파열되거나 고막천공술 튜브가 이식되는 상황이 포함된다. 본 발명의 제제 및 방법으로 치료될 수 있는 코/부비동 감염의 예로는 비염, 부비동염, 비강 보균(nasal carriage) 및 코 또는 부비동 조직이 외과술에 의해 감염되는 상황이 포함된다. 호흡기 감염 및 감염 요인의 예로는 폐렴, 인플루엔자, 기관지염, 호흡기세포융합 바이러스 등이 포함된다.
- [0044] 본 발명의 다른 구체예는 또한 대상의 피부 및 신체 조직 표면을 위한 처리 용액에 사용되어, 박테리아, 곰팡이, 바이러스, 원생동물 등에 대한 항미생물 활성을 제공할 수 있다. 이러한 처리는 1종 이상의 감염 요인이 존재하는 감염된 신체 조직 또는 상처를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이들 구체예는 또한 박테리아, 곰팡이, 바이러스, 원생동물 등에 의해 유발되는 피부과 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 이 구체예는 국소 사용에 적합한 비히클 중에 있는 용액 중에 하나 이상의 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 갖는 제제를 포함할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 특정 구체예는 손발톱진균증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 손발톱진균증은 손발톱판(nail plate)의 곰팡이에 의한 침습을 말한다. 감염은 피부진균, 효모, 또는 비피부진균성 사상균 때문일 수 있다. 용어

"손발톱 백선"은 구체적으로 침습성 피부진균성 손발톱진균증을 기술하기 위해 사용된다. 관련 피부진균으로는 에피데르모피톤 플로코솜(*Epidermophyton floccosum*), 마이크로스포럼 아우도우이니이(*Microsporum audouinii*), 마이크로스포럼 카니스(*Microsporum canis*), 마이크로스포럼 집시움(*Microsporum gypseum*), 트리코피톤 멘타그로피트(*Trichophyton mentagrophytes*), 트리코피톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*), 트리코피톤 스코엔레이니이(*Trichophyton schoenleinii*), 트리코피톤 톤수란스(*Trichophyton tonsurans*)가 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 손발톱진균증을 유발할 수 있는 추가의 곰팡이로는 아크레모늄 종(*Acremonium spp.*), 아스페르길러스 종(*Aspergillus spp.*), 칸디다 종(*Candida spp.*), 푸사리움 옥시스포럼(*Fusarium oxysporum*), 스코풀라리옵시스 브레비카울리스(*Scopulariopsis brevicaulis*), 오니초콜라 카나덴시스(*Onychocola canadensis*) 및 시탈리듐 디미디아툼(*Scytalidium dimidiatum*)이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0046] 본 발명의 구체예는 또한, 조직이 감염 요인으로 감염되는 것을 예방하기 위하여 예방적으로 사용될 수 있다. 이러한 구체예에 있어서는, 감염의 위험이 있는 조직이 본 발명의 제제와 접촉된다.

#### IV. 약제 및 제제

##### A. 용법

[0049] "약제학적 유효량"이라는 문구는 이미 업계에 알려진 용어이며, 본 발명의 약제에 도입되는 경우 임의의 의학적 치료에 적용가능한 합당한 이익/위험 비로 일부 원하는 효과를 생성하는 화합물의 양을 말한다. 유효량은 치료되는 질환 또는 감염 요인, 염증의 양, 투여되는 특정 제제 또는 감염 요인 또는 질환의 경중도와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0050] "약제학적으로 허용되는"이라는 문구는 이미 업계에 알려진 용어이며, 해당 분야의 숙련자에 의해 결정된 합당한 이익/위험 비에 비례하여, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 다른 문제나 합병증 없이 인간과 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합한 제제, 폴리머 및 다른 물질 및/또는 제형을 말한다.

[0051] 특정 구체예에서, 제제는 하루에 한번 투여된다. 그러나, 본 발명의 제제는 또한 1주에 1번, 5일에 1번, 3일에 1번, 2일에 1번, 하루에 2번, 하루에 3번, 하루에 4번, 하루에 5번, 하루에 6번, 하루에 8번, 매 시간마다 또는 임의의 보다 빈번한 빈도를 포함하는 임의의 투여 빈도로 투여되도록 제제화될 수도 있다. 이러한 투여 빈도는 또한 치료법에 따라 다양한 기간 동안 유지된다. 특정 치료법의 기간은 1회 투여에서 수개월 또는 수년에 걸친 치료법으로 달라질 수 있다. 해당 분야의 숙련자는 특정 징조에 대한 치료법을 결정하는 데 익숙할 것이다. 이러한 결정에 관여하는 인자는 치료될 질환, 대상의 특성 및 특정 항미생물 제제를 포함한다.

##### B. 제제

[0053] 본 발명의 제제는 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물 외에, 임의로 하나 이상의 부형제를 포함한다. 약제에 통상적으로 사용되는 부형제는 등장화제(tonicity agent), 보존제, 퀄리에이트제, 완충제, 계면활성제 및 항산화제를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 다른 부형제로는 가용화제, 안정화제, 편안함-증강제(comfort-enhancing agent), 폴리머, 연화제, pH-조절제 및/또는 윤활제가 포함된다. 물, 물과 수흔화성 용매, 이를 테면 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-알칸올의 혼합물, 0.5 내지 5% 비-독성 수용성 폴리머를 포함하는 식물성 오일 또는 광유, 천연 산물, 이를 테면 알기네이트, 펙틴, 트랜거캔스, 카라야 겉, 잔탄 겉, 카라기닌, 아가 및 아카시아, 녹말 유도체, 이를 테면 스타치 아세테이트 및 하이드록시프로필 스타치 및 또한 다른 합성 산물, 이를 테면 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드, 바람직하게 교차-결합된 폴리아크릴산 및 이들 폴리머의 혼합물을 포함하는 임의의 다양한 부형제가 본 발명의 제제에 사용될 수 있다. 부형제의 농도는 전형적으로 N-할로겐화 아미노산 농도의 1 내지 100,000배이다. 바람직한 구체예에서, 부형제는 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물에 대한 이들의 불활성을 기초로 선택된다.

[0054] 적합한 장성-조절제로는 만니톨, 염화 나트륨, 글리세린, 소르비톨 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 적합한 완충제로는 인산염, 봉산염, 아세트산염 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 적합한 계면활성제로는 이온성 및 비이온성 계면활성제가 포함되나 이들에 한정되지 않으며, 비이온성 계면활성제, RLM 100, POE 20 세틸스테아릴 에테르, 이를 테면 Procol<sup>®</sup> CS20 및 폴록사머, 이를 테면 Pluronic<sup>®</sup> F68이 바람직하다. 적합한 항산화제로는 살파이트, 아스코르베이트, 부틸화 하이드록시아니솔 (BHA) 및 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT)이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0055] 특정 구체예에서, 제제는 포유동물 눈에 적용하기에 적합하다. 예를 들어, 안과적 투여를 위하여, 제제는 용액, 혼탁액, 젤, 또는 연고일 수 있다.

- [0056] 부비동 및 호흡기 감염 적용에 사용하기 위하여, 네뷸라이저 또는 해당 분야의 숙련자에게 잘 알려진 다른 장치를 사용하는 에어로졸 제제에 적합한 제제가 사용될 수 있다.
- [0057] 바람직한 면에서, 본 발명의 구체예는 눈에 국소 적용되도록 점안액 형태의 수용액으로 제제화될 것이다. 용어 "수성"은 전형적으로 부형제의 >50 중량%, 더욱 바람직하게는 >75 중량% 및 특히 >90 중량%이 물인 수성 제제를 말한다. 이를 점안액은 바람직하게 실현되어 제제의 정규 성분을 필요로 하지 않는 단회 투여 앰플로부터 전달될 수 있다. 선택적으로, 점안액은 바람직하게 그것이 전달됨에 따라 제제로부터 보존제를 추출하는 장치를 포함할 수 있는 다회-투여 병으로부터 전달될 수 있으며, 이 장치는 해당 분야에 공지이다.
- [0058] 다른 면에서, 본 발명의 성분은 농축 젤 또는 유사 비히클, 또는 눈꺼풀 아래에 위치하는 용해성 삽입물로서 눈으로 전달될 수 있다. 또 다른 면에서, 본 발명의 성분은 연고, 유중수 및 수중유 유제로서 눈에 전달될 수 있다.
- [0059] 국소 안과적 적용을 위하여, 증발 및/또는 질환에 의해 유발되는 눈물의 임의의 고장성을 없애기 위하여, 제제는 바람직하게 등장성이거나 약간 저장성이다. 이는 제제의 삼투압을 킬로그램 당 210 내지 320 밀리오스몰 ( $\text{mOsm/kg}$ )의 수준 또는 그 근처의 수준에 이르도록 등장화제를 필요로 할 수 있다. 용액의 pH는 3.0 내지 8.0의 안과적으로 허용되는 범위에 있을 수 있다. 본 발명의 제제의 오스몰 농도는 일반적으로 220 내지 320  $\text{mOsm/kg}$ 의 범위, 바람직하게는 235 내지 300  $\text{mOsm/kg}$ 의 범위이다. 안과용 제제는 일반적으로 멸균 수용액으로 제제화될 것이다.
- [0060] 본 명세서에 기술되는 제제는 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 이 보존제의 예에는 p-하이드록시벤조산 에스테르, 티오살리실산의 알킬-수은 염, 이를 테면 티오머살, 페닐머큐릭 니트레이트, 페닐머큐릭 아세테이트, 페닐머큐릭 보레이트, 소듐 퍼보레이트, 소듐 클로라이트, 파라벤, 이를 테면 메틸파라벤 또는 프로필파라벤, 알코올, 이를 테면 클로로부탄올, 벤질 알코올 또는 페닐 에탄올, 구아닌 유도체, 이를 테면 폴리헥사메틸렌 비구아니드, 소듐 퍼보레이트 또는 소르브산이 포함된다. 특정 구체예에서, 제제는 보존제가 필요하지 않고 자기-보존될 수 있다.
- [0061] 특정 구체예에서, N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물은 하나 이상의 눈물 대용물을 포함하는 제제 중에 존재한다. 다양한 눈물 대용물이 해당 분야에 알려져 있으며, 모노머릭 폴리올, 이를 테면 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜; 폴리머릭 폴리올, 이를 테면 폴리에틸렌 글리콜; 셀룰로오스 에스테르, 이를 테면 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 카복시 메틸셀룰로오스 소듐 및 하이드록시 프로필셀룰로오스; 텍스트란, 이를 테면 텍스트란 70; 비닐 폴리머, 이를 테면 폴리비닐 알코올; 및 카보머, 이를 테면 카보머 934P, 카보머 941, 카보머 940 및 카보머 974P를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 본 발명의 특정 제제는 컨택트 렌즈 및 다른 안과용 제품과 함께 사용될 수 있다.
- [0062] 일부 안과적 구체예에서, 본 명세서에 기술된 제제의 점도는 0.5 내지 100 cps, 바람직하게는 0.5 내지 50 cps 및 가장 바람직하게는 1 내지 20 cps이다. 이러한 상대적으로 낮은 점도는 산물을 편안하게 하며, 오염을 유발하지 않고, 제조, 전달 및 충전 과정 중에 처리가 용이하도록 한다.
- [0063] 본 명세서에 기술된 N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물은 항미생물 활성 외의 활성을 갖는 다양한 유형의 제제에 포함될 수 있다. 이 제제의 예로는 안과용 약제( 이를 테면 안구 윤활 제품 및 인공 누액), 수렴제, 국소 소독제(단독으로, 또는 예를 들어 베타딘 등과 같은 다른 항미생물제와 배합하여) 등이 포함된다.
- [0064] 다양한 미생물 감염을 효과적으로 치료하고 부작용을 최소화하기 위하여, 최소량의 활성 성분이 사용되도록 제제의 항미생물 활성은 최대화되어야 한다. 본 발명의 항미생물 제제의 활성은 항미생물제 자체의 결과이며; N-할로겐화 아미노산 이외의 제제 성분은 보통 거의 효과를 내지 않는다. 특정 제제 중에 N-할로겐화 아미노산의 양은 해당 분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다. 허용되는 안정성과 독성을 유지하면서 원하는 항미생물 활성을 얻는 데 필요한 농도는 본 명세서에서 "유효량"으로 언급된다.
- [0065] 미생물 감염과 관련된 조직 염증을 감소시키기 위하여 최소량의 활성 성분이 사용되도록 제제의 항염증 활성이 최대화되어야 한다. 특정 제제 중에 항염증 화합물의 양은 해당 분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다. 필요한 농도는 선택된 특정 항염증 화합물, 항염증 활성을 갖는 다른 성분의 존재 혹은 부재 및 제제 중에 함유된 항염증 제제의 작용에 따라 달라질 것이다. 허용되는 안정성과 독성을 유지하면서 원하는 항염증 활성을 얻는데 필요한 농도는 본 명세서에서 "유효량"으로 언급된다.
- [0066] 본 발명의 제제를 포함하는 성분의 농도가 변할 수 있음이 고려된다. 비제한적인 면에서, 퍼센트는 총 제제의

중량 또는 부피로 계산될 수 있다. 해당 분야의 숙련자는 농도가 주어진 제제 중에 성분의 첨가, 치환 및/또는 제거에 따라 변할 수 있음을 이해할 것이다.

[0067] 특정 구체예에서, 제제가 적용되거나 시행될 조직에 맞는 생리 pH를 갖는 국소 제제 (특히 상기 기술된 국소 안과용 제제)가 바람직하다.

[0068] 본 발명의 특정 제제는 2개 파트 시스템으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 사용자가 제제를 투여할 준비가 될 때까지 N-할로겐화 아미노산은 제제의 한 파트에 존재할 수 있으며, 제제의 하나 이상의 성분은 분리 용기 또는 동일한 용기의 다른 부분으로 분리된다. 투여 순간 또는 그 전에, 2개의 파트는 사용자에 의해 혼합될 수 있다. 2개 파트 시스템은 결합 시에 제제의 하나 이상의 성분이 안정성 문제를 가지는 경우 유용할 수 있다. 또한, 2개 파트 시스템은 특정 구체예에서, 코/부비동 분무 투여 시스템의 부분으로 이용될 수 있다.

### C. 투여 경로

[0069] 본 명세서에 기술된 방법에서, N-할로겐화 아미노산 및 항염증 화합물을 포함하는 제제의 약제학적 유효량을 대상에 투여하는 것은 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 방법에 의할 수 있다.

[0070] 예를 들어, 제제는 국부, 국소, 피부내, 병변내, 비내, 피하, 경구, 흡입에 의해, 주사에 의해, 표적 세포를 직접적으로 베이딩 (bathing)하는 국부화 관류에 의하여, 카테터를 통해 또는 세척을 통해 투여될 수 있다.

[0071] 특정 구체예에서, 제제는 안구 표면에 국소적으로 투여된다. 안과적 투여에 있어서, 국소, 결막하, 안구주위, 안구뒤, 서브테논 (subtenon), 안구내, 망막하, 공막부근 뒤 및 맥락막위 투여를 포함하는 눈에 대한 모든 국부 경로가 사용될 수 있는 것으로 고려된다.

[0072] 다양한 귀 투여 기술도 고려된다. 특정 구체예에서, 제제는 이도에 직접 전달될 수 있다 (예: 국소적 귀 접적 액 또는 연고; 귀 내 또는 귀 근처에 이식된 서방형 장치). 국부 투여에는 제제를 위한 귀 근육내, 고설내 및 달팽이관내 주사 투여 경로가 포함된다. 또한, 본 발명의 특정 제제가 귀내 삽입물 또는 이식 장치로 제제화될 수 있음이 고려된다. 예를 들어, 제제의 전달은 문헌 [Amer. J. Otolaryngol Head Neck Surg, Vol. 16: 158-163, 1995; Ear Nose Throat, Vol. 76:674-678, 1997; Otolaryngol Head Neck Surg, Vol. 120:649-655, 1999]에 기술된 바와 같이 고설에 대하여 내시경 보조(고막 절개를 위한 레이저-보조 내시경 포함) 주사로 실행될 수 있다. 국부 투여는 또한 소 이관 카테터의 수단에 의하여 귀인두관을 통한 주사 또는 주입 및 고막절개술 절개를 통하여 장착한 내재 카테터의 사용을 통하여 미세 (EMG 기록) 바늘을 사용하는 고막을 통한 주사에 의해 실행될 수 있다. 또한, 제제는 숙련된 임상의의 적절한 재량 및 주의와 함께, 중이/내이의 윈도우 막(window membrane) 또는 근처 구조에 대하여, 제제에 침지된 젤폼(gelform) 또는 유사 흡수제 및 점착 제품의 장착으로 내이에 투여될 수 있다.

[0073] 부비동 조직 감염, 코 감염, 상기도 감염, 폐/하기도 감염, 식도 감염 및 다양한 합병증의 치료를 위해 본 명세서에 기술된 제제의 투여는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 많은 방법을 통한 것일 수 있다. 하기도 감염을 위한 바람직한 투여는 네뷸라이저 또는 기타 유사 장치의 사용에 의한 에어로졸 형성을 통한 것일 것이다. 부비동 감염 치료용 제제는 접적액 형태 (종종, 귀 제제는 부비동 감염의 치료를 위하여 사용될 수 있음) 또는 에어로졸 형태로 투여될 수 있다. 식도 감염은 액체 또는 에어로졸 제제의 투여에 의해 치료될 수 있다.

[0074] 본 발명의 제제의 다른 투여 방법은 피부 패치를 통한 것, 폐내, 비내, 최적의 방식으로 제제화된 리포좀을 통한 것 및 서방형 데포 제제를 통한 것일 수 있다. 다양한 장치가 예를 들어, 특히 인간 대상의 내이를 치료 및/또는 진단하는 데 사용하도록 설계된 다기능성 장치를 제공하는 미국 특허 제5,476,446호에 예시된 바와 같거나, 카테터를 통하여 감염된 귀 구획에 제제를 전달하는 데 사용될 수 있다. 또한, 본 목적을 위한 다른 장치에 대해서는 미국 특허 제6,653,279호를 참고한다.

### [0075]

## 실시 예

### V. 실시예

[0076] 다음 실시예는 본 발명의 선택된 구체예를 추가로 설명하기 위하여 기술한 것이다. 이를 제제에(및 본 발명의 다른 구체예에), 중점제(viscosity agent), 이를 테면 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 소듐 카복시메틸셀룰로오스 (NaCMC), 하이드록시에틸셀룰로오스 (HEC), 잔탄 겸 등이 도입될 수 있다. 본 발명의 구체예에 따른 제제는 예를 들어, 고체, 액체, 반고체 등과 같은 다양한 물질 상태로 제조될 수 있다.

## [0079] 실시예 1

[0080]

성분	중량/부피%
소듐 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린	0.1%
네파페낙	0.1%
염화 나트륨	0.8%
염산	pH4까지 적당량
수산화 나트륨	pH4까지 적당량
정제수	100%까지 적당량

## [0081] 실시예 2

[0082]

성분	중량/부피%
소듐 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린	0.1%
디클로페낙	0.05%
염화 나트륨	0.8%
염산	pH5.5까지 적당량
수산화 나트륨	pH5.5까지 적당량
정제수	100%까지 적당량

## [0083] 실시예 3

N-할로겐화 아미노산 제제의 항미생물 활성을 표준 미생물 분석으로 평가하였다. 이 평가의 결과를 하기의 표 1 및 2에 요약하였다. 평가를 위하여, 박테리아 및 곰팡이 분리물을 신선한 세포의 공급원으로서 적절한 아가 배지에서 밤새 배양하였다. 이를 신선한 세포의 혼탁액을 대략  $1 \times 10^8$  cfu/mL로 염수 중에 준비하였다. 이를 혼탁액을 시험 제제(2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린 및 대조군 용액의 다양한 용액)에 직접 가하였다. 시험 제제 용액 중의 세포의 초기 농도는 대략  $1 \times 10^6$  cfu/mL이었다. 실온에서 60분 이하 동안 시험 제제에 대한 미생물의 노출을 수행하였다. 선택된 시간에, 분취량(aliquot)을 취해 4 °C에서 인산 완충 염수로 희석하였다. 일련의 희석과 Milliflex 카세트 상의 여과 후에 생존성을 결정하였다.

[0085]

표 1 - *S. aureus* (*S. aureus*)의 평가

산물	샘플링 시간(분)	콜로니 수	보정 계수	희석 배율	생존세포 /mL	생존율 (%)
	0	103	1.11	10000	1143300	100.00
대조군 (물)	5	91	1.23	10000	1119300	97.90
	15	108	1.23	10000	1328400	116.19
	60	102	1.23	10000	1254600	109.73
	0	128	1.11	10000	1420800	100.00
비하이 pH 4.0 w/소듐 아세테 이트	60	79	1.23	10000	971700	68.3910
	180	88	1.23	10000	1082400	76.1824
	1440	101	1.23	10000	1242300	87.4367
	0	128	1.11	10000	1420800	100.00
2,2-디페닐-N,N-디클로 로로타우린 0.001% pH 4.0 w/소듐 아세테 이트	5	21	1.11	1	23.31	0.001641
	15	1	1.11	1	1.11	0.000078
	60	0	1.11	1	0	0.000000
	0	98	1.11	10000	1087800	100.00
2,2-디페닐-N,N-디클로 로타우린 0.001% pH 4.0 w/아디프산	5	74	1.23	10	910.2	0.084
	15	210	1.11	1	233.1	0.021
	60	2	1.11	1	2.22	0.0002

[0086]

[0087]

상기 표 1에 나타낸 바와 같이, N-할로겐화 아미노산을 포함하는 모든 제제는 대조군 제제에 비하여 *S. aureus*에 대한 상당한 항미생물성을 가졌다.

[0088]

표 2- C. 알비칸스(*C. albicans*)의 평가

산물	샘플링 시간(분)	콜로니 수	보정 계수	회석 배율	생존세포 /ml	생존율 (%)
	0	44	1.11	10000	488400	100.00
대조군 (물)	5	59	1.11	10000	654900	134.09
	15	59	1.11	10000	654900	134.09
	60	51	1.11	10000	566100	115.91
	0	52	1.11	10000	577200	100.000
비히클 pH 4.0 w/소듐 아세테이트	5	58	1.11	10000	643800	111.538
	15	58	1.11	10000	643800	111.538
	60	59	1.11	10000	654900	113.462
	0	56	1.11	10000	621600	100.0000
2,2-디메틸-N,N-디클로로 타우린 0.001% pH 4.0 w/ 소듐 아세테이트	5	40	1.11	10000	444000	71.4286
	15	71	1.11	1000	78810	12.6786
	60	22	1.11	100	2442	0.3929

[0089]

[0090]

상기 표 2에 나타낸 바와 같이, N-할로겐화 아미노산을 포함하는 모든 제제는 대조군 제제에 비하여 *C. 알비칸스*에 대한 상당한 항미생물성을 가졌다.

[0091]

이상과 같이 본 발명 및 이의 구체예를 상세히 기술하였다. 그러나 본 발명의 범위는 본 상세한 설명에 기술된 임의의 공정, 제조, 물질의 조성물, 화합물, 수단, 방법 및/또는 단계의 특정 구체예에 한정되지 않는다. 본 발명의 목적 및/또는 본질적인 특성에서 벗어나지 않고, 다양한 변형, 치환 및 변이가 개시된 물질에 가해질 수 있다. 따라서, 해당 분야의 숙련자는 본 명세서에 기술된 구체예와 실질적으로 동일한 결과를 얻거나 실질적으로 동일한 기능을 수행하는 이후의 변형, 치환 및/또는 변이가 본 발명의 관련 구체예에 따라 사용될 수 있는 것임을 본 개시물로부터 용이하게 알 것이다. 따라서, 하기의 청구 범위는 이들의 범위 내에 본 명세서에 개시된 공정, 제조, 물질의 조성물, 화합물, 수단, 방법 및/또는 단계에 대한 변형, 치환 및 변이를 포함하도록 의도된다.