



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61L 31/04 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0131938

(43) 공개일자 2006년12월20일

(21) 출원번호 10-2006-7020196

(22) 출원일자 2006년09월28일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년09월28일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/009512

(87) 국제공개번호 WO 2005/097226

국제출원일자 2005년03월22일

국제공개일자 2005년10월20일

(30) 우선권주장 10/812,551 2004년03월29일 미국(US)

(71) 출원인 보오슈 앤드 롬 인코포레이티드
미합중국 뉴욕주 로체스터 원 보오슈 앤드 롬 플레이스

(72) 발명자 부콜라, 끌라우디오
이탈리아 (까파니아) 이-95020 아치까스텔로 비아 앙토넬로 다메시나
67
프로, 멜리나, 쥐.
이탈리아 까파니아 104 비아 데 카로
말페세, 아드리아나, 엘레. 아.
이탈리아 (까파니아) 이-95030 프레메스띠에리 에뜨네오 비아구글리엘
미노 70
자니, 다르멘다라, 엠.
미국 14450 뉴욕주 페어포트 차르돈네이 드라이브 44

(74) 대리인 주성민
김영

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 점탄성 조성물을 포함하는 신규한 유리-라디칼 제거제,사용 방법 및 패키지

(57) 요약

본 발명은 점탄성 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.01 %w/v 및 최대 약 20 %w/v의 점탄성 중합체를 가지는 수용액을 포함하는 점탄성 조성물에 관한 것이다. 통상적으로, 점탄성 조성물은 추가로 트리스[히드록시메틸]아미노메탄 및 폴리올(예를 들어 소르비톨)을 포함한다. 본 발명은 또한 신규한 점탄성 조성물의 사용 방법 및 패키지 장치를 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

점탄성 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.01 %w/v 및 최대 약 20 %w/v의 점탄성 중합체를 가지며 추가로 트리스[히드록시메틸]아미노메탄을 가지는 수용액을 포함하는 점탄성 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 트리스[히드록시메틸]아미노메탄의 농도가 점탄성 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 최대 약 50 mM 및 최소 약 0.1 mM인 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 폴리올을 추가로 포함하는 조성물.

청구항 4.

제3항에 있어서, 하나 이상의 폴리올이 5가 알콜, 6가 알콜 및 7가 알콜 및 이의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 폴리올이 6가 알콜인 조성물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 폴리올이 만니톨인 조성물.

청구항 7.

제5항에 있어서, 폴리올이 소르비톨인 조성물.

청구항 8.

제3항에 있어서, 폴리올의 농도가 점탄성 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.1 %w/v 및 최대 약 15 %w/v인 조성물.

청구항 9.

제1항에 있어서, 트리스[히드록시메틸]아미노메탄의 농도가 최소 약 0.5 mM 및 최대 약 30 mM인 조성물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 점탄성 조성물의 점도와 어떠한 폴리올 및 어떠한 트리스[히드록시메틸]아미노메탄도 갖지않는 필적하는 점탄성 조성물의 점도의 비율이 최소 약 1 및 최대 약 2.5인 조성물.

청구항 11.

제1항에 있어서, 켄칭의 백분율이 최소 약 45%인 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 점탄성 중합체가 히알루론산, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리아크릴산, 카르보폴, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 콘드로이틴 술페이트, 폴리카르보필, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 알지네이트, 펙틴, 잔탄 검, 텍스트란, 콜라겐 및 이의 유도체 및 이의 염 및 이의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 13.

제1항에 있어서, 점탄성 중합체가 다당류를 포함하는 조성물.

청구항 14.

제13항에 있어서, 다당류가 히알루론산, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 콘드로이틴 술페이트, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 에틸셀룰로스, 알지네이트, 펙틴, 텍스트란, 콜라겐, 프로테오글리칸, 폴리비닐피롤리돈, 케라틴 카라게난 및 이의 유도체 및 이의 염 및 이의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 15.

제1항에 있어서, 점탄성 중합체가 알지네이트를 포함하는 조성물.

청구항 16.

제15항에 있어서, 알지네이트의 농도가 점탄성 조성물의 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.05 %w/v 및 최대 약 9 %w/v인 조성물.

청구항 17.

제15항에 있어서, 알지네이트 조성물의 평균 분자량이 최소 약 50 kD 및 최대 약 5,000 kD인 조성물.

청구항 18.

제1항에 있어서, 점탄성 중합체가 히알루론산 및(또는) 이의 염 및 히드록시프로필메틸셀룰로스의 혼합물을 포함하는 조성물.

청구항 19.

제18항에 있어서, 히알루론산 및(또는) 이의 염의 농도가 점탄성 조성물의 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.1 %w/v 및 최대 약 6 %w/v인 조성물.

청구항 20.

제19항에 있어서, 히알루론산 및(또는) 이의 염 조성물의 평균 분자량이 최소 약 500 kD 및 최대 약 5000 kD인 조성물.

청구항 21.

제18항에 있어서, 히드록시프로필메틸셀룰로스의 농도가 점탄성 조성물의 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.05 %w/v 및 최대 약 5 %w/v인 조성물.

청구항 22.

제21항에 있어서, 히드록시프로필메틸셀룰로스 조성물의 평균 분자량이 최소 약 10 kD 및 최대 약 120 kD인 조성물.

청구항 23.

제1항에 있어서, 점탄성 중합체의 평균 분자량이 최소 약 20 kD 및 최대 약 5,000 kD인 조성물.

청구항 24.

제1항에 있어서, 점탄성 중합체의 농도가 점탄성 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 최소량 약 0.01 %w/v 및 최대량 약 20 %w/v인 조성물.

청구항 25.

제1항에 있어서, 점탄성 조성물의 삼투압이 최소 약 200 mOsmol/Kg 및 최대 약 400 mOsmol/Kg인 조성물.

청구항 26.

제1항에 있어서, 점탄성 조성물의 영점 전단 점도가 최소 약 6×10^4 cps 및 최대 약 4×10^6 cps인 조성물.

청구항 27.

제1항에 있어서, 점탄성 조성물의 고전단 점도가 최소 약 500 cps 및 최대 약 2000 cps인 조성물.

청구항 28.

제1항에 있어서, 점탄성 조성물의 pH가 최소 약 5 및 최대 약 8인 조성물.

청구항 29.

(a) 제1항의 점탄성 조성물을 공동 내로 주입하는 단계; 및

(b) 점탄성 조성물을 공동으로부터 제거하는 단계

를 포함하는, 인간 조직 중 공동의 공간을 일시적으로 유지하는 방법.

청구항 30.

제29항에 있어서, 공동이 눈의 전방 또는 수정체 낭인 방법.

청구항 31.

(a) 적어도 일부의 조직을 제1항의 점탄성 조성물로 코팅하는 단계;

(b) 단계 (a)의 코팅 후 조직 근처에서 수술 과정을 실행하는 단계; 및

(c) 단계 (b)의 실행 후 적어도 일부의 점탄성 조성물을 조직으로부터 제거하는 단계;

를 포함하는, 수술 과정 동안 조직을 외상으로부터 보호하는 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 단계 (a)의 코팅이 눈의 전방 중의 적어도 일부의 조직을 덮는 방법.

청구항 33.

제31항에 있어서, 단계 (a)의 코팅이 눈의 수정체 낭 중 적어도 일부의 조직을 덮는 방법.

청구항 34.

(a) 공막을 통과하여 눈의 전방 내로 통로를 제공하는 단계;

(b) 적어도 일부의 방수를 전방으로부터 제거하는 단계;

(c) 제1항의 점탄성 조성물을 전방 내로 삽입하는 단계;

(d) 눈의 수정체 낭 중의 수정체를 수정체유화시키는 단계;

(e) 실질적으로 모든 수정체를 수정체 낭으로부터 제거하는 단계;

(f) 점탄성 조성물을 수정체 낭 내로 주입하는 단계; 및

(g) 인공 수정체를 수정체 낭 내로 삽입하는 단계

를 포함하는, 자연 수정체를 눈으로부터 대체하는 방법.

청구항 35.

제34항에 있어서, 단계 (b)가 적어도 일부의 점탄성 조성물을 수정체 낭으로부터 제거하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 36.

제34항에 있어서, 단계 (b)가 적어도 일부의 점탄성 조성물을 전방으로부터 제거하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 37.

제36항에 있어서, 인공 수정체를 삽입하는 단계 (g) 후에 공막을 봉합하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 38.

제34항에 있어서, 삽입하는 단계가 인공 수정체를 점탄성 조성물로 코팅하는 단계 및 인공 수정체를 삽관을 통과하여 전달하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 39.

제38항에 있어서, 삽관이 수정체 낭 내로 삽입되도록 형상화된 최대 약 1 mm인 내부 지름을 갖는 끝을 가지는 방법.

청구항 40.

제38항에 있어서, 인공 수정체를 삽입하는 단계가 약 30 N의 최대 힘을 요구하는 방법.

청구항 41.

제1항의 점탄성 조성물을 포함하는 주사기를 포함하는, 점탄성 조성물에 대한 패키지.

청구항 42.

제41항에 있어서, 주사기는 유출구를 가지며, 패키지는 추가로 약 2 mm의 최대 내부 지름을 가지는 유출구와 밀폐가능하게 연결되도록 형상화된 삽관을 추가로 포함하는 패키지.

청구항 43.

제41항에 있어서, 점탄성 조성물이 삽관을 통과하기 위해서는 30 N의 최대 힘을 요구하는 패키지.

명세서

기술분야

본 발명은 점탄성 조성물, 사용 방법 및 점탄물 사용 수술(viscosurgical)의 분야에 사용되는 관련 장치에 관한 것이며 더욱 특히 백내장 제거 수술과 같은 안구 수술 분야에 사용되는 점탄성 조성물에 관한 것이다.

배경기술

과거 십년간, 눈 수술 기술의 진보는 눈 질병과 눈 기형의 수술적 치료를 대체 치료법으로 관심을 끌게 하였다. 백내장 제거는 더욱 보편적인 수술 과정 중의 하나이다. 백내장이란 눈의 수정체가 불투명한 것이며, 이는 일반적으로 노인들에게 발생한다. 통상적으로, 백내장 수술은 수정체 낭으로부터 백내장 수정체를 제거하고 백내장 수정체를 합성 인공 수정체로 대체하는 것을 수반한다. 현재, 이러한 과정은 공막을 통과하여 환자의 눈의 전방 내로 절개하는 것을 수반한다. 또다른 절개는 수정체 낭 안으로 일어난다. 백내장 수정체는 수정체유화법과 같은 과정을 통해 수정체 낭에서 파괴되고 흡인과 같은 과정을 통해 수정체 낭으로부터 제거된다. 그 후, 인공 수정체가 수정체 낭 안에 삽입되고 그곳에 배치된다.

총체적 과정은 수정체 낭 및 전방 주위의 조직에 외상을 입힐 가능성이 있다. 수술 과정 동안 환자의 눈 중 임의의 살아있는 조직에 대한 외상의 정도를 감소시키는 것이 바람직하다. 특히, 수정체 낭 중 수정체 내피 세포는 손상에 민감하다. 수정체 내피 세포에의 손상은 종종 영구적이다. 심각한 손상은 시력을 잃게 할 수 있고 수술 과정의 실패를 야기시킬 수 있다.

더욱이, 수정체유화법의 방법은 유리 라디칼 및(또는) 산화제를 발생시킨다. 유리 라디칼 및(또는) 산화제는 불안정하여 조직 중 생물학적 분자와 다소 무차별적으로 반응한다. 예를 들면, 수정체유화법에서 생성된 유리 라디칼 및(또는) 산화제는 단백질, 세포 벽 또는 심지어 세포의 DNA까지도 손상시킬 수 있다. 이러한 유리 라디칼 및(또는) 고 반응성 이온에 의해 야기되는 손상을 감소시키는 것이 바람직하다.

조직을 물리적 외상으로부터 보호하기 위해 점탄성 조성물을 수술 동안 눈의 전방 및 수정체 낭에 주입한다. 점탄성 조성물은 기구와 조직 사이에 물리적 장벽 또는 완충물을 제공한다. 또한, 점탄성 조성물은 수술 동안 전방 및 수정체 낭을 포함하여 공동의 모양을 유지시킨다. 점탄성 조성물은 유리 라디칼 제거제 및(또는) 항산화제인 제제를 포함하는 것으로 공지되어 왔다.

유리-라디칼 활성 및(또는) 항산화제를 조절하는 목적을 위한 점탄성 조성물의 성분의 선택은 몇몇 기준을 만족시킬 것을 요구한다. 성분은 점탄성 성질에 부정적인 영향을 줄 수 없거나, 조직을 자극할 수 없거나 또는 유해한 면역 반응을 야기시킬 수 없다. 성분은 바람직한 pH 및 삼투압의 상태 하에 유리-라디칼 제거제 및(또는) 항산화제로서 효과적이어야만 한다. 물론, 유리 라디칼 활성을 없애는 유리-라디칼 제거제의 유효성이 중요한 인자이다.

미국 특허 번호 제5,880,107호는 눈 수술시 사용하기 위한 점탄성 조성물을 개시한다. 점탄성 조성물은 적절한 점탄성을 제공하기 위해 제1 성분으로서 히알루론산을 포함한다. 조성물은 또한 시트르산 염, 통상적으로 트리-소듐 시트레이트, 안내 조직에 허용되는 항산화제 및 인산염 완충액을 포함한다. 항산화제는 글루코스, 술파이드, 슈퍼옥시드 디스무타제(SOD), 시스테인 및 이의 유도체를 포함하는 군으로부터 선택된다. 또한, 사용될 수 있는 다른 항산화제는 최소한 하나의 -SH 또는 -CHO 기, 펩티드 및 효소를 가지는 항산화제를 포함한다.

미국 특허 번호 제6,086,597호는 제거제로서 슈퍼옥시드디스무타제, 만니톨 및 글루타티온을 포함하는 화합물을 포함하는 소듐 히알루로네이트 점탄물 사용 수술시의 조성물을 개시한다

미국 특허 번호 제5,631,243호는 콜라겐-기재의 점탄물 사용 수술시의 조성물을 개시한다. 조성물은 중성 pH에 가까운 pH 값에서 높은 용해도를 가진다. 글리세롤, 소르비톨, 자일리톨, 트레이트, 만니톨, 등을 포함하는 비이온성 용질을 사용하여 삼투압을 증가시킨다.

트리스[히드록시메틸]-아미노메탄은 국소 안과용 제제에서 완충제 중의 성분으로서 알려져 있는 4차 암모늄 화합물이다. 미국 공개 공보 번호 제2003-0232089호 및 W003/072081를 참고하라.

점탄성 조성물의 유변학적 성질에 있어서는 상당한 개선이 이루어졌지만, 점탄성 조성물의 점탄성 성질에 부정적인 영향을 주지 않으면서 활성을 켄칭(quenching)하는 유리 라디칼 및(또는) 산화제를 감소시키는 조성물의 필요성이 여전히 존재한다. 본 발명은 이들의 필요성 및 다른 필요성을 만족시킨다.

<발명의 요약>

본 발명은 점탄성 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.01 %w/v 및 최대 약 20 %w/v의 점탄성 중합체를 가지는 수용액을 포함하는 점탄성 조성물에 관한 것이다. 통상적으로, 점탄성 조성물은 추가로 트리스[히드록시메틸]아미노메탄을 포함한다. 바람직하게는, 점탄성 조성물 및 점탄성 중합체가 점탄물 사용 수술시 순수하다.

일 실시태양에서, 점탄성 조성물은 추가로 5가 알콜, 6가 알콜 및 7가 알콜 및 이의 혼합물을 비제한적으로 포함하는 폴리를 포함한다. 일 실시태양에서, 폴리올은 만니톨 또는 소르비톨 또는 이의 혼합물이다.

일 실시태양에는, 인간 조직 중 공동의 공간을 유지하는 방법이 있다. 그 방법은 본원에 개시된 임의의 실시태양, 양상, 특징, 조합 또는 개념에 따른 점탄성 조성물을 공동 내로 주입하는 단계를 포함한다. 그 후, 점탄성 조성물을 공동으로부터 제거한다. 바람직하게는, 공동은 눈의 전방 또는 수정체 낭이다.

또다른 실시태양에는, 수술 과정 동안 조직을 외상으로부터 보호하는 방법이 있다. 그 방법은 본원에 개시된 임의의 실시태양, 양상, 특징, 조합 또는 개념에 따른 점탄성 조성물로 적어도 일부의 조직을 코팅하는 단계를 포함한다. 이 때 수술 과정은 조직 근처에서 수행된다. 수술 과정이 끝나게 되면, 적어도 일부의 점탄성 조성물이 조직으로부터 제거된다.

일 실시태양에는, 자연 수정체를 눈으로부터 대체시키는 방법이 있다. 그 방법은 공막을 통과하여 눈의 전방 내로의 통로를 제공하는 것을 포함한다. 적어도 일부의 방수가 전방으로부터 제거된다. 본 출원에 개시된 임의의 실시태양, 양상, 특징, 조합 또는 개념에 따른 점탄성 조성물이 전방 내로 주입된다. 눈의 수정체 낭 중의 수정체가 예를 들어, 수정체유화법에 의해 제거된다. 실질적으로 모든 수정체가 수정체 낭으로부터 제거된다. 점탄성 조성물을 수정체 낭 내로 주입시킨다. 인공 수정체를 수정체 낭 내로 삽입한다. 그 후, 적어도 일부의 점탄성 조성물을 수정체 낭 및(또는) 전방으로부터 - 통상적으로는 흡인에 의해 제거된다. 이어서 점탄성 조성물이, 적어도 부분적으로 전방으로부터 제거된 후에 공막을 봉합하여 닫는다.

또다른 실시태양에는, 본원에 개시된 임의의 실시태양, 양상, 특징, 조합 또는 개념에 따른 점탄성 조성물을 포함하는 주사기를 포함하는, 점탄성 조성물에 대한 패키지가 있다.

발명의 상세한 설명

도입

본 발명은 점탄성 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.01 %w/v 및 최대 약 20 %w/v의 점탄성 중합체를 가지는 수용액을 포함하는 점탄성 조성물에 관한 것이다. 통상적으로 점탄성 조성물은 추가로 트리스[히드록시메틸]아미노메탄을 포함한다. 본 발명은 또한 사용 방법 및 장치를 포함한다.

정의

점탄성 조성물 또는 이의 성분에 적합한 점탄물 사용 수술시 순수한 본 출원의 출원시에 효과적인 점탄물 사용 수술시의 점탄성에 관한 미국 식품 의약청의 표준을 충족시키거나 또는 그 표준을 초과하는 불순물을 충분히 제거한 수준의 순도로 정의된다.

다당류는 10 이상의 단당류 단위를 갖는 당류로 정의된다.

영점 전단 점도는 전단율을 0에 접근시켜 34℃의 원판 & 원추형 점도계 상에서 측정된 점도의 측정치로부터 영점 전단율에 대한 액체의 점도를 추정된 것으로 정의된다.

고전단 점도는 300 s⁻¹의 전단율로 34℃의 원판 & 원추형 점도계 상에서 측정된 액체의 점도로 정의된다.

유사소성 물질은 저전단 하에서는 상대적으로 고점도를 가지고 고전단 상태 하에서는 상대적으로 저점도를 가지는 물질로 정의된다.

수정체 및 수정체 단편과 관련하여, 어구 "실질적으로 모두 제거"는 그 이후의 인공 수정체의 효과적 삽입을 방해하지 않는 충분한 양을 제거하는 것으로 정의된다. 일 실시태양에 따르면, 수정체의 효과적인 제거는 최소 90 %w/v의 수정체, 95 % w/v의 수정체 또는 98 %w/v의 수정체를 요구한다.

삽관은 조직을 침투하여 통로를 통해 장치를 전달시키도록 형상화된 통로를 갖는 임의의 튜브형 부재로 정의된다.

본 출원의 목적을 위한 폴리올은 탄화수소의 각각의 탄소 원자에 결합된 히드록실 기를 가지는 탄화수소로 정의된다.

5가 알콜은 5개의 탄소 원자를 가지는 선형 폴리올로 정의된다.

6가 알콜은 6개의 탄소 원자를 가지는 선형 폴리올로 정의된다.

7가 알콜은 7개의 탄소 원자를 가지는 선형 폴리올로 정의된다.

실시예를 제외한 본 출원에서 기술되는 켄칭의 백분율은 2-데옥시-D-리보스 (2-DR) 산화 방법으로 평가되는 유리-라디칼 활성을 막는 백분율 양으로 정의된다. 이는 펜톤 반응, 방사선 또는 초음파에 의해 형성된 OH-라디칼을 검출하는 종래의 방법이다. 이는 2-DR과 OH-라디칼과의 반응에 기초를 두고 있다. 티오바르비투르산 (TBA)과 열활성화 반응 후 얻어진 분해 산물은 HPLC로 정량화되는 분홍색 색원체를 생성시킨다.

제제

본 발명의 일 실시태양에 따르면, 점탄성 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.01 %w/v 및 최대 약 20 %w/v의 점탄성 중합체를 가지는 수용액을 포함하는 점탄성 조성물이 있다. 통상적으로 점탄성 조성물은 추가로 트리스[히드록시메틸]아미노메탄을 포함한다.

일 실시태양에서, 점탄성 조성물은 점탄성 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 최대 약 50 mM 및 최소 약 0.1 mM인 트리스[히드록시메틸]아미노메탄의 농도를 가진다. 통상적으로, 트리스[히드록시메틸]아미노메탄의 농도는 점탄성 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 최대 약 30 mM 및 최소 약 0.5 mM이다. 바람직하게는, 본 발명의 일 양상에서 트리스[히드록시메틸]아미노메탄의 농도는 점탄성 조성물의 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.5 mM, 약 0.7 mM 또는 약 0.9 mM 및(또는) 최대 약 15 mM, 약 20 mM 또는 약 25 mM이다.

일 실시태양에서, 점탄성 조성물은 또한 폴리올을 포함한다. 점탄성 조성물 중 폴리올은 임의로, 5가 알콜, 6가 알콜 및 7가 알콜 및 이의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 폴리올은 6가 알콜이다. 더욱 바람직하게는, 폴리올은 자일레톨, 만니톨 및(또는) 소르비톨이다.

점탄성 조성물은 5가 알콜, 6가 알콜 및 7가 알콜 및 이의 혼합물을 비제한적으로 포함하는 폴리올을 점탄성 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.1 %w/v 및(또는) 최대 약 15 %w/v의 농도로 가진다. 통상적으로, 5가 알콜, 6가 알콜 및 7가 알콜 및 이의 혼합물을 비제한적으로 포함하는 폴리올의 농도는 점탄성 조성물의 총 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.3 %w/v, 약 0.5 %w/v 또는 약 1 %w/v 및(또는) 최대 약 10 %w/v, 약 6 %w/v 또는 약 4 %w/v이다. 임의로, 자일레톨, 만니톨 및 또는 소르비톨의 농도는 폴리올에 대해 상기 개시된 범위 중의 일 이상의 농도이다.

본 발명의 일 실시태양의 점탄성 조성물은 점탄성 조성물의 점도와 어떠한 폴리올 및 어떠한 트리스[히드록시메틸]아미노메탄도 갖지않는 필적하는 점탄성 조성물의 점도의 비율을 최소 약 1 및 최대 약 2.5로 갖는다. 필적하는 점탄성 조성물은 어떠한 폴리올 및 어떠한 트리스[히드록시메틸]아미노메탄도 갖지않는다는 점만 제외하고는 점탄성 조성물과 동일한 모든 화학적 성분을 동일한 농도로 가지는 점탄성 조성물로 정의된다. 통상적으로, 점탄성 조성물의 점도와 필적하는 점탄성 조성물의 점도의 비율은 최소 약 1, 약 1.1 및 약 1.2 및 최대 약 2.5, 약 2.2 및 약 2이다.

또다른 실시태양의 점탄성 조성물은 화학적 제거제를 효과적으로 켄칭시키는데, 이때 켄칭의 백분율은 최소 약 75%이다. 통상적으로 켄칭 백분율은 본원의 실시예 9에서 시험하는 방법에 따를 때 약 80 %, 약 85%, 약 87%, 약 90 % 또는 약 92 % 초과이다.

점탄성 조성물은 점탄물 사용 수술시의 장치로 공지되어 있으며 이러한 장치로 유용한 일 이상의 점탄성 중합체를 포함한다. 일 실시태양에서, 점탄성 중합체는 히알루론산, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리아크릴산, 카르보폴, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 콘드로이틴 술페이트, 폴리카르보필, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 에틸셀룰로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 알지네이트, 펙틴, 잔탄 검, 텍스트란, 콜라겐 및 이의 유도체 및 이의 염 및 이의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된다.

일 실시태양에서, 다당류를 포함하는 점탄성 중합체의 평균 분자량은 최소 약 20 kD 및 최대 약 5,000 kD이다. 일반적으로, 다당류를 포함하는 점탄성 중합체의 평균 분자량은 최소 약 30 kD, 약 50 kD, 약 70 kD, 약 400 kD, 약 500 kD, 약 750 kD 또는 약 1,000 kD이다. 통상적으로, 다당류를 포함하는 점탄성 중합체의 평균 분자량은 최대 약 50 kD, 약 80 kD, 약 100 kD, 약 200 kD, 약 400 kD, 약 500 kD, 약 1,000 kD 또는 약 3,000 kD이다.

통상적으로, 점탄성 조성물에는 두가지의 일반적 분류가 있다. 분산성 점탄성 조성물은 조직을 잘 분산시키거나 또는 잘 코팅하는 성질 및 조직에 잘 접착되는 성질을 가진다. 분산성 점탄성 조성물 ("접착성 점탄성 조성물"로도 또한 공지됨)은 통상적으로 저분자량을 가진다. 응집성 점탄성 조성물은 인간 조직 중 공동의 공간을 더욱 잘 유지하며 저전단 상태 또는 영점 전단 상태 하에서 공동으로부터 덜 누출되는 것 같다. 통상적으로, 응집성 점탄성 조성물은 고분자량을 가진다.

일 실시태양에서, 분산성 점탄성 조성물 중 점탄성 중합체의 평균 분자량은 최소 약 20 kD, 30 kD, 약 50 kD 또는 약 70 kD이다. 통상적으로, 분산성 점탄성 조성물 중 점탄성 중합체의 평균 분자량은 최대 약 50 kD, 약 80 kD, 약 100 kD, 약 200 kD, 약 400 kD 또는 약 500 kD이다.

또다른 실시태양에서, 응집성 점탄성 조성물 중 점탄성 중합체의 평균 분자량은 최소 약 400 kD, 약 500 kD, 약 750 kD 또는 약 1,000 kD이다. 통상적으로, 응집성 점탄성 조성물 중 점탄성 중합체의 평균 분자량은 최대 약 1,000 kD, 3,000 kD 또는 약 5,000 kD이다.

일 실시태양에서 점탄성 중합체의 농도는 점탄성 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 최소량 약 0.01 %w/v 및 최대량 약 20 %w/v이다. 통상적으로, 점탄성 중합체의 농도는 점탄성 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 최소 약 0.1 %w/v, 약 0.2 %w/v, 약 1.0 또는 약 2.0 %w/v 및 최대 약 0.3 %w/v, 약 0.5 %w/v, 약 1 %w/v, 약 2 %w/v, 약 3 %w/v, 약 5 %w/v 또는 약 15 %w/v이다.

또다른 실시태양에서, 점탄성 중합체는 히알루론산 및(또는) 이의 염 및 히드록시프로필메틸셀룰로스의 혼합물을 포함한다.

일 실시태양에서 히알루론산 및(또는) 이의 염의 농도는 점탄성 조성물의 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.1 %w/v 및 최대 약 6 %w/v이다. 통상적으로, 히알루론산 및(또는) 이의 염의 농도는 점탄성 조성물의 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.3 %w/v, 약 0.6 %w/v 또는 약 1 %w/v 및(또는) 최대 약 6 %w/v, 약 4 %w/v 또는 약 2 %w/v이다.

일 실시태양에서 히알루론산 및(또는) 이의 염의 평균 분자량은 최소 약 500 kD 및(또는) 최대 약 5000 kD이다. 통상적으로, 히알루론산 및(또는) 이의 염의 평균 분자량은 최소 약 500 kD, 약 700 kD 또는 약 1000 kD 및(또는) 최대 약 4000 kD, 약 3000 kD 또는 약 2000 kD이다.

일 실시태양에서 히드록시프로필메틸셀룰로스의 농도는 점탄성 조성물의 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.05 %w/v 및(또는) 최대 약 5 %w/v이다. 통상적으로, 히드록시프로필메틸셀룰로스의 농도는 점탄성 조성물의 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.2 %w/v, 약 0.4 %w/v 또는 약 0.8 %w/v 및(또는) 최대 약 5 %w/v, 약 3 %w/v 또는 약 1 %w/v이다.

일 실시태양에 따르면 히드록시프로필메틸셀룰로스의 평균 분자량은 최소 약 10 kD 및(또는) 최대 약 120 kD이다. 통상적으로 히드록시프로필메틸셀룰로스의 평균 분자량은 최소 약 10 kD, 약 12 kD 또는 약 20 kD 및(또는) 최대 약 120 kD, 약 90 kD 또는 약 86 kD이다.

일 실시태양에서, 점탄성 중합체는 다당류를 포함한다. 또다른 실시태양에서, 점탄성 중합체는 바람직하게는 히알루론산, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 콘드로이틴 술페이트, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 에틸셀룰로스, 알지네이트, 펙틴, 텍스트란, 콜라겐, 프로테오글리칸, 케라틴 카라게난 및 이의 유도체 및 이의 염 및 이의 조합을 포함하는 군으로부터 선택된 다당류이다.

일 실시태양에서 점탄성 중합체는 알지네이트를 포함한다. 통상적으로 알지네이트의 농도는 점탄성 조성물의 부피를 기준으로 하여 최소 약 0.05 %w/v 및(또는) 최대 약 9 %w/v이다. 임의로, 최소 알지네이트 농도는 점탄성 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 1 %w/v, 약 1.5 %w/v, 약 2 %w/v, 약 3 %w/v 또는 약 4 %w/v이다. 임의로, 최대 알지네이트 농도는 점탄성 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 10 %w/v, 약 8 %w/v, 약 6 %w/v, 약 4 %w/v, 약 3 %w/v 또는 약 2 %w/v이다. 바람직하게는, 알지네이트 농도는 최소 약 2 %w/v 및(또는) 최대 약 5.25 %w/v이다.

일 실시태양에서, 알지네이트의 평균 분자량은 최소 약 50 kD 및(또는) 최대 약 5,000 kD이다. 통상적으로, 알지네이트의 평균 분자량은 최소 약 100 kD, 약 200 kD, 약 500 kD 또는 약 1000 kD이다. 통상적으로, 알지네이트의 평균 분자량은 최대 약 2000 kD, 약 1000 kD, 약 750 kD 또는 약 500 kD이다.

점탄성 조성물은 삼투압, pH, 영점 전단 점도 및 고전단 점도를 비제한적으로 포함하는 일 이상의 성질을 가진다. 일 실시태양에서 점탄성 조성물의 삼투압은 최소 약 200 mOsmol/Kg 및 최대 약 400 mOsmol/Kg이다. 통상적으로, 점탄성 조성물의 삼투압은 최소 약 220 mOsmol/Kg, 약 260 mOsmol/Kg, 약 280 mOsmol/Kg, 약 300 mOsmol/Kg 또는 약 320 mOsmol/Kg 및 최대 약 400 mOsmol/Kg, 약 380 mOsmol/Kg, 약 360 mOsmol/Kg 또는 약 340 mOsmol/Kg이다.

점탄성 조성물의 영점 전단 점도는 최소 약 6×10^4 cps 및 최대 약 4×10^6 cps이다. 일반적으로, 점탄성 조성물의 영점 전단 점도는 최소 약 6×10^4 cps, 약 4×10^5 cps 또는 약 8×10^5 cps 및(또는) 최대 약 3.5×10^6 cps, 약 1.8×10^6 cps 또는 약 1.2×10^6 cps이다.

점탄성 조성물의 고전단 점도는 최소 약 500 cps 및(또는) 최대 약 2000 cps이다. 일반적으로, 점탄성 조성물의 고전단 점도는 최소 약 500 cps, 약 600 cps 또는 약 700 cps 및(또는) 최대 약 2000 cps, 약 1500 cps 또는 약 1000 cps이다.

일 실시태양의 점탄성 조성물의 pH는 최소 약 5 및 최대 약 8이다. 일 실시태양에서, 점탄성 조성물의 pH는 최소 약 5.5, 약 6 또는 약 6.5 및(또는) 최대 약 7.5, 약 7.2 또는 약 7이다.

일 실시태양의 점탄성 조성물은 하기 표 1에 기술된 제제를 가진다.

[표 1]

표 1	
점탄성 조성물의 성분 또는 성질	양
1.0×10^6 - 3×10^6 분자량 히알루론산 또는 이의 염 형태	0.5%w/v 내지 3%w/v
20,000-200,000 분자량 히드록시프로필메틸셀룰로스	0.1%w/v 내지 2%w/v
소르비톨	0.1%w/v 내지 20%w/v
트리스[히드록시메틸]아미노메탄	1mM 내지 100mM
오른쪽 pH로 완충됨	6.9 내지 7.5
오른쪽 값으로 조정된 삼투압	290-350 mOsm/Kg

바람직한 일 실시태양에서, 점탄성 조성물은 다음을 포함한다:

2.3 %w/v 히알루론산 (MW 1.98×10^6)

0.8 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스 (MW 86,000)

4.4 %w/v 소르비톨

20 mM 트리스[히드록시메틸]아미노메탄

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

또다른 바람직한 실시태양에서, 점탄성 조성물은 다음을 포함한다:

2 %w/v 히알루론산 (MW 1.98×10^6)

0.8 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스 (MW 86,000)

4.4 %w/v 소르비톨

20 mM 트리스[히드록시메틸] 아미노메탄

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

또다른 바람직한 실시태양에서, 점탄성 조성물은 다음을 포함한다:

2 %w/v 히알루론산 (MW 1.98×10^6)

1 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스 (MW 86,000)

4.4 %w/v 소르비톨

20 mM 트리스[히드록시메틸] 아미노메탄

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

또다른 바람직한 실시태양에서, 점탄성 조성물은 다음을 포함한다:

5.25 %w/v 알지네이트

4.4 %w/v 소르비톨

20 mM 트리스[히드록시메틸]아미노메탄

100 %w/v가 되도록 하는 정제수 적당량

또다른 바람직한 실시태양에서, 점탄성 조성물은 다음을 포함한다:

1.4 %w/v 히알루론산

0.6 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스

4.4 %w/v 소르비톨

20 mM 트리스[히드록시메틸]아미노메탄

pH 7.3

100 %w/v가 되도록 하는 정제수 적당량

사용 방법

전술한 실시태양의 조합 및 변형을 포함하는 전술한 실시태양, 개념 또는 양상 중 임의의 일 이상에 따르는 점탄성 조성물은 다음의 방법(들)에 따라 사용될 수 있다.

일 실시태양에는, 인간 조직 중 공동의 공간을 유지하는 방법이 있다. 그 방법은 본원에 개시된 임의의 실시태양, 양상, 특징, 조합 또는 개념에 따르는 점탄성 조성물을 공동 내로 주입하는 단계를 포함한다. 그 후, 점탄성 조성물을 공동으로부터 제거한다. 바람직하게는, 공동은 눈의 전방 또는 수정체 낭이다.

또다른 실시태양에서는, 수술 과정 동안 조직을 외상으로부터 보호하는 방법이 있다. 그 방법은 본원에 개시된 임의의 실시태양, 양상, 특징, 조합 또는 개념에 따르는 점탄성 조성물로 적어도 일부의 조직을 코팅하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, 덮히는 조직은 눈의 전방 및(또는) 수정체 낭 내에 있다. 이 때 수술 과정은 조직 근처에서 실행된다. 수술 과정이 끝나게 되면, 적어도 일부의 점탄성 조성물이 조직으로부터 제거된다.

일 실시태양에는, 자연 수정체를 눈으로부터 대체하는 방법이 있다. 환자의 눈으로부터 수정체를 제거하는 과정의 예에는 이들의 전체가 본원에 모두 참조문헌으로 인용되는 미국 특허 번호 제3,589,363호 (백내장 수술), 제3,693,613호 (수정체 유화법) 및 제5,718,676호 (미세 흐름 바늘을 이용한 과정)을 비제한적으로 포함한다. 과정은 일반적으로 공막 또는 각막을 통과하여 눈의 전방 내로의 통로를 제공하는 것을 포함한다. 그 과정은 공막 또는 각막 내로 작은 절개를 만드는 것을 수반한다. 별도로 또는 추가적으로, 삽관 또는 투관침이 공막 또는 각막을 통과하는 통로를 생성하는데 사용된다. 바람직하게는, 절개 또는 통로는 가능한 한 작다. 바람직하게는, 절개 또는 통로는 약 5 mm, 약 4 mm 또는 약 3 mm 보다 작다. 그 후 방수를 눈의 전방으로부터 회수하거나 다르게는 이로부터 제거한다.

실시태양, 양상, 개념, 조합 또는 특징 중 임의의 하나에 따른 점탄성 조성물을 전방 내로 삽입한다. 점탄성 조성물은 전방 중의 공간을 유지시킨다. 점탄성 조성물은 전방의 벽 중의 조직을 코팅시킨다.

일 실시태양에 따르면, 전달 장치를 포함하는 점탄성 조성물에 대한 패키지가 있다. 장치는 점탄성 조성물을 환자의 눈의 전방내로 전달한다. 장치는 본원에 개시된 임의의 실시태양, 양상, 조합, 개념 또는 특징에 따르는 점탄성 조성물을 포함하는 주사기를 포함한다.

주사기는 추가로 유출구 및, 임의로 유출구와 밀폐가능하게 연결되도록 형상화된 삽관을 포함한다. 삽관은 약 2 mm의 최대 내부 지름을 가진다. 통상적으로, 최대 내부 지름은 약 1.8 mm, 약 1.5 mm 또는 약 1 mm이다. 일반적으로, 최소 내부 지름은 약 0.8 mm, 약 0.6 mm 또는 약 0.4 mm이다.

일 실시태양에서, 점탄성 조성물은 길이 2.2 cm 및 내부 지름 0.5 mm를 가지는 스테인레스 강 삽관을 전달 속도 0.02 ml/sec로 통과하기 위해 30 N의 최대 힘을 요구한다. 바람직하게는, 점탄성 조성물은 길이 2.2 cm 및 내부 지름 0.5 mm를 가지는 스테인레스 강 삽관을 전달 속도 0.02 ml/sec로 통과하기 위해 약 27 N, 약 25 N, 약 20 N 또는 약 18 N의 최대 힘을 요구한다.

일단 점탄성 조성물이 전방 내로 삽입되면 각막 수정체는 제거된다. 수정체를 제거하는 기술은 수정체낭 절개술을 실행하고 수정체유화법으로 수정체를 더 작은 조각으로 분해시키는 기술 또는 다른 공지된 기술을 포함한다. 그 후, 조각들을 예를 들어 흡인을 통해 제거한다.

점탄성 조성물을 공간 유지 목적으로 수정체 낭 내로 삽입한다. 또한, 점탄성 조성물은 수정체 낭을 코팅하고 수술 과정의 추가적 단계에 있어 이를 보호한다.

일 실시태양에 따르면, 인공 수정체를 수정체 낭 내로 삽입한다. 통상적으로, 인공 수정체를 눈의 수정체 낭으로 삽입하는 방법이 있다. 그 방법은 인공 수정체를 수용하도록 형상화된 부하가능한 용기를 포함하는 수정체 삽입 장치, 부하가능한 용기로 연결되는 제1 말단 및 제2 말단을 가지는 점점 가늘어지는 도관을 포함하는 수정체 삽입 장치를 제공하는 것을 포함한다. 제2 말단은 각막 수정체의 통로를 통과하여 수정체 낭으로 침투하도록 형상화된다. 수정체 삽입 장치의 예는 이의 전체가 본원에 참조문헌으로 인용되는, 미국 특허 번호 제6,558,419호에 나타나있다. 수정체 삽입 장치는 추가로 활주 가능한 작동기를 가지도록 형상화된다. 일 실시태양의 활주 가능한 작동기는 인공 수정체가 도관을 통과하여 제2 말단을 지나게끔 작동하도록 형상화된다. 통상적으로, 점점 가늘어지는 도관의 제2 말단은 최대 약 5 mm인 내부 지름을 가진다. 바람직하게는 점점 가늘어지는 도관의 제2 말단은 최대 약 4 mm, 약 3.5 mm, 약 3 mm 또는 약 2.8 mm인 내부 지름을 가진다. 바람직하게는, 인공 수정체를 삽관을 통해 전달시키는데 약 30 N의 최대 힘이 요구된다. 더욱 바람직하게는, 인공 수정체를 삽관을 통과하여 전달시키는데 약 27 N, 약 25 N, 약 20 N 또는 약 18 N의 최대 힘이 요구된다.

배치 이전에, 본 발명의 실시태양, 양상, 개념, 조합 또는 특징 중 임의의 하나에 따르는 점탄성 조성물로 적어도 일부의 인공 수정체를 코팅시킨다. 인공 수정체는 코팅 전 또는 후에 부하가능한 용기 내로 부하된다. 도관은 통로를 통과하여 삽입된다. 작동기는 인공 수정체가 통로를 통과하여 수정체 낭 내로 이동하도록 한다. 인공 수정체가 배치된 후, 도관을 통로로부터 제거한다.

통상적으로, 적어도 일부의 점탄성 조성물을 수정체 낭 및(또는) 전방으로부터 제거한다. 이 때 생리 용액을 사용하여 전방을 채운다. 공막 및(또는) 각막을 봉합하여 통로를 닫는다.

실시예

실시예 1: 제제 1의 제조

다음 혼합물을 제조하여 제제 1로 표지하였다:

2.3 %w/v 히알루론산 (MW 1.98x10⁶)

0.8 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스 (MW 86,000)

4.4 %w/v 소르비톨

20 mM 트리스[히드록시메틸]아미노메탄 ("트리스")

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

실시예 2: 제제 2의 제조

다음 혼합물을 제조하여 제제 2로 표지하였다:

2 %w/v 히알루론산 (MW 1.98x10⁶)

0.8 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스 (MW 86,000)

4.4 %w/v 소르비톨

20 mM 트리스

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

실시예 3: 제제 3의 제조

다음 혼합물을 제조하여 제제 3으로 표지하였다:

2 %w/v 히알루론산 (MW 1.98×10^6)

1 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스 (MW 86,000)

4.4 %w/v 소르비톨

20 mM 트리스

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

실시예 4: 제제 4의 제조

다음 혼합물을 제조하여 제제 4로 표지하였다:

2.3 %w/v 히알루론산 (MW 1.98×10^6)

0.8 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스 (MW 86,000)

4.4 %w/v 소르비톨

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

실시예 5: 제제 5의 제조

다음 혼합물을 제조하여 제제 5로 표지하였다:

2.3 %w/v 히알루론산 (MW 1.98×10^6)

0.8 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스 (MW 86,000)

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

실시예 6: 제제 6의 제조

다음 혼합물을 제조하여 제제 6으로 표지하였다:

2.3 %w/v 히알루론산 (MW 1.98x10⁶)

0.8 %w/v 히드록시프로필메틸셀룰로스 (MW 86,000)

20 mM 트리스

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

실시예 7: 제제 7의 제조

다음 혼합물을 제조하여 제제 7로 표지하였다:

2.3 %w/v 히알루론산 (MW 1.98x10⁶)

4.4 %w/v 소르비톨

20 mM 트리스

100 ml가 되도록 하는 정제수 적당량

pH 7.3

335 mOsm/Kg

실시예 8: 제제 8의 제조

상업적 시료인 비스코트® (Viscoat®)를 제제 8로 표지하였다.

실시예 9: 제제 1-8의 유리 라디칼 측정치

점탄성 물질의 OH-제거 활성을 2-데옥시-D-리보스 (2-DR) 산화 방법으로 평가하였다. 이는 펜탄 반응, 방사선 또는 초음파에 의해 형성된 OH-라디칼을 검출하는 종래의 방법이다. 이는 2-DR과 OH-라디칼과의 반응에 기초를 두고 있는데, 이는 2-DR 분해 산물, 특히 말론디알데히드 (MDA)의 축적을 초래한다. 티오바르비투르산 (TBA)과 열활성화 반응 후 얻어진 분해 산물은 HPLC로 정량화되는 분홍색 색원체를 생성시킨다.

물 중 2-DR (40 mM), Fe²⁺/EDTA (10 mM), H₂O₂ (10mM)의 모액 (실온에서 30분간 N₂로 버블링함)을 실험 직전에 제조하여 얼음 상에 저장하였다. 제제 1 내지 8 및 물 (대조군으로 사용됨)의 분취액 (500 μ l)을 900 μ l 인산염 완충 용액 (0.1 M, pH 7.4)에 첨가하고 용액이 균질해질 때까지 볼텍스로 진탕하였다. 그 후 200 μ l의 2-DR, 200 μ l의 1 mM Fe²⁺/EDTA 및 200 μ l의 H₂O₂를 첨가하고 용액을 1분 동안 볼텍스로 진탕하였다. 시료 용액을 37°C에서 1시간 동안 인

큐베이전시킨 후 1 ml TBA (0.1 M 인산염 완충액 pH 7.4 중 2%) 및 1 ml TCA (0.1 M 인산염 완충액 pH 7.4 중 2%)를 첨가하였다. 시료를 다시 30분 동안 100℃에서 인큐베이전시키고 얼음에서 냉각시켰다. 제제 1 내지 8로부터 유도된 100 μ l의 시료를 이동상으로 1 ml 부피로 희석시켜 HPLC 상에 주입하였다.

처리된 제제 1 내지 8을 C18 컬럼 상에서 크로마토그래피를 하여 532 nm에서 UV-VIS 검출기를 사용하여 분홍색 색원체 생성물 (TBA-MDA 복합체)를 검출하였다. 제제 1 내지 8의 크로마토그램을 비교 표준물의 크로마토그램과 비교하였다. 제제 1 내지 8 중 TBA-MDA 복합체의 생성 백분율을 표준 용액 (대조군)과 비교하고, 계산하여 하기 표 2에 나타내었다. TBA-MDA 복합체가 생성되지 않은 것은 유리 라디칼 활성의 100 퍼센트 켄칭에 대응하였다. 비교 표준물 (대조군) 중 TBA-MDA 복합체의 양은 유리 라디칼 활성의 어떠한 켄칭도 나타나지 않았으므로 0 퍼센트로 나타내었다. 트리스[히드록시메틸]아미노메탄 및(또는) 소르비톨을 포함하는 각각의 제제는 이들 중 어떠한 것도 없는 시료 보다 더 큰 유리 라디칼 켄칭을 가졌다. 트리스[히드록시메틸]아미노메탄 및 소르비톨은 개별적으로 유리-라디칼 켄칭 성질을 가졌다. 트리스[히드록시메틸]아미노메탄 및 소르비톨의 조합물은 가장 뛰어난 유리-라디칼 켄칭 성질을 가졌다.

[표 2]

표 2 : 유리-라디칼 활성의 켄칭 백분율					
제제	%w/v HA (mw 1.98×10^6)	%w/v HPMC (mw 8.6×10^4)	%w/v 소르비톨	트리스 (mM)	켄칭 %
1	2.3	0.8	4.4	20	92
2	2	0.8	4.4	20	82
3	2	1.0	4.4	20	80
4	2.3	0.8	4.4	-	90
5	2.3	0.8	-	-	80
6	2.3	0.8	-	20	87.6
7	2.3	-	4.4	20	94
8	-	-	-	-	79
대조군	-	-	-	-	0

바람직한 실시태양을 나타내었고 상세하게 기술하였음에도, 실시예를 포함하는 명세서는 본 발명의 범위를 제한하려는 어떠한 의도도 없으며 다양한 변형, 추가, 치환 등이 본 발명의 취지에 벗어나지 않는다면 가능하고 이에 따라 이들이 다음의 청구항에서 정의되는 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로 간주된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.