(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년01월23일
(11) 등록번호 10-2759903
(24) 등록일자 2025년01월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/06 (2006.01) *A61K 31/245* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 23/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/06 (2013.01)
A61K 31/245 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7004474
(22) 출원일자(국제) 2018년09월14일
심사청구일자 2021년07월14일
(85) 번역문제출일자 2020년02월14일
(65) 공개번호 10-2020-0053476
(43) 공개일자 2020년05월18일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/057073
(87) 국제공개번호 WO 2019/053657
국제공개일자 2019년03월21일
(30) 우선권주장
62/559,220 2017년09월15일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1019920003969 A*
KR1020050085736 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
신테티카 에스에이
스위스 멘드리지오 씨에이치-6850 비아 페나트 5
(72) 발명자
미티디에리 아우구스토
스위스 체하-6850 멘드리시오 비아 페나테 5
도나티 엘리사베타
스위스 체하-6850 멘드리시오 비아 페나테 5
비안치 클라라
스위스 체하-6850 멘드리시오 비아 페나테 5
(74) 대리인
특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 25 항 심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **클로로프로카인의 국소 제형 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

안전성 및 효능에 대한 효과가 있고 화학적으로 안정하며 생리학적 균형을 이루는, 겔 및 연고를 포함한 클로로프로카인의 국소 투여 형태 및 제형, 및 이의 제조 및 사용 방법이 제공된다. 이러한 투여 형태 및 제형은 이의 내약성 및 약동학에 기초하여 안과적 처치 동안 또는 안구 찰과상 또는 외상에 대해 특히 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)
A61P 23/02 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 국소 제형으로서,

a) 국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 치료적 유효량의 클로로프로카인 HCl;

b) 하나 이상의 증점제;

c) 제형에 2.8 내지 3.6의 pH를 부여하는 양의 염산; 및

d) 물;을 포함하며,

상기 제형이 2.8 내지 3.6의 pH를 갖고,

상기 염산이 상기 제형 내의 유일한 pH 조절제이며,

상기 제형이 안과용 겔 제형인,

제형.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상당한 자극 또는 독성의 유발없이 국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 것인 제형.

청구항 5

제1항에 있어서, 안구 수술 동안 또는 각막 찰과상 또는 외상에 대해 각막 표면 상에 국소 마취 또는 진통을 유도하기 위한 것인 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 백내장 수술, 황반병 치료, 통상적인 녹내장 수술, 유리체 절제술, 당뇨병성 신장병 수술 및 레이저 수술 동안 각막 표면에 국소 마취 또는 진통을 유도하기 위한 것인 제형.

청구항 7

제1항에 있어서, 2 내지 4 중량%의 클로로프로카인 HCl을 포함하는 제형.

청구항 8

제1항에 있어서, 3 중량%의 클로로프로카인 HCl을 포함하는 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 증점제가 셀룰로오스 유도체, 천연 검 및 무기 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 증점제가 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 잔탄검, 구아검, 펙틴, 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 실리카 및 이들의 조합물로 이루어진 군에서 선택되는 제형.

청구항 11

제1항에 있어서, 0.5 내지 1.5 중량%의 하이드록시에틸 셀룰로오스를 포함하는 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, 0.6 중량% 내지 1.4 중량%의 하이드록시에틸 셀룰로오스를 포함하는 제형.

청구항 13

제1항에 있어서, 3.0 내지 3.6의 pH를 갖는 제형.

청구항 14

제1항에 있어서, 제형에 300 내지 1500 mPas의 점도를 부여하는 양의 하이드록시에틸 셀룰로오스를 포함하는 제형.

청구항 15

제1항에 있어서,

a) 3 중량%의 클로로프로카인 HCl;

b) 0.6% 내지 1.4%의 하이드록시에틸 셀룰로오스;

c) 제형에 2.8 내지 3.6의 pH를 부여하는 양의 염산; 및

d) 잔부의 정제수;를 포함하는 제형.

청구항 16

제1항에 있어서,

a) 3 중량%의 클로로프로카인 HCl;

b) 제형에 600-1400 mPas의 점도를 부여하는 양의 하이드록시에틸 셀룰로오스;

c) 제형에 2.8 내지 3.6의 pH를 부여하는 양의 염산; 및

d) 잔부의 정제수;를 포함하는 제형.

청구항 17

제1항에 있어서, 멸균된 제형.

청구항 18

제1항에 있어서, 물이 질소 버블링에 의해 탈기된 물인 제형.

청구항 19

제1항에 있어서, 유럽 약전 2016판의 섹션 2.2.10에 따라 100 rpm에서 BrookField DV II + Pro 스핀들 3에 의해 측정된 점도가 300 내지 1500 mPas인 제형.

청구항 20

삭제

청구항 21

제1항에 있어서, 0.5 내지 2 그램의 겔을 포함하는 단회 용량 패키지 형태인 제형.

청구항 22

제1항에 있어서, 투명 또는 반투명성인 제형.

청구항 23

제1항에 있어서, 공기 또는 질소로부터의 압력하에 40 ℃ 내지 70 ℃에서 기공 폭 0.22 내지 0.45 미크론의 카트리지를 통과할 수 있는 제형.

청구항 24

제1항, 제4항 내지 제19항 및 제21항 내지 제23항 중 어느 한 항의 제형을 제조하는 방법으로서,

상기 클로로프로카인 HCl, 상기 하나 이상의 증점제, 유일한 pH 조절제로서 제형에 2.8 내지 3.6의 pH를 부여하는 양의 상기 염산, 및 상기 물을 혼합하여 제형을 제조하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서,

a) 상기 하나 이상의 증점제, 상기 pH 조절제 및 물을 혼합하여 위약 매트릭스를 제조하는 단계,

b) 위약 매트릭스를 가열 멸균하는 단계,

c) 클로로프로카인 HCl을 물과 혼합하여 약물 용액을 제조하는 단계;

d) 상기 약물 용액을 기공 폭 0.22 내지 0.45 미크론의 필터를 통해 여과함으로써 상기 약물 용액을 멸균하는 단계; 및

e) 위약 매트릭스와 약물 용액을 혼합하여 상기 제형을 제조하는 단계;를 포함하는 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 3 중량%의 클로로프로카인 HCl, 0.25 내지 2.0%의 하이드록시에틸 셀룰로오스, 제형에 2.8 내지 3.6의 pH를 부여하는 양의 염산, 및 잔부의 정제수를 혼합하여 제형을 제조하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 제형을 공기의 존재하에 용기에 충전하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 용기가 0.5 내지 2 그램의 겔 제형을 포함하는 단회 용량 용기인 방법.

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 치료적으로 효과적이고 화학적으로 안정하며 특히 간단한 안과적 의료 처치에 유용한, 국소 마취 및 진통을 유도하기 위한 클로로프로카인의 국소 투여 형태 및 제형에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 국소 마취제는 일광 화상, 경미한 화상, 벌레 물림 및 쏘임, 덩굴 옻나무, 덩굴 떡갈나무, 유독 옻나무, 및 가벼운 베임 및 찰과상을 비롯한 다양한 상태의 경감용으로 처방전없이 시판된다. 국소 마취제는 또한 간단한 외과적 처치 동안 사용된다. 치과 의사는 국소 마취제를 주입하기 전에 구강 조직을 마비시키기 위해 이들을 사용하고; 안과 의사는 간단한 수술과 의료 처치를 수행할 때 눈 표면을 마비시키기 위해 국소 마취제를 사용하며; 이비인후과 전문의는 이도에서 수술 시행시 국소 마취제를 사용한다. 미국 및 유럽에서 국소 마취제로 승인된 분자로는 특히 리도카인, 벤조카인, 프릴로카인 및 옥시부프로카인이 포함된다.

[0003] 클로로프로카인 HCl은 유럽 및 미국에서 주사용 투여 형태로 입수할 수 있는 단기 작용성 척추 마취제이다. 그것은 유럽에서 최대 40분의 외과적 시술을, 미국에서는 척수강 내 사용과 침윤 및 말초 신경 차단에 의한 국소 마취 생성용으로 승인되었다. 척수 내 주사용 제형은 Sintetica S.A.에 의한 미국 특허 제8,969,412호에 보고되어 있다. 이 제형은 클로로프로카인 HCl, 염화나트륨 및 pH를 3 내지 4로 부여하기에 충분한 염산을 포함한다. 상기 특허에서는 클로로프로카인 투여 형태를 제조하는 경우에는 클로로프로카인의 분해를 방지하기 위해 질소로 퍼지된 무산소 환경에서 작업하는 것이 중요하다고 또한 보고하였다. 클로로프로카인의 다른 주사용 제형이 Nesacaine®로 FDA 승인 처방 정보에 보고되었다. 이들 제형은 클로로프로카인 HCl (1-3%), 염화나트륨 및 임의로 이나트륨 EDTA 탈수화물 및 메틸파라벤을 함유한다. 분자는 국소 제형으로 승인된 적이 없으며, 아마도 고친수성이고 피부를 통과하지 못하기 때문으로 생각된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 이러한 기존의 처치에도 불구하고, 국소 마취제, 특히 안과 처치에 사용하기에 적합하고 투명한 멸균 제형에 대한 요구가 남아 있다. 이 제형은 다음을 특징으로 해야 한다:

[0005] · 환자마다의 유의한 변동성 없이 일관된 마취 효과;

[0006] · 예측 가능한 마취 효과 기간; 및

[0007] · 특히 간단한 의과적 처치에 사용하기 위한 짧은 작용 기간.

[0008] 클로로프로카인 HCl은 국소 투여 형태로 제조된 적이 없으며, 특히 분자의 안정성 및 제조 문제를 극복할 수 있다면 매력적일 수 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 발명의 요약

[0010] 광범위한 연구 및 실험 후, 본 발명자들은 안정할 뿐만 아니라 투명하고 특히 간단한 안과 수술 및 처치에 사용하기에 적합한 잘 정의된 마취 프로파일을 갖는 클로로프로카인의 국소 제형 및 투여 형태를 개발하였다. 따라서, 제1 주요 구체예에서, 본 발명은 (a) 국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 치료적 유효량의 클로로프로카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; (b) 하나 이상의 증점제; 및 (c) 물을 포함하는, 국소 진통 또는 마취를

유도하기 위한 국소 제형을 제공한다.

[0011] 특히 적합한 증점제는 하이드록시에틸 셀룰로오스이며, 이는 클로로프로카인에 안정화 영향을 발휘하는 것으로 밝혀졌다. 클로로프로카인은 보통 클로로프로카인의 분해를 방지하기 위해 질소와 같은 불활성 가스로 퍼지된 무산소 환경에서 취급되어야 하지만, 본 발명자들은 하이드록시에틸 셀룰로오스로로 제형화된 클로로프로카인은 불활성 가스로 퍼지할 필요가 없다는 것을 발견했다.

[0012] 다른 구체예는 제형의 일관된 마취 효과 및 작용 지속 기간과 이에 의해 가능한 의학적 용도로부터 부분적으로 구상된다. 따라서, 또 다른 구체예에서, 본 발명은 본 발명의 제형을 이를 필요로 하는 포유동물에게 국소 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물 대상에서 국소 진통 또는 마취를 유도하는 방법을 제공한다.

[0013] 본 발명의 추가의 이점이 다음의 설명에서 부분적으로 설명되며, 일부는 설명으로부터 명백하거나 본 발명의 실시로 습득할 수 있을 것이다. 본 발명의 이점들은 청구범위에서 특히 언급한 요소 및 조합에 의해 실현되고 달성될 것이다. 전술한 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 단지 예시적이고 설명을 위한 것일 뿐 청구된 본 발명을 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 상세한 설명

[0015] *용어 정의 및 사용*

[0016] 본 출원 전반에 걸쳐 다양한 문헌들이 참조된다. 이들 문헌의 개시는 그 전체가 본 발명이 관련된 기술의 상태를 보다 완전하게 설명하기 위해 본 출원에 참고로 포함된다. 개시된 참고문헌은 또한 참고문헌에 들어 있는 문장에서 논의되는 이들에 포함된 자료에 대해 개별적으로 그리고 구체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0017] 명세서 및 청구범위에 사용된 단수 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수 참조를 포함한다. 예를 들어, 용어 "약학적 부형제"는 본 발명에 개시된 제형 및 방법에 사용하기 위한 하나 이상의 약학적 부형제를 지칭한다.

[0018] 본원에서 사용될 때, 용어 "약"은 제조 변형 및 시간에 따른 제품 분해로 인한 제품 강도의 차이와 같이 제약 산업에서 허용되고 약학 제품에 내재된 변동성을 보상할 것이다. 일 구체예에서, 상기 용어는 제약의 실시에서, 평가되는 제품이 인용된 강도와 약학적으로 동등하거나 생물학적으로 동등한 것으로 간주될 수 있는 임의의 변형을 허용한다. 다른 구체예에서, 상기 용어는 제형의 언급된 강도 또는 농도의 5% 내에서의 임의의 변동을 허용한다.

[0019] 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "치료하는" 및 "치료"라는 용어는 질환, 병리학적 상태, 상해 또는 장애 (통칭하여 "장애")를 치유, 개선, 안정화 또는 예방할 목적의 환자의 의학적 관리를 지칭한다. 이 용어는 능동적 치료, 즉 특히 장애의 개선을 향한 치료를 포함하고, 원인 치료, 즉 관련 장애의 원인을 제거하려는 치료도 또한 포함한다. 또한, 이 용어는 완화 치료, 즉 장애의 치유보다는 증상의 완화를 위해 설계된 치료; 예방 치료, 즉 장애의 발생을 최소화하거나 부분적으로 또는 완전히 억제하기 위한 치료; 및 보조 치료, 즉 장애의 개선을 향한 다른 특정 치료를 보충하기 위해 사용되는 치료를 포함한다.

[0020] 본원에 사용된 "치료 유효량"이란 원하는 생물학적 반응을 이끌어 내기에 충분한 양을 지칭한다. 치료 유효량 또는 용량은 환자의 연령, 성별 및 체중, 및 환자의 현재 의학적 상태에 따라 달라질 것이다. 당업자는 본 개시 외에 이들 및 다른 인자에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다.

[0021] "약학적으로 허용되는"이란 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로도 다르게도 바람직하지 않은 것이 아닌 약학적 조성물을 제조하는데 유용한 것을 의미하고 인간 약제 사용뿐 아니라 수의학적 사용을 위해 허용되는 것을 포함한다. "약학적으로 허용되는 염"은 상기 정의된 바와 같이 약학적으로 허용되고 원하는 약리학적 활성을 갖는 염을 의미한다.

[0022] 활성 성분의 중량이 활성 성분의 유리 염기 또는 염을 언급하지 않고 주어지는 경우, 중량은 유리 염기의 중량 또는 전체 염의 중량을 의미할 수 있음을 이해할 것이다. 마찬가지로, 분자가 수화물로서 존재할 수 있고 분자의 중량이 주어지면, 그 중량은 수화물의 중량 또는 수화 물이 없는 분자의 중량을 의미할 수 있음을 이해할 것이다.

[0023] 본원에서 범위가 범위의 택일적인 상한 및 하한을 지정하여 표현되는 경우, 종점은 수학적으로 실현가능한 임의의 방식으로 조합될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 예를 들어, 50 또는 80 내지 100 또는 70의 범위는 대안

적으로 50 내지 100, 50 내지 70, 및 80 내지 100의 일련의 범위로 표현될 수 있다. 일련의 상한 경계 및 하한 경계는 상을 사용하여 관련되고/되거나 상한 경계는 하한 경계에 의해 제한되지 않거나 하한과 조합될 수 있고, 그 반대도 가능하다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 예를 들어, 40% 초과 및/또는 80% 미만의 범위는 40% 초과, 80% 미만, 및 40% 초과이지만 80% 미만인 범위를 포함한다.

[0024] 백분율, 농도 또는 다른 측정 단위가 본원에 제공되는 경우, 달리 언급되지 않는 한 측정 단위는 중량 퍼센트로 이해하여야 할 것이다.

[0025] *주요 구체예의 논의*

[0026] 본 발명은 추가의 주요 구체예를 생성하기 위해 물리적으로 그리고 수학적으로 가능한 임의의 방식으로 조합될 수 있는 다수의 주요 구체예에 기초하여 한정될 수 있다.

[0027] 제1 주요 구체예에서, 본 발명은 (a) 국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 치료적 유효량의 클로로프로카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; (b) 하나 이상의 증점제, 바람직하게는 하이드록시에틸 셀룰로오스; 및 (c) 물을 포함하는, 국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 국소 제형을 제공한다.

[0028] 제2 주요 구체예에서, 본 발명은 (a) 국소 국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 치료적 유효량의 클로로프로카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; (b) 하나 이상의 증점제, 바람직하게는 하이드록시에틸 셀룰로오스; 및 (c) 물을 포함하는, 국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 국소 겔을 제공한다.

[0029] 제3 주요 구체예에서, 본 발명은 (a) 국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 치료적 유효량의 클로로프로카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; (b) 하나 이상의 증점제, 바람직하게는 하이드록시에틸 셀룰로오스; 및 (c) 물을 포함하는, 국소 진통 또는 마취를 유도하기 위한 안과용 국소 겔을 제공한다.

[0030] 제4 주요 구체예에서, 본 발명은 클로로프로카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 하나 이상의 증점제, pH 조절제 및 물을 혼합하여 제형을 제조하는 것을 포함하는, 본 발명의 제형의 제조 방법을 제공한다.

[0031] 제5 주요 구체예에서, 본 발명은 국소 진통 또는 마취를 필요로 하는 포유동물에게 본 발명의 제형을 국소적으로 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물 대상에서 국소 진통 또는 마취를 유도하는 방법을 제공한다.

[0032] *제형의 하위 구체예에 대한 논의*

[0033] 본 발명은 임의의 주요 구체예를 변형시킬 수 있는 다양한 하위 구체예를 참조하여 더 잘 이해될 수 있다. 이들 하위 구체예는 수학적으로 그리고 물리적으로 가능한 임의의 방식으로 조합되어 임의의 주요 구체예를 변경시킬 수 있는 추가 하위 구체예를 생성할 수 있다.

[0034] 본 발명의 제형에 적합한 투여 형태는 겔, 로션, 연고, 페이스트 및 크림을 포함한다. 제형 중 클로로프로카인의 중량 농도는 전형적으로 1% 내지 5%, 또는 2% 내지 4%의 범위일 것이지만, 대부분은 대략 3%일 것이다. 클로로프로카인은 전형적으로 염으로 존재할 것이고, 이 농도는 전형적으로 전체 염의 중량을 기준으로 할 것이지만, 이들 백분율은 또한 유리 염기의 중량을 기준으로 사용될 수도 있다. 본 발명의 제형에 대한 특히 바람직한 염은 하이드로클로라이드 염이다.

[0035] 증점제가 또한 의약적 적용, 특히 안과적 적용에서 제형의 안정성 및 그의 유용성을 보장하기 위한 제형의 중요한 성분이다. 증점제는 바람직하게는 투명한 제형을 제공하지만, 적절한 점도 및 취급 특성을 갖는 생성물을 제공하도록 용이하게 가공된다. 적합한 증점제는 예를 들어 셀룰로오스 유도체, 천연 검 및 무기 화합물을 포함한다. 보다 특정한 예는 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 잔탄검, 구아검, 펙틴, 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 실리카 및 이들의 조합을 포함한다.

[0036] 하이드록시에틸 셀룰로오스는 0.1% 내지 2.5% 범위의 중량 농도에서 본 발명의 제형에 특히 유용한 것으로 입증되었다. 하이드록시에틸 셀룰로오스의 바람직한 중량 농도는 하이드록시에틸 셀룰로오스 0.25 중량% 내지 2.0 중량%, 또는 0.75 중량% 내지 1.75 중량%의 범위이며, 1.0 중량% 또는 1.5 중량%가 가장 바람직하다.

[0037] 제형은 또한 pH 조절제의 첨가로부터 클로로프로카인의 가수분해를 방지하기 위한 혜택을 입는다. 제형의 pH는 바람직하게는 pH 조절제에 의해 1 내지 6, 2 내지 5, 또는 3 내지 4의 pH로 감소될 것이다. 제형에 사용하기에 적합한 pH 조절제는 염산, 락트산, 시트르산 및 타르타르산을 포함하며, 염산이 가장 바람직하다. 농도 면에서, 0.05% 내지 0.35% 또는 0.10% 내지 0.25% 1N 염산과 동등한 염산이 전형적으로 제형에 첨가되고, 바람직하게는 0.13% 내지 0.17% 1N 염산이 첨가된다.

[0038] 제형은 수성 제형이다. 제형에 사용되는 물은 바람직하게는 질소 버블링 또는 다른 적합한 기술을 통해 정제 및 탈기된다.

[0039] 바로 다음 단락에 기술된 특정 구체예를 포함하여 본 발명의 임의의 구체예에서:

[0040] · 제형 중 클로로프로카인 HCl의 농도는 2-4 wt%, 2.5-3.5 wt%, 또는 약 3.0 wt%일 수 있고;

[0041] · 제형의 점도는 300-1500 mPas, 600-1400 mPas. 500-900 mPas, 600-750 mPas, 900-1500 mPas, 또는 1100-1400 mPas일 수 있다. 즉, 하이드록시에틸 셀룰로오스는 상기 임의의 점도를 달성하는데 필요한 양 (적량: q.s.)으로 첨가될 수 있으며;

[0042] · 제형 중 하이드록시에틸 셀룰로오스의 농도는 0.25-2.0 wt%, 0.5-1.5 wt%, 0.6-1.4 wt%, 0.5-1.0 wt%, 0.6-0.9 wt %, 0.7-0.8 wt%, 0.8-1.2 wt%, 또는 0.9-1.1 wt%일 수 있고/거나;

[0043] · 제형의 pH는 2.5-4.5 pH, 2.8-3.8 pH, 또는 3.0-3.4 pH일 수 있다. 즉, HCl이 상기 임의의 pH 수준을 달성하는데 필요한 양 (q.s.)으로 첨가될 수 있다.

[0044] 하나의 특정 구체예에서, 본 발명의 제형은 2 내지 4 중량%의 클로로프로카인 HCl; 0.25 내지 2.0%의 하이드록시에틸 셀룰로오스; 2.8 내지 4.0 pH 적량의 염산 및 100% 적량의 정제수를 포함한다.

[0045] 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 제형은 2 내지 4 중량%의 클로로프로카인 HCl; 0.6 내지 0.9%의 하이드록시에틸 셀룰로오스; 2.8 내지 4.0 pH 적량의 염산; 및 100% 적량의 정제수를 포함한다.

[0046] 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 제형은 2 내지 4 중량%의 클로로프로카인 HCl; 0.8 내지 1.2%의 하이드록시에틸 셀룰로오스; 2.8 내지 4.0 pH 적량의 염산; 및 100% 적량의 정제수를 포함한다.

[0047] 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 제형은 2 내지 4 중량%의 클로로프로카인 HCl; 600-1400 mPas 적량의 하이드록시에틸 셀룰로오스; 2.8 내지 4.0 pH 적량의 염산; 및 100% 적량의 정제수를 포함한다.

[0048] 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 제형은 2 내지 4 중량%의 클로로프로카인 HCl; 500-900 mPas 적량의 하이드록시에틸 셀룰로오스; 2.8 내지 4.0 pH 적량의 염산; 및 100% 적량의 정제수를 포함한다.

[0049] 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 제형은 2 내지 4 중량%의 클로로프로카인 HCl; 600-800 mPas 적량의 하이드록시에틸 셀룰로오스; 3.0 내지 4.0 pH 적량의 염산; 및 100% 적량의 정제수를 포함한다.

[0050] 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 제형은 2 내지 4 중량%의 클로로프로카인 HCl; 900-1500 mPas 적량의 하이드록시에틸 셀룰로오스; 2.8 내지 4.0 pH 적량의 염산; 및 100% 적량의 정제수를 포함한다.

[0051] 다른 특정 구체예에서, 본 발명의 제형은 2 내지 4 중량%의 클로로프로카인 HCl; 1100-1400 mPas 적량의 하이드록시에틸 셀룰로오스; 3.0 내지 4.0 pH 적량의 염산; 및 100% 적량의 정제수를 포함한다.

[0052] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명의 제형은 3 중량%의 클로로프로카인 HCl; 0.25 내지 2.0%의 하이드록시에틸 셀룰로오스; 0.17% 내지 0.13% 1N 염산에 상당하는 부피의 염산; 및 100% 적량의 정제수를 포함한다.

[0053] 제형은 또한 다른 특징을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 임의의 구체예에서 제형은 바람직하게는 멸균성이다. 또한, 임의의 구체예에서, 제형은 바람직하게는 유럽 약전 2016 판의 2.2.10 섹션에 설명된 바와 같이 100 rpm에서 BrookField DV II + Pro 2 또는 3 속도 스핀들에 의해 측정되는 경우, 100 내지 12000 mPas 또는 1000 내지 10000 mPas, 또는 4000 내지 9000 mPas의 점도를 갖는다. 제형은 또한 바람직하게는 투명하거나 반투명하다.

[0054] *치료 방법*

[0055] 본 발명의 제형은 안과 적용에 특히 유용하지만, 전통적으로 국소 마취제가 사용되는 어떤 방법에도 사용될 수 있다. 제형은 각막 표면 상에 국소 마취 또는 진통을 유도하는데 효과적인 것으로 밝혀졌고, 안구 수술 동안 또는 각막 찰과상 또는 외상에 대해 사용될 수 있다. 본 발명을 실시하기에 특히 적합한 수술은, 예를 들어 백내장 수술, 황반병 치료, 통상적인 녹내장 수술, 유리체 절제술, 당뇨병성 신장병 수술, 및 레이저 광선에 의한 근시 수술 및 굴절교정 레이저 각막절제술을 비롯한 다양한 레이저 수술을 포함한다.

[0056] 제형은 상당한 자극의 유발 없이 눈에 국소 진통 또는 마취를 유도한다.

[0057] *제조 방법*

[0058] 본 발명의 제형은 예를 들어 [REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (22d edition)]에 기재된 바와 같은 통상적인 제조 기술을 사용하여 제조될 수 있지만, 이들의 제조를 개선하기 위한 몇 가지 개발이 있었다.

[0059] 예를 들어, 제형은 질소 퍼지없이 공기의 존재 하에서 취급될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 예를 들어, 완성된 제형은 공기의 존재 하에서 샤세, 튜브, 병 및 바이알과 같은 적합한 용기에 충전될 수 있다.

[0060] 약품은 다양한 포장 형태로 포장될 수 있지만, 바람직한 포장 형태는 대략 0.5 내지 2 그램의 겔을 함유하는 단회 용량 대상이다. 예를 들어, 약물은 사용 전에 한쪽 끝을 찢어서 용기로부터 겔을 짜내는 주변부 주위가 밀봉된 대향 시트의 작은 봉지에 포장될 수 있다. 바람직한 포장재는 네덜란드 로테르담 소재 LyondellBasell Industries N.V.제의 1840 H LDPE와 같은 저밀도 폴리에틸렌 단회 용량 바이알이다.

[0061] 또한, 본 발명자들은 겔 부형제와 혼합하기 전에 약물 용액을 위한 멸균 공정을 개발하였다. 이는 0.22 내지 0.45 미크론의 기공 폭을 갖는 친수성 카트리지를 통한 약물 용액의 여과 멸균을 사용하여 달성된다.

[0062] 고점도 제형을 제조하는데 특히 적합한 하나의 하위 구체예에서, 모든 제형 성분을 혼합하는 공정은 (a) 상기 하나 이상의 증점제, 상기 pH 조절제 및 물을 혼합하여 위약 매트릭스를 제조하는 단계, (b) 위약 매트릭스를 가열 멸균하는 단계, (c) 클로로프로카인 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 물 및 임의로 pH 조절제와 혼합하여 약물 용액을 제조하는 단계; (d) 상기 약물 용액을 기공 폭이 0.22 내지 0.45 미크론인 필터를 통해 여과함으로써 약물 용액을 멸균하는 단계, 및 (e) 위약 매트릭스와 약물 용액을 혼합하여 상기 제형을 제조하는 단계를 포함하는 여러 분리된 단계로 나뉜다.

[0063] 이 하위 구체예에서 다음 조건 중 하나 또는 모두가 관찰될 수 있다.

[0064] · 클로로프로카인이 침전없이 완전히 용해되도록 클로로프로카인은 약 40 ℃에서 0.06-0.1 g/mL의 농도로 물에 용해될 수 있다.

[0065] · 클로로프로카인/수용액은 클로로프로카인의 안정성 또는 용해도에 영향을 미치지 않도록 약 40 ℃에서 HCl로 산성화될 수 있다; 따라서 API 분해에도 그의 용해도에도 영향을 미치지 않는다.

[0066] · 약물 용액을 첨가하기 전에 위약 매트릭스가 냉각될 수 있다.

[0067] · 클로로프로카인/수용액은 멸균 여과를 통해 하이드록시에틸 셀룰로오스 용액/위약 매트릭스로 옮겨질 수 있다.

[0068] · 클로로프로카인과 물을 혼합하기 위해 사용된 용기의 잔류물을 약 5%의 물로 세척하고 클로로프로카인/하이드록시에틸 셀룰로오스 혼합물에 다시 첨가할 수 있다.

[0069] 제조 방법에 관계없이, 하이드록시에틸 셀룰로오스가 원하는 점도를 부여하는 양으로 바람직한 증점제이고, 염산 (1N)이 바람직한 pH 조절제이며, 공정은 바람직하게는 3 중량%의 클로로프로카인 HCl, 0.25 내지 2.0%의 하이드록시에틸 셀룰로오스, 3.0 내지 4.0 pH 적량 (또는 0.17% 내지 0.13% 1N 염산에 상당하는 부피)의 염산 및 100% 적량의 정제수를 혼합하여 제형을 제조하는 단계를 포함한다.

[0070] 실시예

[0071] 다음 실시예에서는 수치 (예: 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력을 기울였지만 약간의 오류와 편차가 고려되어야 한다. 하기 실시예는 당업자에게 본원에 청구된 방법의 제조 및 평가 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 제공하기 위해 주어지며, 순전히 본 발명을 예시하기 위한 것이지 발명자들이 이들의 발명으로 간주하는 범위를 제한하려는데 있지 않다.

[0072] 실시예 1. 제형의 제조

[0073] 표 1a에 기재된 원료를 사용하여, 표 1b 및 1c에서의 제형을 갖는 3% 클로로프로카인 겔을 다음과 같이 제조하였다:

표 1a
원료 목록

원료 - 상표명	상
정제수	A
하이드록시 에틸셀룰로오스 (Natrosol 250 M Pharma™)	B
클로로프로카인 하이드로클로라이드	C
염산 1N	D

[0074]

[0075] 교반기 및 호모지나이저를 갖춘 적합한 혼합기에서, A에 B를 분산되지 않은 입자없이 균질한 겔이 형성될 때까지 교반하에 소량씩 첨가하였다. 필요한 경우, 혼합물을 60 ℃까지 가열할 수 있다. 이어서 혼합물을 25-28 ℃의 온도에 도달할 때까지 교반하에 냉각시켰다. 이어, C를 첨가하고 분산되지 않은 입자없이 균질한 겔이 완전히 형성될 때까지 교반하였다. 이어서, D를 첨가하여 pH를 2.70-4.00으로 조정하고, 혼합물을 기공 크기가 0.22 내지 0.45 미크론인 멸균 필터를 통해 멸균시켰다.

표 1b
제형 1

원료	용도	%
정제수	용매	96.330
하이드록시 에틸셀룰로오스	증점제	0.500
클로로프로카인 하이드로클로라이드	활성 약학 성분	3.000
염산 1N	pH 조절제	0.170
합계		100.000

표 1c
제형 2

원료	용도	%
정제수	용매	95.850
하이드록시 에틸셀룰로오스	증점제	1.000
클로로프로카인 하이드로클로라이드	활성 약학 성분	3.000
염산 1N	pH 조절제	0.150
합계		100.000

[0076]

[0077] 제형 1 및 2와 실질적으로 동일한 비율의 부형제를 사용하고 훨씬 더 높은 농도의 하이드록시에틸 셀룰로오스(예를 들어, 1.5%)를 사용하여 본원에 기재된 방법으로 유사한 제형을 제조할 수 있다.

[0078] 실시예 2. 대안적인 제조 방법 및 제형

[0079] 실질적으로 표 1a에 기재된 바와 같은 원료를 사용하여, 표 2b에서의 제형을 갖는 3% 클로로프로카인 겔을 표 2a에 제공된 공정 흐름도에 따라 제조하였다:

표 2a. 공정 흐름도:

API 상	겔 상	공정 중 제어 API 상	공정 중 제어 겔 상
주사용수 약 40% 첨가	주사용수 약 40% 첨가		
40 ℃에서 냉각	40 ℃에서 냉각		
클로로프로카인 첨가 및 용해 완료까지 교반	하이드록시에틸 셀룰로오스 첨가 및 용해 완료까지 교반		
HCl 1N 로 pH 를 3.0 으로 조정		상, pH, 바이오버든	상, 점도, 바이오버든
멸균 여과	열에 의한 멸균 (F_0)	필터에서 완전성 테스트	
이동 →		공정 중 제어	
	물의 양 제거로 완료	pH, 점도	
	정화 여과 (45 미크론)		
	충전	충전 중량	
	이차 포장	누출 테스트	

[0080]

표 2b. 제형

시험 번호	E08	E09	E10	E11	E12	E13
성분	비율 (m/m) %					
클로로프로카인 HCL	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Natrosol *	1.0	0.75	1.5	1.25	1.0	1.15
정제수 (겔 상)	41.0	41.0	41.0	41.0	41.0	41.0
정제수 (API 상)	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
정제수 (세척)	~5.0	~5.0	~4.5	~4.75	~5.0	~5.0
HCl (1N 또는 10%)	최대 pH 3.0-4.0					

* 표적 점도에 따라 H 또는 HHX 등급 (E08 의 경우 H, 다른 시험의 경우 HHX)

[0081]

[0082] 유럽 약전 2016 판의 섹션 2.2.10에 기재된 바와 같이, 표 2b에 기재된 제형의 점도를 100 rpm에서 BrookField DV II + Pro 2 또는 3 속도 스핀들에 의해 측정하였다. 점도 측정의 결과가 표 3c에 보고되어 있다.

표 3c. 점도 측정

	E08	E09	E10	E11	E12	E13
점도 (mPas)	660	660	3500 초과	2320	1308	1577
산업 타당성	가능	가능	가능하지 않을 것으로 예상	가능하지 않을 것으로 예상	가능	가능할 것으로 예상

[0083]

[0084] 실시예 3. 제형 안정성 연구

[0085] 표 1b 및 1c에 기술된 제형을 두 종류의 포장: 부틸 세트 및 알루미늄 크림프 실러를 갖춘 유리 팩 및 유리 바이알에서 광 보호하에 20 ℃ ± 5 ℃에서 6개월 저장 후 안정성에 대해 테스트하였다. 안정성 분석을 수행하는 방법이 표 3a에 설명되어 있다. 안정성 테스트의 결과는 표 3b에 보고되어 있다.

표 3a
테스트 항목 및 분석 절차

테스트 항목	분석 절차
외관	시각적
pH (자체)	pH metro : MetrOhm 744 (Rif DM12); Ref. Ph Eur 2.2.3 current edition
점도 (mPas)	BrookField DV II+Pro Spindle, 100 rpm Ref. Ph Eur 2.2.10 current edition*
클로로프로카인 HCl 분석 %	HPLC
불순물 ACBA % (HPLC)	HPLC
불순물 하이드록시프로카인 % (HPLC)	HPLC
미확인 불순물	HPLC
총 불순물 % (확인 + 미확인) (HPLC)	HPLC

* 90 mPas 제형 1에 2-스피드 스핀들이 사용되었다; 400 mPas 제형 2에는 3-스피드 스핀들이 사용되었다.

[0086]

표 3b
제형 1 안정성

테스트	T_0	T_{6mo} (멸균 전)	T_{6mo} (멸균 후)
외관	통과	통과	통과
pH	3.6	3.2	미확인
클로로프로카인 HCl (%)	105.48	103.88	104.10
총 불순물 (%)	0.402	0.679	0.653

표 3c
제형 2 안정성

테스트	T_0	T_{6mo} (멸균 전)	T_{6mo} (멸균 후)
외관	통과	통과	통과
pH	3.39	3.21	미확인
클로로프로카인 HCl (%)	107.18	111.47	105.72
총 불순물 (%)	0.408	0.727	0.662

[0087]

[0088] 실시예 3. 토끼에서의 효능 연구

[0089] 알비노 토끼에 단일 주입 후 클로로프로카인 HCl 제형의 마취 효과를 하기 기재된 프로토콜을 사용하여 평가하였다. 본 연구에는 18 마리의 동물이 포함되었고 각각 3 마리의 동물로 6 그룹으로 분류되었다. 테스트 제형, 음성 대조군 제형 및 양성 대조군을 제1 일 및 제5 일에 우측 눈에, 제2 일에 좌측 눈에 주입하였다 (투여 당 50 μL). 테스트된 제형은 표 3a에 기재되어 있다.

표 3a
테스트 제형

그룹 번호	처리	동물 번호
1	3% 클로로프로카인 HCl Gel (제형 1)	1,2,3
2	3% 클로로프로카인 HCl Gel (제형 2)	4,5,6
3	5% 클로로프로카인 겔	7,8,9
4	3% 클로로프로카인 HCl 액체	10,11,12
5	음성 대조군 (NaCl 0.9%)	13,14,15
6	양성 대조군 Cebesine® (0.4% 옥시부프로카인 HCl 용액)	16,17,18

[0090]

[0091] 연구는 2 단계로 구성되었다: 단계 1은 각 처리의 주입 후 동물에서 깜박임 반사를 유도하는데 필요한 가장 작은 자극 (즉, 나일론 실의 임계 길이)을 결정하였다. 여러 길이의 나일론을 테스트하여 최단 길이를

결정하였다. 이 단계는 5분 및 15분에 각 화합물의 마취력 강도에 대한 방안을 제공했으며 다음 단계에서 사용할 단일 실 길이 (2.1 cm)를 특정하였다.

[0092] 단계 2에서는 선택된 역치를 사용하여 마취 지속 시간을 평가하였다. 5% 용량으로 관찰된 불내성으로 인해 테스트 항목 3으로 처리된 동물을 제외한 모든 처리를 평가하였다. 각 그룹에 대한 마취 지속 시간은 단계 1에서 결정된 것과 동일한 길이의 나일론 실로 테스트되었으므로 기계적 자극 강도는 모든 그룹에 대해 동일하였다. 이 단계에서는 주어진 수준의 기계적 자극에서 효과 개시 및 효과의 지속 시간을 평가하였다.

[0093] 낮은 pH에도 불구하고 제형 1 및 2가 내약성이 우수하였다. 단계 1에서, 제형 1 및 2가 마취 깊이에 대해 가장 효율적인 테스트 품목 (양의 대조군과 비교할 수 있음)이었으며, 그 다음이 제형 4였다. 단계 2에서, 마취 효과는 주입 후 5분부터 제형 1의 경우 45분까지, 제형 2의 경우 60분까지, 제형 4의 경우 20분까지, Cebesine®에 대해 90분까지 관찰되었다. 음성 대조군에서는 마취 효과가 관찰되지 않았다. 이들 테스트에 기초하여, 예를 들어 1.5% 또는 2% 하이드록시에틸 셀룰로오스를 사용하여 작용 지속 시간이 더 긴 훨씬 더 점성의 제형이 또한 사용될 수 있었다.

[0094] 다른 구체예

[0095] 본 발명의 다른 구체예는 여기에 개시된 본 발명의 명세서 및 실시를 고려하여 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 간주되며, 본 발명의 진정한 범위 및 취지는 하기 청구범위로 제시된다.