



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0130319
 (43) 공개일자 2015년11월23일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)

A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) *A61K 47/36* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7025923

(22) 출원일자(국제) 2014년03월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년09월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/022084

(87) 국제공개번호 WO 2014/150067

국제공개일자 2014년09월25일

(30) 우선권주장

13/843,267 2013년03월15일 미국(US)

(71) 출원인

인사이트 비전 인코포레이티드

미국 캘리포니아 94501 알라메다 아틀랜틱 애비뉴 965

(72) 발명자

보우먼 라일 엔

미국 94501 캘리포니아주 앤더미디아 아틀랜틱 애비뉴 965 인사이트 비전 인코포레이티드 내 휴 쉬 엔 에디

미국 94501 캘리포니아주 앤더미디아 아틀랜틱 애비뉴 965 인사이트 비전 인코포레이티드 내 엔취위엔 텅

미국 94501 캘리포니아주 앤더미디아 아틀랜틱 애비뉴 965 인사이트 비전 인코포레이티드 내

(74) 대리인

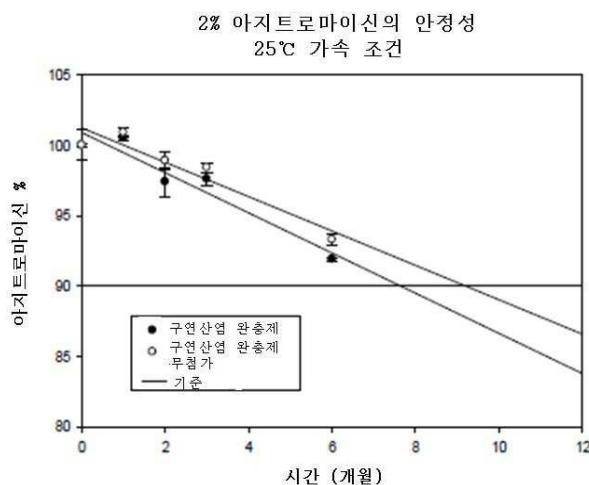
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 아질라이드의 수성 농축 제형

(57) 요 약

본 발명은 약 2%-20%의 아지트로마이신의 농축된 수성 제형과, 강 염기를 포함하는 제1 용액을 제조 및 살균하여 살균된 용액을 제조하는 단계, 아지트로마이신을 강 산으로 필수적으로 구성된 산을 포함하는 수성 용액에 용해하는 단계 및 상기 강 산을 포함하는 수성 용액을 강 염기를 포함하는 살균된 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 아지트로마이신의 농축된 수성 제형의 제조 방법을 제공한다. 강 산은 pKa 가 약 -1.74 보다 낮으며, 본 방법은 약 산을 첨가하지 않거나 또는 약 산을 사용하지 않고 수행된다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 31/7052 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

아지트로마이신을 약 2% - 20%로 포함하는 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 제조 방법으로서,

(a) 폴리머 혼탁화제 (polymeric suspending agent)를 포함하며, 강 염기로 pH 조정된, 제1 용액을 제조 및 살균하여, 제1 용액을 제조하는 단계;

(b) 강 산으로 필수적으로 구성된 산을 포함하는 수성 용액에 아지트로마이신을 용해하여, 제2 용액을 제조하는 단계, 및

(c) 상기 강 산을 포함하는 상기 제2 용액을 상기 강 염기로 조정된 상기 제1 용액에 첨가하는 단계를 포함하며,

상기 강 산은 pK_a 가 약 -1.74 보다 낮으며,

상기 방법은 약 산을 첨가하지 않거나 또는 약 산을 이용하지 않고 수행되는 것을 특징으로 하는, 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 강 산은 염산인 것을 특징으로 하는 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 강 염기는 수산화나트륨인 것을 특징으로 하는 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 제조 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 폴리머 혼탁화제는 일부 가교된 카르복시-함유 폴리머 (lightly crosslinked carboxy-containing polymer)인 것을 특징으로 하는 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 제조 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 아지트로마이신의 농축 수성 제형은 상기 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 총 중량에 대해 항염증제를 약 0.1 중량%의 농도로 더 포함하는 것을 특징으로 하는 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 제조 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 수성 제형은 분자량 약 500 kDa - 약 5,000 kDa의 키토산을 약 0.01% - 약 1.0%의 함량으로 더 포함하는 것을 특징으로 하는 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 제조 방법.

청구항 7

눈의 병태를 치료함에 있어서의, 제1항 내지 제6항 중 어느 한항에 따른 제형의 용도.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 눈의 병태는 안검염 (blepharitis), 안검결막염 (blepharconjunctivitis), 겸관선염 (meibomianitis), 급성 또는 만성 맥립종 (hordeolum), 산립종 (chalazion), 누낭염 (dacryocystitis), 누선염 (dacyroadenitis), 주사성 좌창 (acne rosacea), 세균성 결막염, 신생아 안염, 트라코마 (trachoma), 각막궤양 (corneal ulcers), 표층 각막염 (superficial keratitis), 간질성 각막염 (interstitial keratitis), 각결막염 (keratoconjunctivitis), 이물 (foreign bodies), 수술 후 감염, 안내염 (endophthalmitis) 또는 감염성 포도막염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 제형은 눈의 외과적 시술 이전에 또는 시술 이후에 눈 및/또는 눈 주변 조직에 적용되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 강 산은 염산인 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 11

2% - 약 20% 아지트로마이신과 폴리머 혼탁화제를 포함하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형으로서,

상기 제형은, 아지트로마이신을 강 산에 용해하여 아지트로마이신 용액을 제조한 다음 상기 아지트로마이신 용액을 상기 폴리머 혼탁화제를 포함하며 염기로 pH가 조정된 살균된 용액에 첨가함으로써 제조되며,

상기 강 산은 pKa가 약 -1.74 보다 낮으며,

상기 제형은 약 산의 첨가없이 제조되는 것을 특징으로 하는, 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 강 산이 염산인 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 강 염기가 수산화나트륨인 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한항에 있어서, 상기 폴리머 혼탁화제가 일부 가교된 카르복시-합유 폴리머인 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 폴리머 혼탁화제가 Noveon AA-1인 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 16

제14항에 있어서, 항염증제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 항염증제가 텍사메타손인 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 텍사메타손이 상기 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 총 중량에 대해 약 0.1 중량%의 농도로 포함되는 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 19

제14항에 있어서, 상기 수성 제형은 분자량 약 500 kDa - 약 5,000 kDa인 키토산을 약 0.01% - 약 1.0%의 함량으로 더 포함하는 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 20

제14항에 있어서, 상기 수성 제형은 분자량 약 50 kDa - 약 100 kDa인 키토산을 약 0.01% - 약 1.0%의 함량으로 더 포함하는 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

청구항 21

제11항 내지 제13항 중 어느 한항에 있어서, 상기 약 산이 구연산인 것을 특징으로 하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아잘라이드 항생제의 농축 제형 및 이의 제조 및 이용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 항생제와 같은 약물을 눈에 간단하게 직접 국소 적용하는 방법은, 전신 투여와 비교해, 부작용을 방지하고, 간초회 통과 (hepatic first pass)를 피하며, 박테리아 내성 균주의 발생 가능성을 낮추는 등의 몇가지 이점이 있다. 그러나, 항생제를 감염 치료에 유효한 양으로 전달하기 어려운 등의 다양한 이유로, 많은 항생제들이 눈 또는 눈꺼풀과 같은 눈 주변 조직으로 국소 적용하는 방식으로 사용할 수 없거나 적절하지 않다.

[0003] 미국 특히 제 6,277,829호는 안과적으로 허용가능한 다염기성의 포스페이트 (polybasic phosphate), 구연산 일수화물 및 아지트로마이신을 포함하는, 수성의 아지트로마이신 함유 안과용 제형의 제조 방법을 개시하고 있다. 그러나, 인산을 구연산과 같은 외용 안정제와 함께 포함하는 포스페이트 완충제 시스템을 사용하는 용액 제형은 눈을 자극할 수 있다. 아울러, 포스페이트로 완충화된 시스템은 제형내 진균의 증식을 촉진할 수도 있다.

[0004] 이에, 눈에 국소적으로 투여하기 위한 아잘라이드 항생제의 안정적이고 농축된 형태이면서도 충분히 허용가능한 수성 제형에 대한 필요성이 여전히 남아있다.

[0005] 본원에 언급되는 모든 과학 문헌과 특허들은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 일 측면은, 아지트로마이신을 약 2% 내지 20%로 포함하는 아지트로마이신의 수성 농축 제형의 제조 방법을 제공하며, 본 방법은 폴리머 혼탁화제 (polymeric suspending agent)를 포함하여 강 염기로 pH가 조정된 제1 용액을 제조 및 살균하여 제1 용액을 제조하는 단계, 강 산으로 필수적으로 구성되는 강 산을 포함하는 수성 용액에 아지트로마이신을 용해하여 제2 용액을 제조하는 단계, 및 상기 강 산을 포함하는 제2 용액을 제1 용액에 첨가하는 단계를 포함하며, 이때 강 산은 pKa가 약 -1.74 미만이며, 본 방법은 약 산을 첨가하지 않고거나 또는 약 산을 이용하지 않고 수행된다.

[0007] 강 산은 염산일 수 있으며, 강 염기는 수산화나트륨일 수 있다. 폴리머 혼탁화제는 Noveon AA-1과 같이 일부 가교된 카르복시-함유 폴리머 (lightly crosslinked carboxy-containing polymer)일 수 있다. 아지트로마이신 수성 제형은 항염증제를 더 포함할 수 있으며, 항염증제는 텍사메타손일 수 있다. 텍사메타손은 아지트로마이신의 수성 농축 제형의 총 중량에 대해 약 0.1 중량%의 농도일 수 있다. 상기 수성 용액 (제형)은 분자량이 약 500 kDa - 약 5,000 kDa인 키토산을 약 0.01% - 약 1.0%의 함량으로 포함할 수 있다. 아지트로마이신의 농축 수성 제형은 pKa가 약 >3.0인 산을 첨가하지 않고 제조된다.

[0008] 다른 구현예에서, 폴리머 혼탁화제를 포함하여 강 염기를 이용해 pH가 조정된 제1 용액을 살균하여, 제1 용액을 제조하는 단계; 아지트로마이신을 강 산으로 필수적으로 구성된 산을 포함하는 수성 용액에 용해하여, 제2 용액을 제조하는 단계; 및 상기 강 산을 포함하는 제2 용액을 강 염기로 pH 조정된 제1 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 아지트로마이신을 약 2% 내지 20%로 포함하는 아지트로마이신의 농축 수성 제형의 제조 단계, 및 상기 제형을 눈을 치료하기에 효과적인 양으로 눈 및/또는 눈 주변 조직에 적용하는 단계를 포함하는, 눈의 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이때, 강 산은 pKa가 약 -17.4 미만이며, 본 방법은 약 산을 첨가하거나 이용하지 않고 수행된다.

[0009] 눈의 병태는 안검염 (blepharitis), 안검결막염 (blepharconjunctivitis), 겨관선염 (meibomianitis), 급성 또는 만성 맥립종 (hordeolum), 산립종 (chalazion), 누낭염 (dacyrocystitis), 누선염 (dacryoadenitis), 주사성 좌창 (acne rosacea), 세균성 결막염, 신생아 안염, 트라코마 (trachoma), 각막궤양 (corneal ulcers), 표층 각막염, 간질성 각막염, 각결막염, 이물 (foreign bodies), 수술 후 감염, 안내염 (endophthalmitis) 또는

감염성 포도막염으로부터 선택될 수 있다.

[0010] 본 제형은 눈의 외과적 시술 전에 눈 및/눈 주변 조직으로 적용될 수 있다.

[0011] 다른 측면에 따르면, 아지트로마이신을 강 산에 용해한 다음, 용해된 아지트로마이신을, 폴리머 혼탁화제를 포함하여 염기로 pH 조정된 살균된 용액에, 첨가함으로써 제조되는, 아지트로마이신 2% - 약 20% 및 폴리머 물질을 포함하는 아잘라이드 항생제의 국소용 농축 수성 제형이 제공되며, 이때 강 산은 약 -1.74 미만의 pKa를 가지며, 제형은 약 산의 첨가 없이 제조된다.

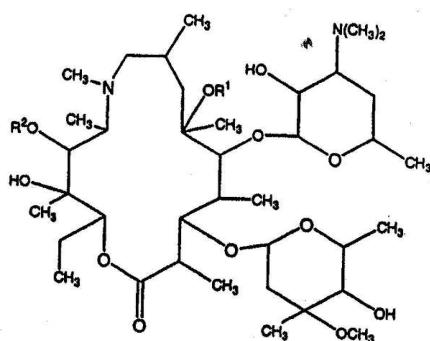
[0012] 본 발명의 추가적인 이점은, 고려되는 최상의 형태를 단순히 예시하는 방식으로 오직 하나의 구현예가 기술 및 설명된, 후술한 상세한 설명을 통해, 당업자에게 쉽게 명확해질 것이다. 구현되는 바와 같이, 본 발명의 내용은 다른 여러가지 구현예들이 가능할 수 있으며, 이의 상세한 몇가지 사항들은 다양한 명백한 측면들에 수정이 가능할 수 있다. 본 발명의 내용은 이들 구체적인 상세한 내용의 일부나 그 전체가 없어도 구현될 수 있다. 다른 예에서, 널리 공지된 방법에 대한 조작은 불필요하게 본 발명이 불명료해지는 것을 방지하기 위해 상세히 기술하지 않는다. 따라서, 상세한 내용은 본래 예로서 간주되며, 제한으로서 간주되지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 본 발명의 제형 대 구연산 및 구연산염이 첨가된 제형의 경시적인 안정성을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 아잘라이드는 마크릴라이드계 항생제의 공지된 서브클래스이다. 본 발명의 아잘라이드 항생제는 식 (I) 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염으로 표시된다.



(I)

[0016] 상기 식에서, R¹ 및 R²는 독립적으로 수소 원자 또는 메틸기이다. R¹ 및 R² 중 적어도 하나는 수소 원자이다. 아지트로마이신은, 일반명 N-메틸-11-아자-10-데옥시-10-다이하이드로에리트로마이신으로, R¹ 및 R²가 모두 수소 원자인 식 (I)의 화합물이다. 아지트로마이신은 미국 특허 제 4,474,768호 및 제 4,517,359호에서 개시되었다. 특히, 아지트로마이신은 다른 형태도 적합할 수 있지만, 일수화물 형태가 본 발명의 제형에 사용되는 것으로 간주된다.

[0017] 본 발명의 일 측면에 따르면, 아지트로마이신 분자가 분해되지 않도록 하기 위해, 용액을 완충하는, 약 산과 같은 외용 안정제, 예를 들어, 구연산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 아세트산을 사용하지 않고도, 아잘라이드 항생제의 안정적인 농축 수성 제형을 제조하는 방법을 제공한다. 즉, 본 발명의 제형은 강 산의 존재 하에 제조되며, 조성물에 아지트로마이신을 안정화하기 위한 약 산 (또는 기타 외용 안정제)의 첨가는 수행되지 않는다.

[0018] 본 방법은, 약 산과 같은 안정제를 사용하지 않고도 강 산성의 수성 용액 중에 아잘라이드 항생제를 용해하는 단계 및 용해된 아잘라이드 항생제 용액에, 강 염기로 pH 조정된 혼탁화제를 첨가하는 단계를 포함한다. 제형의 최종 pH는 약 6.0 - 약 7.0로 조정될 수 있으며, 또는 일부 구현예들에서, 약 6.0 - 약 6.6, 약 6.2 - 약 6.4, 6.25 - 6.35, 또는 다른 구현예에서 pH 약 6.3으로 조정될 수 있다.

[0019] 본원에서 "강 산"은 수성 용액에서 완전히 해리되거나 (이양성자성(diprotic)과 같이 황산의 경우에는 그렇지 않음), 또는 다른 측면에서 pKa가 약 -1.74 미만인, 산을 의미한다. 이는, 일반적으로, 수성 용액 중에서, 표준 은도 및 압력 하에, 옥소늄 이온의 농도가 용액에 투입되는 강 산의 농도와 동일인 것을 의미한다. 일부 구

현예들에서, 강 산은, 비제한적인 예로, 염산, 황산, 아세트산, 질산 및 과염소산을 포함한다. 일부 구현예는 강 산으로서 염산을 이용한다.

[0020] 본원에서 "강 염기"는 산-염기 반응에서 매우 약한 산에서도 양성자를 취할 수 있는 염기성 화합물을 지칭한다. 이러한 화합물은 pK_a 가 약 13 이상일 수 있다. 강 염기의 일반적인 예는 NaOH와 같은 알칼리 금속 및 알칼리 토금속의 수산화물이다. 일부 강 염기는 심지어 물이 없는 조건에서도 매우 약 산성의 C-H 기에서 양성자를 취할 수 있다. 강 염기로는, 비제한적인 예로, 수산화칼륨, 수산화바륨, 수산화세슘, 수산화나트륨, 수산화스트론튬, 수산화리튬 및 수산화루비듐을 포함한다. 일부 구현예는 강 염기로서 NaOH를 이용한다.

[0021] 본원에서 "약 산"이라는 용어는 pK_a 가 약 2.0 이상인 산을 지칭하며, 또는 일부 구현예들에서 약 산은 pK_a 가 3.0 이상이다. 이러한 약 산의 예는 구연산과 구연산나트륨이다. 이러한 약 산은 외용 안정제의 예이다. 본원에서 "외용 안정제"라는 용어는, 강 산의 존재 하에 아지트로마이신을 안정시키기 위해, 강 산을 이용한 해리시에 아지트로마이신에 첨가되는 임의의 화합물을 지칭한다.

[0022] 종래에, 아지트로마이신 항생제는 pH 약 6.0 - 약 7.0 범위에서 최대 안정성을 가지며, pH 약 6.3에서 가장 안정적이다 (미국 특허 제 7,056,893호). 이러한 교시 내용을 감안하여, 당업자들은 아잘라이드 항생제의 수성 제형을 조제할 때, pH 6 보다 낮고, 7 보다 높은 범위는 피하고자 한다. 그러나, 본 출원인은, 약 산과 같은 외용 안정제를 사용하지 않고도 아잘라이드 항생제를 강 산 (pK_a 약 -1.74 미만)에 용해한 다음 염기를 첨가하여 pH를 약 6.0 - 약 7.0으로 조정함으로써, 아잘라이드 항생제의 농축 수성 제형을 제조할 수 있다는 것을 놀랍게도 알게 되었다. 강 산성 조건이 아잘라이드 항생제의 분해를 야기할 수 있음에도 불구하고, 아잘라이드 항생제의 강 산에서의 용해 및 후속적인 pH 조정이 아잘라이드 항생제에 유해한 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다.

[0023] 아울러, 약 산인 안정제를 사용하지 않고 제조되는 아잘라이드 항생제 농축 수성 제형이 약 산 안정제를 이용해 제조된 제형들 보다 안정성이 개선된다는 것을 놀랍게도 알게 되었다. 따라서, 본 발명은 아지트로마이신이 농축된 보다 안정적인 제형을 제공해준다.

[0024] 아잘라이드 항생제의 "농축" 수성 제형은, 아잘라이드 항생제의 농도가 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20% 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29% 또는 약 30%인 수성 용액을 지칭한다. 특정 구현예에서, 농축 제형은 약 1% - 약 30%, 2% - 약 25%, 또는 약 2% - 약 20%이다. 일부 구현예들에서, 아잘라이드 항생제의 농도는 약 2% - 약 8%이다.

[0025] 아지트로마이신은 경구 투여를 통해 많은 조직들에 도달할 수 있지만, 일반적으로 아잘라이드 항생제, 특히 아지트로마이신은 국소 투여에 적합한 것으로 확인되었다. 미국 특허 출원 6,239,113, 6,569,443, 7,056,893을 모두 참조하며, 이들 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0026] "국소 투여"는 아잘라이드 항생제를 신체와 접촉시키는 경로인 투여 경로를 지칭한다. 국소 투여시, 아잘라이드 항생제의 효능은 국지적이며, 조성물은 통상적으로 이의 치료학적 작용을 원하는 부위로 직접 적용된다. 국소 적용은 눈, 눈꺼풀 또는 눈 주변 다른 조직으로의 직접 적용이다.

[0027] 특정 구현예에서, 제형은 점적제, 분무제, 연고제, 크림제, 로션제, 젤제, 유제 또는 다른 수성 용액제 또는 분산제로 제형화될 수 있다. 기본 비허클은 물이거나, 또는 실질적으로 중성이거나 또는 실질적으로 중성화된 생체적합한 용매일 수 있다. 액체 비허클은, 원하는 pH, 농도 및 점도를 달성하기 위해, 알코올, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 미네랄 오일과 같은 다른 물질을, 당해 기술 분야에 공지된 다양한 유화제 또는 분산제와 함께 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 안과적인 수술 부위를 세척하는 과정에 사용하기 위한 세척용액 (irrigating solution)이다.

[0028] 국소적으로 적용되는 아잘라이드 항생제의 양은 눈에서 감염을 치료 또는 예방하는데 효과적이다. 이는, 적용된 환경이 감염을 지연 또는 억제한다는 것을 의미한다. 전형적으로, 타겟 박테리아 또는 기생 동물의 경우, 유효량의 국소 적용을 통해, 적어도 약 MIC_{90} 가 타겟 조직으로 전달된다. 보다 구체적으로, 조직내에서의 농도는 약 1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이상, 특정 구현예에서는 약 10 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이상, 예컨대 약 20 $\mu\text{g}/\text{g}$ 이상이 적합하다. 데포 (depot)로서 제형을 전달하는 방법은, 병증이 생긴 눈에 아잘라이드 항생제의 농도를 MIC_{90} 이상으로 적어도 약 2시간 이상, 일부 구현예에서 적어도 약 4시간 이상, 다른 구현예에서, 약 8시간 이상, 다른 구현예에서 약 12시간 이상, 일부 구현예에서, 18시간 이상 유지시키는데 유익할 것이다.

- [0029] 국소 투여의 투약 용법에 전형적으로 일련의 적용들이 사용되는 경우, 초기 1회 이상의 적용은 눈에서 유효한 농도를 달성하지 못하겠지만, 용법에서 후속적인 적용으로 유효한 농도를 달성하게 될 것이다. 이는, 아잘라이드 항생제를 유효량으로 국소 적용하는 범주에 포함되는 것으로 간주된다.
- [0030] 아잘라이드 항생제의 농도는, 투약 형태, 방출 속도, 투약 용법 및 감염의 유형에 따라 좌우된다. 일반적으로, 15%, 20%, 25% 또는 심지어 약 30%와 같이 아잘라이드 항생제를 높은 농도로 사용하여 제형을 제조하여 이용할 수도 있지만, 그 농도는 약 2% - 약 12.0%이다. 일 구현예에서, 농도는 약 2% - 약 20%이다. 다른 구현예에서, 농도는 약 2% - 약 10%이다. 다른 구현예에서, 농도는 약 2% - 약 5%이다. 다른 구현예에서, 농도는 약 2% - 약 3%이다. 다른 구현예에서, 농도는 약 2% - 약 2.5%이다.
- [0031] 눈에 국소 투여하기 적합한 아잘라이드 항생제의 제형은, 예를 들어, 눈에 허용가능한 담체와 같은 1종 이상의 "약제학적으로 허용가능한 담체"를 포함할 수 있다. 전형적으로, 약제학적으로 허용가능한 담체는 수성 용액 또는 혼탁액이다. 일반적으로, 아잘라이드 항생제는 수 난용성이다. 그러나, 본원에 개시된 방법은 이러한 문제를 해결하여, 아잘라이드 항생제의 농축 제형을 제조할 수 있다.
- [0032] 일부 구현예들에서, 수성 제형 (용액 또는 혼탁액)은 생리학적으로 유해한 성분을 포함하지 않은 물을 사용한다. 전형적으로, 정제수 또는 탈이온수가 사용된다.
- [0033] 본 발명의 제형은 국소적인 눈 투여에 적합하며, 예로는 연고제 및 혼탁제를 포함하며, 이는 선택된 투여 경로에 맞는 점성을 가지도록 제형화된다. 본 제형에 사용될 수 있는 점성 강화제로는, 예를 들어, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 폴리에틸렌 글리콜, 카보머 940/934P, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한다.
- [0034] 수성 폴리머 혼탁액을 함유한 아잘라이드 항생제 제형은, 제형이 조직에 투여되기 전에 가지는 점성과 동일한 또는 실질적으로 동일한 점성을 가지도록 제형화될 수 있다. 다른 예로, 특정 구현예에서, 제형은, 이것이 눈 또는 눈물과 접촉하였을 때 젤화가 강화되도록 제형화될 수도 있다.
- [0035] 본원의 수성 조성물의 삼투압 몰 농도 (π)는 일반적으로 약 10 milliosmolar (mOsM) - 약 400 mOsM이다. 특정 구현예에서, 약 260 - 약 340 mOsM이고, 일부 구현예들에서 약 280 - 약 320 또는 약 300 mOsM이다. 필요에 따라, 삼투압 몰 농도는 생리학적으로 허용가능한 염 또는 부형제를 적량 사용함으로써 조절할 수 있다. 염화나트륨을 사용해 생리 체액에 가깝게 만들 수 있으며, 염화나트륨의 양은 사용되는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01% - 약 0.9 중량%이며, 특정 구현예에서, 약 0.1 중량% - 약 0.9 중량%이며, 다른 구현예에서, 약 0.2 중량% - 약 0.5 중량%이다.
- [0036] 또한, 본 제형의 구성 성분들의 용해성은, 조성물내 계면활성제 또는 다른 적절한 공-용매에 의해, 또는 알파-, 베타- 및 감마-사이클로덱스트린의 하이드록시프로필, 하이드록시에틸, 글루코실, 말토실 및 말토트리오실 유도체 등의 사이클로덱스트린과 같은 용해 강화제에 의해 증가될 수 있다. 특정 구현예에서 사용되는 이러한 용해 강화제의 일 예가 하이드록시프로필-베타 사이클로덱스트린 (HPBC)이다. 일 구현예에서, 조성물은 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 0.1% - 20%, 다른 구현예에서, 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 1% - 15%, 특정 구현예에서 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 2.5% - 10%로 포함한다. 공-용매로는 폴리소르베이트 (예, 폴리소르베이트 20, 60 및 80), 폴리옥시에틸렌/폴리옥시프로필렌 계면활성제 (예로, Pluronic F-68, F 84 및 P-103), 사이클로덱스트린, 지방산 글리세롤-폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 기타 가용화제, 예를 들어 옥톡시놀 40, 텔로사폴 (Tyloxapol) 및 플루로닉 (Pluronic), 또는 그외 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 물질, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 사용되는 용해 강화제의 양은 조성물내 아잘라이드 항생제의 양에 따라 결정될 것이며, 아잘라이드 양이 많을수록 용해 강화제도 더 많이 사용될 것이다. 전형적으로, 용해 강화제는 성분에 따라 0.01 중량% - 20 중량%의 수준으로 사용된다. 특정 구현예에서, 그 범위는 1% - 5% 또는 0.1% - 2%이다. 습윤제로는 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 가용화제는, 용액 중의 아잘라이드 항생제를 비롯한 국소 조성물의 다른 성분들을, 용액 중에 유지시키는 것을 도울 수 있다. 습윤제는 제형의 조직 상의 펴짐성에 일조한다.
- [0037] 필요에 따라, 퀼레이트를 적량으로 사용함으로써, 용액으로부터 유리 2가 금속 이온을 제거할 수 있다. 특정 구현예에서, 과도한 유리 금속 이온을 제거하기 위해, EDTA 다이소듐이 사용된다. EDTA와 더불어, Dequest 2060과 같은 다른 퀼레이트제도 사용될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 제형은 다음과 같은 성분 하나 이상을 함유할 수 있다: 계면활성제, 부차적인 약제를 비롯한 보강제, 항산화제, 긴장성 조절제 (tonicity adjuster), 보존제, 점증제 또는 점성 변형제 등. 제형내 첨가제로는 염화

나트륨, EDTA (다이소듐 에데타이트), 및/또는 BAK (벤즈알코늄 클로라이드), 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 클로로헥시딘, 및 소듐 퍼보레이트를 포함한다. 또한, 적정 보존제로, 폴리쿼터늄-1, 티메로살, 클로로부타놀, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알코올, 소르브산 또는 그외 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 물질을 포함한다. 전형적으로, 이러한 보존제는 0.001 중량% - 1.0 중량%의 수준으로 사용된다.

[0039] 또한, 제형은 1종 이상의 항산화제를 사용한다. 이용가능한 항산화제로는, 비제한적으로, 소듐 바이설파이트, 부틸화 하이드록시 톨루엔 (BHT), 티오우레아 및 소듐 포름알데하이드 설폭실레이트를 포함한다.

[0040] 또한, 제형은, 박테리아 또는 기생 동물의 감염을 치료 또는 예방하기 위해 간단한 투약 용법을 사용할 수 있도록, 최소 투약 횟수로도, 조직에서 충분히 높은 농도를 달성할 수 있다. 이를 위해, 특정 구현예에서, 아잘라이드 항생제의 데포를 눈 또는 눈 주변 조직과 접촉되게 형성시키거나 또는 공급하는 기술이 사용된다. 데포는, 눈물에 의해 빨리 제거되지 않는 아잘라이드 항생제의 소스를 지칭한다. 이는, 아잘라이드 항생제가 1회 적용에 의해 눈 조직의 표면 상에 유체 중에 고농도로 연속적이고 지속적으로 존재할 수 있도록 한다. 일반적으로, 흡수는 용해된 약물의 농도와 외부 조직과 약물-함유 유체의 접촉 기간에 따라 결정되는 것으로 생각된다. 약물은 유체의 제거 및/또는 조직으로의 흡수에 의해 제거되므로, 더 많은 약물이 데포에서 보충되는 유체에 예컨대 용해되어 제공된다.

[0041] 이에, 데포의 사용은 대체적으로 용해성 또는 난용성인 아잘라이드 항생제의 전형적으로 느리고, 낮은 침투 속도에 비추어, 조직으로의 부하를 보다 쉽게 촉진시킨다. 농축된 약물의 볼루스를 보유한 데포는, 아잘라이드 항생제를 조직으로 효과적이고 천천히 "펌핑"할 수 있다. 아잘라이드 항생제가 눈 조직으로 침투됨에 따라, 그곳에 축적되며, 이의 반감기가 길어 쉽게 제거되지 않는다. 아잘라이드 항생제가 더 많이 "펌핑"됨에 따라, 조직내 농도는 증가하고, 궁극적으로 최소 저해 농도 역치에 도달하거나 이를 초과하게 되며, 따라서 조직은 아잘라이드 항생제로 부하 (loading)된다. MIC₅₀을 현저하게 초과하거나, 또는 일부 구현예들에서 MIC₉₀ 수준을 초과함으로써, 독성 한계를 초과하지 않은 한, 조직에서 아잘라이드 항생제를 제거하는 속도는 느리기 때문에, 치료학적 유효 농도가 장기간 조직에서 활성인 상태로 유지될 것이다. 따라서, 데포에 따라서는, 1회 이상의 적용으로 완전한 투약 용법을 제공할 수 있다. 실제, 이러한 간단한 투약 용법은 눈 조직에 6 - 14일간 치료 농도를 제공할 수 있다. 투약 용법은, 특정 구현예에서, 1-3일 동안 1일 당 1 내지 2회의 투약을 포함한다. 다른 구현예에서, 1일 1회 또는 2회 투여, 생체내 제공하기 위해 6일 이상의 치료, 보다 전형적으로 6 - 14일의 치료를 포함한다.

[0042] 데포는, 아잘라이드 항생제가 그 안에서 충분한 농도 수준로 제공될 수 있고 데포로부터 방출가능한 한, 그리고 데포가 조직으로부터 쉽게 제거되지 않는 한, 다양한 형태를 취할 수 있다. 데포는, 일반적으로 투여 후 약 30분 이상, 일부 구현예들에서 2시간 이상, 또는 4시간 이상 유지된다. 용어 "유지"는, 데포 조성물 또는 아잘라이드 항생제 모두 지정된 시간 전에 다 소모되거나 또는 조직에서 소거되지 않는다는 것을 의미한다. 일부 구현예들에서, 데포는 최대 8시간 이상 유지될 수 있다. 전형적인 눈 데포 제형으로는 수성 폴리머 혼탁제, 연고제 및 고형 인서트 (solid insert)를 포함한다. 특정 구현예에서, 폴리머 혼탁제가 사용된다.

[0043] 특정 구현예에서, 아잘라이드 항생제를 눈 조직에 투여하기 위한 아잘라이드 제형의 형태는 수성 폴리머 혼탁제이다. 본원에서, 아잘라이드 항생제 또는 폴리머 혼탁화제 중 1종 이상이 전술한 특성을 가진 수성 매질에 혼탁된다. 아잘라이드 항생제는 특정 구현예에 따른 pH 범위에서 용액 (수용성)내에, 또는 용액 및 혼탁액내에 존재할 수 있지만, 아잘라이드 항생제는 혼탁액내에 있을 수 있다. 항생제의 상당량이 혼탁액내에 존재할 수도 있다. 수용성 혼탁화제가 아잘라이드 항생제의 혼탁액과 함께 사용하기 적합하지만, 폴리머 혼탁화제는 혼탁액내에 있을 수 있다 (즉, 수불용성 및/또는 수 팽창성). 혼탁화제는, 조직에서의 투약 형태의 체류 시간을 증가시키고, 혼탁액의 안정성을 제공하기 위해 사용된다. 또한, 보다 긴 방출 시간 및 보다 균일한 방출 프로파일 측면에서, 약물의 서방성도 강화할 수 있다.

[0044] 폴리머 혼탁화제의 예로는 텍스트란, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 다당류 겔, Gelrite™, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 셀룰로스 폴리머, 및 아크릴산의 폴리머 또는 코폴리머와 같은 카르복시-함유 폴리머 뿐만 아니라 그외 폴리머 완화제 (polymeric demulcent)를 포함한다. 일 구현예에서, 폴리머 혼탁화제는 수용성, 수불용성 폴리머, 특히 일부 가교된 카르복시-함유 폴리머이다.

[0045] 본 발명의 실시에 사용되는 가교된 카르복시-함유 폴리머는, 일반적으로, 당해 기술 분야에 널리 공지되어 있다. 일 구현예에서, 이러한 폴리머는 약 90% 이상으로 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 존재하는 모노머의 총 중량을 기준으로, 또는 카르복시를 함유한 모노에틸렌 불포화된 1종 이상의 모노머 (이는 본원에서 때때로 카르복시-비닐 폴리머로 언급됨)의 총 중량을 기준으로, 약 95 중량% - 약 99.9 중량%로 제조될 수 있다.

특정 구현예에서, 아크릴산이 카르복시를 함유한 모노에틸렌으로 불포화된 모노머이지만, 다른 불포화된, 중합 가능한 카르복시-함유 모노머, 예를 들어, 메타크릴산, 에트아크릴산, 베타-메틸아크릴산 (크로톤산 (crotonic acid)), cis-알파-메틸크로톤산 (앙겔산 (angelic acid)), 트랜스-알파-메틸크로톤산 (티글산 (tiglic acid)), 알파-부틸크로톤산, 알파-페닐아크릴산, 알파-벤질아크릴산, 알파-사이클로헥실아크릴산, 베타-페닐아크릴산 (신남산), 쿠마르산 (o-하이드록시신남산), 웜벨산 (umbellic acid) (p-하이드록시쿠마르산) 등도, 아크릴산과 더불어, 또는 아크릴산 대신 사용될 수 있다.

[0046]

상기한 폴리머는 2관능성 가교제 등의 다관능성 가교제에 의해 가교될 수 있다. 가교 정도는 불용성 폴리머 입자를 형성하는데 충분하여야 하지만, 아잘라이드 항생제의 지속적인 방출을 과도하게 방해할 만큼 높진 않아야 한다. 전형적으로, 폴리머는 단지 일부만 가교된다. 특정 구현예에서, 가교제는 존재하는 모노머의 총 중량을 기준으로, 약 0.01% - 약 5%, 일부 구현예들에서, 약 0.1% - 약 5.0%, 특정 구현예에서, 약 0.2% - 약 1%의 양으로 포함된다. 이러한 가교제들 중에서도, 비-폴리알케닐 폴리에테르 2관능성 가교 모노머, 예컨대 다이비닐 글리콜; 2,3-다이하이드록시헥사-1,5-다이엔; 2,5-다이메틸-1,5-헥사다이엔; 다이비닐벤젠; N,N-다이알릴아크릴 앤미드; N,N-다이알릴메타크릴애민드 등이 포함된다. 또한, 4개 이상의 탄소 원자와 3개 이상의 하이드록시기를 함유한 다가 알코올을, 알릴 브로마이드 등과 같은 알케닐 할라이드, 예를 들어 폴리알릴 슈크로스 또는 폴리알릴 펜타에리트리톨 등으로 에테르화함으로써 제조되는, 말단에 H₂C=C< 기를 가지고 있는 알케닐 에테르 그룹 평과 같이, 문자 1개 당 2 이상의 알케닐 에테르 그룹핑 (grouping)을 가진 폴리알케닐 폴리에테르 가교제가 포함되며, 예로, Brown 미국 특허 출원 2,798,053을 참조하며, 이 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 또한, 가교제로서, 문자량 약 400 - 약 8,000의 다이올레핀성 비-친수성 마크로머 가교제 (diolefinic non-hydrophilic macromeric crosslinking agent), 예를 들어, 다이올과 폴리올의 불용성의 다이- 및 폴리-아크릴레이트 및 메타크릴레이트, 다이이소시아네이트-하이드록시알킬 아크릴레이트, 또는 폴리에스테르 다이올, 폴리에테르 다이올 또는 폴리실록산 다이올으로부터 유래되는 이소시아네이트 말단의 프리폴리머 (isocyanate terminated prepolymer)와 하이드록시알킬메타크릴레이트의 메타크릴레이트 반응 생성물 등이 사용될 수 있으며; Mueller et al. 미국 특허 4,192,827 및 4,136,250을 참조하며, 이들 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0047]

가교된 카르복시-비닐 폴리머는, 가교제 또는 가교제들과 더불어, 존재하는 유일한 모노에틸렌 불포화 모노머로서, 카르복시-비닐 모노머 또는 모노머들로부터 제조될 수 있다. 일부 구현예들에서, 폴리머는, 카르복시-함유성 모노에틸렌 불포화 모노머 또는 모노머들의 최대 약 40 중량% 또는 약 0% - 약 20 중량%가, 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르, 예로 메틸 메타크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 부틸 아크릴레이트, 2-에틸헥실아크릴레이트, 옥틸 메타크릴레이트, 2-하이드록시에틸-메타크릴레이트, 3-하이드록시프로필아크릴레이트 등, 비닐 아세테이트, N-비닐피롤리돈 등을 포함하는, 생리학적으로 그리고 눈에 무해한 성분들만 함유한 1종 이상의 비-카르복시-함유성 모노에틸렌 불포화 모노머 또는 모노머들로 치환된 것으로; 상기한 추가적인 모노에틸렌 불포화 모노머에 대한 보다 다양한 목록에 대해서는 Mueller 등의 미국 특허 4,548,990를 참조한다.

[0048]

일부 구현예들에서, 폴리머는, 가교 모노머가 2,3-다이하이드록시헥사-1,5-다이엔 또는 2,3-다이메틸헥사-1,5-다이엔인, 일부 가교된 아크릴산 폴리머이다. 특정 구현예에서, 시판 폴리머로는 폴리카르보필 (polycarbophil) (Noveon AA-1)과 Carbopol™을 포함한다. 특정 구현예는, 서방형 국소 전달 시스템인 폴리카르보필이 포함된 상표 DuraSite®로 알려진 카르복시-함유 폴리머 시스템을, 본 발명의 수성 폴리머 혼탁 조성물에 사용한다.

[0049]

본 발명을 실시하는데 사용되는 가교된 카르복시-비닐 폴리머는, 기존의 유리 라디칼 중합 촉매를 이용해, 모노머를 등가 구 직경 (equivalent spherical diameter)이 약 25 μm 이하인 견조 입자 크기로까지 혼탁 또는 애밀전 중합함으로써, 제조할 수 있으며; 즉, 등가 구 직경이 약 1 - 약 25 μm 또는 약 3 - 약 20 μm, 일부 구현예들에서, 1 μm - 10 μm 크기 범위인 견조 폴리머 입자를 제공하도록, 제조할 수 있다. 일반적으로, 이러한 폴리머는 약 250,000 - 약 4,000,000 및 3,000,000,000 - 4,000,000,000와 같이 다양하게 보고된 바 있는 문자량을 가질 것이다. 큰 폴리머 입자를 상기한 크기까지 기계적인 밀링함으로써 수득한 폴리머 입자의 사용은 방지된다.

[0050]

일 구현예에서, 가교된 카르복시-비닐 폴리머의 입자는 단분산성이며, 이는 주된 입자 크기 분포에서 10 μm 영역 이내에 입자의 80% 이상이 해당되는, 견조 입자 크기 분포를 가진다는 것을 의미한다. 특정 구현예에서, 주를 이루는 입자 크기 분포에서 10 μm 영역 이내에 입자의 90% 이상이, 일부 구현예에서, 95% 이상이 포함된다. 또한, 단분산성 입자 크기는, 크기가 1 μm 미만인 입자가 20% 이하, 일부 구현예들에서 10% 이하, 다른 구현예

에서 5% 이하라는 것을 의미한다. 단분산성 입자들의 사용은 최대 점성을 제공해 줄 것이며, 소정의 입자 크기에 대해 눈 약제 전달 시스템의 눈 체류 시간의 증가를 제공해 줄 것이다. 특정 구현예에서는, 건조 입자의 크기가 10 μm 이하인 단분산성 입자가 사용된다. 좁은 입자 크기 분포는 양호한 입자 패킹 (packing)에 도움이 된다.

[0051] 수성 폴리머 혼탁제는 일반적으로 아잘라이드 항생제를 약 0.05% - 약 25%, 특정 구현예에서, 약 0.1% - 약 20%, 일부 구현예들에서 약 0.5% - 약 15%, 일부 구현예들에서 약 1% - 약 12%, 특정 구현예에서, 약 2% - 약 10.0%의 함량으로, 그리고 폴리머 혼탁화제를 약 0.05% - 약 10%, 특정 구현예에서, 약 0.1% - 약 5%, 일부 구현예들에서 약 0.1% - 약 1.0%의 함량으로 포함한다. 전술한 수불용성, 수팽창성의 가교된 카르복시-비닐 폴리머의 경우, 다른 구현예에서, 폴리머 혼탁화제는, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.5% - 약 2.0%, 특정 구현예에서, 약 0.5% - 약 1.2%, 특정 구현예에서, 약 0.5% - 약 1.0%의 함량으로 사용된다. 폴리머 혼탁화제는 단수형으로 언급되지만, 가교된 카르복시-함유 폴리머와 같이 1종 이상의 폴리머 혼탁화제가 언급된 범위에 포함되는 총 중량으로 사용될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 일 구현예에서, 조성물은 Noveon AA-1(polycarbophil)과 같은 폴리머 혼탁화제를 약 0.5% - 약 1.0%로 포함한다.

[0052] 일 구현예에서, 일부 가교된 불용성의 카르복시-비닐 폴리머 입자의 함량, pH 및 삼투압 물 농도는 상호 상관성이 있을 수 있으며, 넘버 25 샤프트와 12rpm에서 13R 소규모 샘플 어댑터가 장착된 브룩필드 디지털 LVT 점도계를 이용하여 실온 (약 25°C) (Brookfield Engineering Laboratories Inc.; Middleboro, Mass.)에서 측정하였을 때, 약 50 - 약 100,000 cpoise, 특정 구현예에서, 약 1,000 - 약 30,000 또는 약 1,000 - 약 10,000 cpoise 범위의 점성을 가진 조성물을 제공하기 위한 가교도와 상관성이 있을 수 있다. 다른 구현예에서, 점성이 500 - 5000 cpoise 범위에 있을 경우, 이는 넘버 CP-52 샤프트를 선택하여 브룩필드 모델 DV-11+에서 6 rpm에서 측정할 수 있다.

[0053] 하이드록시프로필 메틸셀룰로스와 같은 수용성 폴리머가 혼탁화제로 사용되는 경우, 점성은 전형적으로 약 10 - 약 400 cpoise, 더 전형적으로 약 10 - 약 200 cpoise 또는 약 10 - 약 25 cpoise일 것이다.

[0054] 수성 용액에서, 약 50 kDa - 약 100 kDa 범위의 분자량을 가진 양이온성 폴리머가 사용되는 경우, 키토산이 약 0.01% - 약 1.0%의 범위로 존재할 수 있다. 양이온성 폴리머 또는 키토산의 양은, 약 0.01%, 0.025%, 0.05%, 0.075%, 0.10%, 0.15%, 0.20%, 0.25%, 0.30%, 0.35%, 0.40%, 0.45%, 0.5%, 0.75% 및 1.0%를 비롯한 임의 함량 및 이들 수치 사이의 임의 함량일 수 있다. 약 500 - 약 3,000 kDa 범위와 같은 고분자량의 양이온성 폴리머가 사용되는 경우, 양이온성 폴리머의 유익한 점도를 달성하기 위한 필요량은 실질적으로 줄어들 수 있다. 예를 들어, 500 kDa - 약 5,000 kDa 키토산의 양은 약 0.01% 및 0.5%의 범위이거나, 또는 예컨대 0.01%, 0.015%, 0.020%, 0.025%, 0.030%, 0.035%, 0.040%, 0.045%, 0.05%, 0.1%, 0.15%, 0.20%, 0.25%, 0.30%, 0.35%, 0.40%, 0.45%, 0.50%, 0.75% 및 1.0%를 비롯하여 그 사이의 임의 함량의 범위일 수 있다.

[0055] 추가적인 측면은 아잘라이드 항생제와 조합한 추가적인 약제의 사용을 포함한다. 농축 아잘라이드 항생제, 추가적인 약제 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물은 유익하게는 쉽게 투여할 수 있으며, 다중적인 형태 또는 증상을 동시에 치료 또는 예방할 수 있다. 유동체 및 고형체 형태 등의 본원에 기술된 임의의 조성물 형태로 존재할 수 있는 "추가적인 약제"는, 국소 적용에 유효하며, 아잘라이드 항생제와 함께 사용가능하며, 눈에 적용가능한, 약제학적으로 활성인 화합물이다. 전형적으로, 추가적인 약제로는, 다른 항생제 (아잘라이드 항생제 이외의 항생제), 항바이러스제, 항진균제, 마취제, 스테로이드제 및 비-스테로이드제 항염증제를 비롯한 항염증제, 및 항-알레르기제를 포함한다.

[0056] 적정 약제의 예로는, 아미노글리코시드, 예컨대, 아미카신 (amikacin), 젠타마이신 (gentamycin), 토브라마이신 (tobramycin), 스트렙토마이신 (streptomycin), 네틸마이신 (netilmycin) 및 카나마이신 (kanamycin); 플루오로퀴놀론, 예컨대, 가티플록사신 (gatifloxacin), 목시플록사신 (moxifloxacin), 시프로플록사신 (ciprofloxacin), 노르플록사신 (norfloxacin), 오플록사신 (ofloxacin), 트로바플록사신 (trovafloxacin), 로메플록사신 (lomefloxacin), 레보플록사신 (levofloxacin) 및 텔리트로마이신 (telithromycin), 네옥사신 (enoxacin); 나프티리딘; 셀폰아미드; 폴리믹신 (polymyxin); 클로람페니콜 (chloramphenicol); 네오마이신; 파라모모마이신 (paramomomycin); 콜리스티메테이트 (colistimethate); 박시트라신 (bacitracin); 반코마이신 (vancomycin); 테트라사이클린; 리팜핀 (rifampin) 및 이의 유도체 ("리팜핀 (rifampin)"); 사이클로세린; 베타-락탐; 세팔로스포린 (cephalosporin); 암포테리신 (amphotericin); 플루코나졸 (fluconazole); 플루시토신 (flucytosine); 나타마이신 (natamycin); 미코나졸 (miconazole); 캐토코나졸; 코르티코스테로이드; 디클로페낙 (diclofenac); 플루르비프로펜 (flurbiprofen); 케토롤락 (ketorolac); 수프로펜 (suprofen); 코몰린

(comolyn); 로독사미드; 레보카바스틴 (levocabastin); 나파졸린 (naphazoline); 안타졸린 (antazoline); 및 페니라미만 (pheniramimane)을 포함한다. 이들 다른 약제들은 일반적으로 당해 기술 분야의 당업자에게 이해되는 바와 같이, 약제학적인 유효량으로 존재한다. 이들 함량은 일반적으로 유동체 제형의 경우 약 0.01 - 5%, 더 전형적으로는 0.1 - 2%, 고형제 제형의 경우 0.5 - 50%의 범위내이다.

[0057] 본 발명의 스테로이드계 항염증제로는 글루코코르티코이드, 예컨대 텍사메타손, 로테프레드놀 (loteprednol), 리메솔론 (rimexolone), 프레드니솔론 (prednisolone), 프레드니솔론 아세테이트, 디플루프레드네이트 (difluprednate), 플루티카손 (fluticasone) 프로피오네이트, 부세소나이드 (busesonide), 트리암시놀론 (triamcinolone), 베클로메타손 (beclomethasone), 모메타손 푸로에이트 (mometasone furoate), 플루오로메톨론 및 하이드로코르티손 (hydrocortisone)을 포함한다. 또한, 원용에 의해 본 명세서에 포함되는 미국 특허 5,223,493에서와 같은 텍사메타손 유도체도 사용될 수 있다. 구체적인 화합물로는, 텍사메타손의 21-벤질 에테르 유도체와 같은 "텍사메타손의 21-에테르 유도체"를 포함한다.

[0058] 특정 구현예에서, 비-스테로이드계 항염증제로는 디클로페낙 (diclofenac), 플루르비프로펜 (flurbiprofen), 케토롤락 (ketorolac) 및 수프로펜 (suprofen)을 포함한다. 본 발명에서 사용가능한 그외 비-스테로이드계 항염증제로는, 1형 및 2형 사이클로옥시게나제 저해제로도 지칭되는 프로스타글란딘 H 신텐타제 저해제 (Cox I 또는 Cox II), 예컨대, 네파페낙 (nepafenac), 암페낙 (amfenac), 인도메타신 (indomethacin), 나프록센 (naproxen), 이부프로펜 (ibuprofen), 브롬페낙 (bromfenac), 케토프로펜 (ketoprofen), 메클로페나메이트 (meclofenamate), 피록시캄 (piroxicam), 셀린닥 (sulindac), 메파남산 (mefanamic acid), 디플루시날 (diflusinal), 옥사프로진 (oxaprozin), 톨메틴 (tolmetin), 페노프로펜 (fenoprofen), 베녹사프로펜 (benoxaprofen), 나부메토 (nabumetone), 에토돌락 (etodolac), 페닐부타존, 아스피린, 옥시펜부타존, NCX-4016, HCT-1026, NCX-284, NCX-456, 테녹시캄 (tenoxicam) 및 카프로펜 (carprofen); 2형의 사이클로옥시게나제 선택적인 저해제, 예컨대 NS-398, 비옥스 (vioxxx), 셀레콕시 (celecoxib), P54, 에토돌락 (etodolac), L-804600 및 S-33516; PAF 길항제, 예컨대 SR-27417, A-137491, ABT-299, 아파판트 (apafant), 베파판트 (bepafant), 미노파판트 (minopafant), E-6123, BN-50727, 누파판트 (nupafant) 및 모디파판트 (modipafant); PDE IV 저해제, 예컨대, 아리플로 (ariflo), 토르바필린 (torbafylline), 롤리프람 (rolipram), 필라미나스트 (filaminast), 피클라밀라스트 (piclamilast), 시팜필린 (cipamylline), CG-1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY-19-8004, 및 로플루밀라스트 (roflumilast); 사이토카인 생산 저해제, 예컨대 NFkB 전사 인자의 저해제; 또는 당해 기술 분야에 공지된 기타 항염증제를 포함한다.

[0059] 제형에 포함되는 항염증제의 농도는 선택 물질 또는 물질들과 치료 중인 염증 유형에 따라 달라진다. 농도는 제형을 국소 적용한 후 눈에서 염증을 완화시키는데 충분한 농도일 것이다. 이러한 양을 본원에서는 "항염증에 대한 유효량"이라고 한다. 본 발명의 제형은 1종 이상의 항염증제를 약 0.01 - 약 5%의 함량으로 또는 추가적인 약제에 대한 전술한 바와 같이 약 0.1 - 약 2%의 범위로, 또는 약 0.01 - 약 1.0 중량%의 범위로 포함할 수 있다.

[0060] 아잘라이드 항생제 농축 제형은 국소 투여를 통한 투여용으로 제형화될 수 있다. 제형은 인간 및 다양한 인간을 제외한 동물에게 투여할 수 있으며, 인간을 제외한 동물로는 비제한적으로 소, 양, 말, 돼지, 염소, 토끼, 개, 고양이 및 기타 포유류를 포함한다.

[0061] 눈 외표면에 아잘라이드 항생제를 적용하는 임의의 전달 기법과 눈 투약 형태는 "국소적으로 적용하는"의 정의 내에 포함된다. 눈의 외표면은 전형적으로 결막의 외층이지만, 눈의 회전 또는 외과적 시술에 의해서와 같이 공막, 각막 또는 다른 눈 조직이 노출될 수 있어, 따라서 외표면일 수 있다. 이러한 경우를 위해, 눈주위 (periocular) 조직은 눈꺼풀의 내표면, 눈 주변 안와 조직 및 눈물샘의 조직과 도관 등의, 누선 분비물 (lachrymal secretion)과 접촉되는 조직으로서 정의된다.

[0062] 일반적으로, 점적 1회 또는 2회와 같은 한번의 적용이 조직에 아잘라이드 항생제를 치료학적 유효 농도 (즉, 감염을 치료 또는 억제시키는 농도)로 제공해준다. 실제, 눈 조성물의 양 및 형태에 따라 좌우되지만, 한번의 적용은 전형적으로 약 2-18시간 이상 동안 조직에 아잘라이드 항생제를 치료학적인 유효량으로 제공할 것이다.

[0063] 본 발명의 아잘라이드 항생제 제형은 안과적인 감염과 관련된 다양한 병태를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 안검염, 안검결막염, 검관선염, 급성 또는 만성 맥립종, 산립종, 누낭염, 누선염 및 주사성 좌창 등의 눈꺼풀의 병태; 결막염, 신생아 안염 및 트라코마 등의 결막의 병태; 각막궤양, 표층 각막염, 간질성 각막염, 각결막염, 이물 및 수술 후 감염 등의 각막의 병태; 및 안내염, 감염성 포도막염 및 수술 후 감염 등의 전안방 (anterior chamber)과 홍채의 병태는, 아잘라이드 항생제의 국소 적용에 의해 치료할 수 있는 조직 및

병태의 일부이다. 감염 예방은 수술 전의 처리 뿐만 아니라 그외 의심되는 감염성 병태 또는 접촉에 대한 수술 전 처리 (pre-operative treatment)를 포함한다. 예방학적 상황의 예로는 안검성형술 (blepharoplasty), 산립 종의 제거, 검판 봉합술 (tarsorrhaphy), 세관 및 누관의 배액 시스템에 대한 시술 및 그외 눈꺼풀 및 눈물 기관에 대한 수술적인 시술과 같은 외과적 시술 전의 처리; 익상편 (pterygium), 검열반 (pingueculae) 및 종양의 제거, 결막 이식, 좌상, 화상 및 찰과상과 같은 외상성 상해 및 결막판 (conjunctival flap) 등의 결막 수술; 이물 제거, 각막 절개 및 각막 이식 등의 각막 수술; 광굴절 시술 (photorefractive procedure) 등의 굴절 수술; 여과포 (filtering blebs) 등의 녹내장 수술; 전안방의 천자 (paracentesis); 홍채 절제; 백내장 수술; 망막 수술; 및 외안근과 관련된 시술을 포함한다. 또한, 신생아 안염의 예방도 포함된다. 제형은 접안제로서 투여되거나, 또는 안검염의 경우 접안제로 눈꺼풀을 닦아낼 수 있다.

[0064] 리본 형태 (ribbon form)로 눈 투여하는데 유익한 점성 범위는 약 30,000 - 약 100,000 centipoise이다. 다른 예로, 접안제의 경우 약 1,000 - 30,000 centipoise 범위의 점성이 유용하다. 일부 구현예들에서, 점성은 1200 - 약 20,000 centipoise, 다른 구현예에서, 약 1500 - 약 10,000, 다른 구현예에서, 약 3000 centipoise이다.

[0065] 아잘라이드 항생제의 데포는 몇가지 수단에 의해 눈 내부에 형성시킬 수 있다. 일 구현예에서, 국소 투여용 데포는, 눈 및 주변 영역 등의 조직으로의 투여로 인한 pH 상승시, 용액의 점성을 빠르게 증가시키는, 일부 가교된 카르복시-함유 폴리머를 제형에 함유시킴으로써 형성시킬 수 있다. 다른 구현예에서, 아잘라이드 항생제 데포는 항생제 조성물의 볼루스를 눈으로 주입함으로써 형성시킬 수 있다. 일 구현예에서, 주입물을 눈 투여하는 방법은, 주변 조직으로의 물질의 복효형 방출을 달성하기 위해, 공막 안에 물질의 데포를 형성시키는 것이다. 공막내 투여 방법은 1998년 8월 3일자 미국 특허 출원 09/127,920과 미국 특허 6,378,526, 및 계류 중인 1999년 8월 2일자 미국 출원번호 09/366,072과 현행 미국 특허 6,397,849에 기술되어 있다. 데포를 형성하는 다른 수단으로 전달할 약물 볼로스가 부하된 인서트의 사용을 포함한다. 눈꺼풀 아래에 배치되는 인서트는 예를 들어 눈 및 눈 주위 영역으로 치료제를 전달하는데 사용되어 왔다.

[0066] pH 약 6 - 약 6.8, 또는 다른 구현예에서, 약 6.0 - 약 6.5 또는 pH 약 6.2 - 약 6.4, 또는 다른 구현예에서 약 6.25 - 약 6.35 또는 약 6.3에서, DuraSite[®] 또는 기타 유사한 폴리아크릴산 타입의 폴리머를 포함하는 아잘라이드 항생제 농축 제형을 눈에 투여하는, 일 구현예에서, 폴리머는 pH가 더 높은 눈물액과 접촉시 팽창할 것이다. 이러한 젤화 또는 젤화 증가로, 아잘라이드 항생제는 젤 안에 포집되게 되며, 따라서 항생제가 용액 중에 있는 경우에라도 조성물의 눈 체류 시간은 연장된다. 아잘라이드 항생제가 젤 폴리머 매트릭스 안에 유지되는 경우, 항생제는 경시적으로 서서히 손상된 조직으로 방출된다. 이러한 모든 현상들은 궁극적으로 환자의 안락함을 증가시키고, 아잘라이드 항생제가 눈 조직과 접촉하는 시간을 늘임으로써, 눈에서 약물 흡수 수준과 제형의 작용 지속 기간을 증가시키게 된다. 이를 항생제는, 투여전 pH 조건에서는 수성 제형 중에서의 분해가 최소화되고 상대적으로 높은 용해성을 나타내며, 젤화 조성물의 이점을 가진다.

[0067] 유동체 접안제로부터 형성되는 점성 젤은, 전형적으로, 눈에서의 체류 시간이 약 2 - 약 4시간, 예컨대, 약 2 - 약 3시간의 범위이다. 이를 약물 전달 시스템에 포함된 물질은, 약물의 분자량, 이의 이온화 상태, 약물 부하 수준 및 시스템의 pH 뿐만 아니라 존재할 수도 있는 눈 표면에 사용 가능한 이온 교환 수지와 같은 임의의 약물 전달 보강제와 같은 인자들에 따라 결정되는 속도로, 젤에서 방출될 것이다.

[0068] 눈의 아잘라이드 제형에 대한 일 구현예는 약 2%, 약 3%, 약 4% 및 약 5%의 아지트로마이신과 전달 비히클로서 DuraSite[®]를 포함한다. 이러한 제형은 세균성 결막염을 치료하기 위한 것이다. 제형은 구연산염 완충제를 사용하지 않으며, 전달 비히클로서 DuraSite[®]를 포함할 수 있다. 아울러, 일 구현예에서, 눈 제형은 엑사메타손과 같은 항염증제를 포함한다. 제형은, 아지트로마이신을 포함할 뿐만 아니라, pH가 약 6 - 약 7이고, 삼투압 물 농도는 약 300 mOsm/kg이다. 일부 구현예들에서, 삼투압 물 농도는 약 250 - 약 330 mOsm/kg이고, 다른 구현예에서, 300 mOsm/kg이다. 본 제형은 약 1000 - 약 5000 cps의 점성을 가질 수 있다. 일부 구현예들에서, 점성은 약 1000 - 약 2000 cps이며, 일부 구현예들에서, 점성은 약 1500 cps이다.

[0069] 실시 예 1

[0070] 12L 규모로 제조된 눈 제형

[0071] 제1 단계로, EDTA, 소듐 클로라이드 및 폴리카르보필 (용액 #1)을 오버헤드 믹서를 사용해 30분간 혼합한다. 그런 후, 이 용액을 스테인레스 스틸 압력 캔으로 이동시킨다. 용액은 압력을 이용해 100 매쉬 스크린을 통해 12 L 용기로 이동시킨다. 이 용액을 탱크에 넣어 30분간 121.1 °C에서 살균한다. 제2 단계로, 소듐 하이드록

사이드를 무균 하에 $0.2 \mu\text{m}$ 필터를 통해 용액 #1이 담긴 용기에 첨가한다. 소듐 하이드록사이드의 필요량은 배치의 최종 pH가 6.3에 도달하도록 결정된다. 스테인레스 스틸 압력 캔과 수송 라인을 하우스 탈이온수로 헹군다. 제3 단계로, 만니톨, 염산, 아지트로마이신, 벤즈알코늄 클로라이드 (BAC) 및 폴록사며 407 (용액 #2)을 함께 혼합한다. 아지트로마이신의 용해를 촉진시키기 위해 염산을 첨가한다. 용액 #2에서 고형 성분들을 모두 완전히 용해시킨 후, $0.2 \mu\text{m}$ 필터를 통해 12 L 용기로 무균적으로 이동시킨다. 다른 예로, 최종 단계로서 pH 6.3을 달성하기 위해 소듐 하이드록사이드를 첨가할 수 있다. 스테인레스 스틸 압력 캔과 필터는 이후 탈이온수로 헹구고, 헹굼액을 12 L 용기에 담긴 용액으로 무균적으로 첨가한다. 헹굼액의 부피는 최종 배치 부피 12 L에 도달하도록 결정된다. 표 1을 참조한다.

[0072] 도 1에 나타낸 바와 같이, 구연산과 같은 약 산이 첨가되지 않은 본 발명의 제형은 구연산이 사용된 제형에 비해 경시적으로 높은 안정성을 획득한다.

실시예 2 - 키토산을 첨가하여 12 L 규모로 제조된 눈 제형

[0073] 제1 단계로, EDTA, 소듐 클로라이드 및 폴리카르보필 (용액 #1)을 오버헤드 믹서를 사용해 30분간 혼합한다. 그런 후, 이 용액을 스테인레스 스틸 압력 캔으로 이동시킨다. 용액은 압력을 이용해 100 메쉬 스크린을 통해 12 L 용기로 이동시킨다. 이 용액을 탱크에 넣어 30분간 121.1 °C에서 살균한다. 제2 단계로, 소듐 하이드록사이드를 무균 하에 $0.2 \mu\text{m}$ 필터를 통해 용액 #1이 담긴 용기에 첨가한다. 소듐 하이드록사이드의 필요량은 배치의 최종 pH가 6.3에 도달하도록 결정된다. 스테인레스 스틸 압력 캔과 수송 라인을 하우스 탈이온수로 헹구고, 무균적으로 $0.2 \mu\text{m}$ 필터를 통해 용기에 투입한다. 제3 단계로, 만니톨과 벤즈알코늄 클로라이드를 물에 용해시켜, 상기 용기에 무균적으로 투입한다. 키토산을 물에 분산시키고, 염산을 첨가하여 키토산을 용해시킨다. 그런 후, 상기 용기로 무균적으로 투입한다. 염산, 아지트로마이신 및 폴록사며 407 (용액 #2)을 함께 혼합한다. 아지트로마이신의 용해를 촉진시키기 위해 염산을 첨가한다. 용액 #2에서 고형 성분들을 모두 완전히 용해시킨 후, $0.2 \mu\text{m}$ 필터를 통해 12 L 용기로 무균적으로 이동시킨다. 다른 예로, 최종 단계로서 pH 6.3을 달성하기 위해 소듐 하이드록사이드를 첨가할 수 있다. 스테인레스 스틸 압력 캔과 필터는 이후 탈이온수로 헹구고, 헹굼액을 12 L 용기에 담긴 용액으로 무균적으로 첨가한다. 헹굼액의 부피는 최종 배치 부피 12 L에 도달하도록 결정된다.

표 1: 염산 제형과 구연산 제형의 조성물

구연산염 무 첨가		구연산 대조군	
물품 #	1053-56-2	물품 #	1053-56-1
구성 성분		농도 (% w/w)	
EDTA	0.1	EDTA	0.1
NaCl	0.25	NaCl	0.25
폴리카르보필	0.95	폴리카르보필	0.95
만니톨	1.5	만니톨	1
BAC	0.01	BAC	0.01
구연산 나트륨	0	구연산 나트륨	0.14
구연산	0	구연산	0.2
폴록사며 407	0.2	폴록사며 407	0.2
아지트로마이신	2	아지트로마이신	2
HCl 2N	2.8	HCl 2N	2.083
NaOH 2N	5.45	NaOH 2N	5.5
물 (잔량)	100	물 (잔량)	100

분석 조건:

pH 6.32

점성 (cp) 1341

삼투압 몰 농도 (mmOsm) 297

분석 조건:

pH 6.29

점성 (cp) 1266

삼투압 몰 농도 (mmOsm) 266

[0077]

표 2: 염산 및 키토산 함유 제형의 조성물

구성 성분	농도 (%w/w)
소듐 에네테이트	0.1
소듐 클로라이드	0.25
폴리카르보필	0.95
키토산	0.025
염산, 2 N	3.6
만니톨	1
벤즈알코올 클로라이드	0.01
폴루사미 407	0.2
아지트로마이신	2
수산화나트륨, 2 N	pH 6.3로 적정하는데 필요한 양
물	100%가 되도록 첨가되는 잔량

[0078]

[0079]

본 발명은 기술된 실시예들 이외의 다양한 조합 및 조건에서도 이용할 수 있으며, 본원에 명시된 본 발명의 범위내에서 수정 또는 변형을 가할 수 있는 것으로 이해된다. 따라서, 예를 들어, 당해 기술 분야의 당업자는, 일상적인 실험을 수행하는 것 이상을 하지 않고도, 본원에 기술된 구체적인 물질 및 방법에 대한 수많은 등가물을 인지하거나, 알 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 간주된다. 본원에 언급된 모든 참조문헌들은 모든 목적으로 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

도면

도면1

