(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61L 12/08

(11) 공개번호 특2003-0068148
(43) 공개일자 2003년08월19일

(21) 출원번호 10-2003-7006333
(22) 출원일자 2003년05월09일
번역문 제출일자 2003년05월09일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/13835
(87) 국제공개번호 WO 2002/43482
(86) 국제출원출원일자 2001년11월27일
(87) 국제공개일자 2002년06월06일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 콜롬비아, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마케도니아, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨, 에쿠아도르, 오만, 필리핀, 모로코,

EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 터어키,

(30) 우선권주장 60/253,757 2000년11월29일 미국(US)

(71) 출원인 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자 모우레이-맥키 메리 플라워스
미국 조지아주 30005 알파레타 미르로우드 드라이브 210

아젤로 마르크 리
미국 조지아주 30033 데카투르 스프링브루크 드라이브 1683

(74) 대리인 최규팔
이은선

심사청구 : 없음

(54) 수성 소독 시스템

요약

콘택트 렌즈와 같은 안과용 장치용 소독제로서 유용한 조성물을 제공한다. 본 조성물은 살미생물제, 바람직하게 폴리헥사메틸렌 바이구아니드 또는 알레시딘, 및 완충제로서 비스-아미노폴리올의 수용성 염, 바람직하게, 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸렌]메틸]메틸아미노)프로판을 포함한다.

명세서

기술분야

본 발명은 통상 안과용 장치의 소독에 유용한 수성 액제에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 특정 살미생물제와 함께 상승효과적으로 작용하는 특정 형태의 완충 시스템을 사용하는 액제를 포함한다. 상기 액제는 특히 콘택트 렌즈 보존 제품을 제조하는데 주성분으로서 유용하다.

콘택트 렌즈와 관련하여 사용하기 위한 소독제는 실질적으로 콘택트 렌즈가 대중에게 사용되어 온 이래로 사용되어 왔다. U. S. Pat. 4,758,595는 보레이트 완충 시스템과 배합된 살균학적 또는 살진균학적 유효량의 폴리헥사메틸렌 바이구아니드 (PHMB) 또는 그의 수용성 염을 포함하는 액제를 기술한다. 원하는 낮은 PHMB 농도에서 평가받은 보레이트 완충 처리된 PHMB 액제가 상응하는 인산 완충처리된 액제보다 더욱 유효하기 때문에 본 발명은 특히 보레이트 완충액을 포함하는 액제의 중요성을 강조하는 것에 주시하여야 하다. British Pat. 1,432,345는 살미생물제로서 폴리머 바이구아니드 및 포스페이트 완충제를 포함하는 콘택트 렌즈 소독제 조성물을 개시한다. 이 특허에 기술된 액제중 PHMB 살미생물제의 농도는 실질적으로 본 발명의 PHMB 농도보다 높다.

1,3-비스(트리스[하이드록시메틸]메틸아미노)프로판에 기초한 생물학적 완충제는 잘 공지되어 있지만 렌즈 보존액으로서의 이들 완충제의 적용은 보편화되어 있지 않다. U. S. Pat. 5,474,700은 콘택트 렌즈 세정액으로서 유용한 것을 교시된 쉽 웜 박테리움(ship worm bacterium)으로부터 유래된 신규한 알칼리성 프로테아제를 기술한다. 추가로 이 액제는 다양한 세제, 계면활성제, 완충제, 안정화제 등을 포함할 수 있다고 기술되어 있다. 이 특허에서 프로테아제의 저해 활성은 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노) 프로판 완충제에서 측정되었다. 그러나, 이 특허는 안과용 액제내 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노) 프로판을 함유하는 것을 교시하거나 제안하지 않고 효소 분석 수행시 완충 시스템 사용하는 것만을 교시한다.

현재까지 다양한 형태의 렌즈에 대하여 요구되는 모든 파라미터를 충족시키는 단일 액제가 발명되지 않았기 때문에 콘택트 렌즈용 보존액으로 사용되는 다양한 제제의 조성은 상당히 다양하다. 예를 들면, 현재 상업적으로 이용가능한 액제중 일부는 낮은 초조함 및/또는 과민증을 제공하지만 효과적으로 소독하기 위해서는 최소 4시간 동안 적셔야 필요가 있다. 상업적으로 이용가능한 다른 액제는 소독제로서는 특히 미심쩍은 티메로졸과 같은 살미생물제를 포함하고, 항균제로서 티메로졸을 사용하지 않기 위하여 시도되어 왔다. 또한, 보레이트 시스템을 포함하는 조성물은 특정 개개인의 눈에는 자극성인 것으로 공지되어 있다.

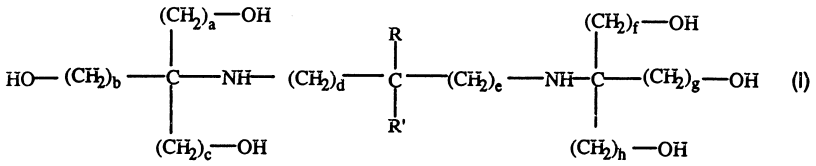
2차로, 그러나 결코 경시되지 않아야 하는 것은 콘택트 렌즈 물질/액제의 적합성이다. 승온에서의 소독은 고함량의 물을 포함하는 콘택트 렌즈에 대하여 실용적인 대체법이 아니다. 일부 렌즈는 특정 소독제의 다양한 성분을 포착하거나 함께 반응하여 이들 렌즈와 상기 액제를 함께 사용되지 못하도록 한다. 이러한 이유에서 , 콘택트 렌즈를 적절하게 유지시키기 위하여 렌즈/액제 매치-업 디렉션(match-up directions)에 환자가 순응하는 것이 필수적이다. 그러나 경험상 환자들은 소수이지만 중요하게도 렌즈 및 액제 제조사의 지침서를 따르지 않고 있다. 최종적으로 모든 소독제가 콘택트 렌즈 분야에서 관심의 대상이 되는 전 범위의 미생물에 대하여 적절하게 유효하지는 않다. 그러므로, 모든 콘택트 렌즈는 아니지만, 거의 대부분의 현재 가능한 콘택트 렌즈에 대하여 유용한 소독제를 개발하려고 노력하고 있다.

앞서 콘택트 렌즈 표면상의 소독제 및 보존제의 결합 및 농축 문제를 제거하고, 눈 조직에 대한 자극을 저하시키기 위한 다수의 노력이 있었지만, 이는 전체적으로 만족스럽지 못하였다. 예를 들면, 낮은 독성 수준에도 불구하고 모든 소독제가 모든 형태의 콘택트 렌즈에 사용하기에 적합하지는 않았다.

따라서, 소독제가 렌즈 표면상에 결합 또는 농축되지 않거나 거의 그렇게 되지 않으면서 눈 조직에 대하여 낮은 수준의 독성 및 높은 수준의 항균제 작용을 유지시키면서 모든 형태의 콘택트 렌즈에 대하여 사용하기 적합한 개선된 소독제가 요구되고 있다.

본 발명은 하드 (PMMA), 소프트 (친수성), 및 산소투과성 (RGP) 콘택트 렌즈와 같은 안과용 장치를 소독하기 위한 개선된 조성물을 제공한다. 이들 조성물에 의해 저농도의 살미생물제로 높은 효능을 갖는 소독제를 제조할 수 있다. 또한, 액제에서 허용되어 사용되는 안과학적으로 허용가능한 첨가제와 본 발명의 조성물의 성분의 일반적인 적합성이 안과용 액제의 제법에서 광범위한 적용을 제시한다.

일면으로 본 발명은 하기 화학식을 갖는 화합물 및 살미생물제를 포함하는 수성 액제에 관한 것이다:



(I)

상기 식에서,

a, b, c, d, e, f, g, 및 h는 독립적으로 정수 1 내지 6이고;

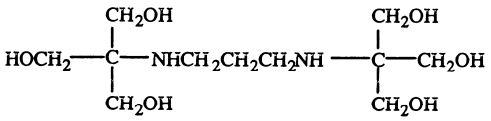
R 및 R'은 -H, $-CH_3$, $-(CH_2)_{2-6}-H$, 및 $-(CH_2)_{1-6}-OH$으로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

본 발명은 예를 들면, 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노) 프로판으로 완충 처리되고 또한 특정 살미생물제 및 살진균제를 포함하는 소독제가 다른 완충액과 배합되어 사용되는 동일한 활성 성분의 작용보다 우수한 상승효과의 살균 작용을 보인다는 예상밖의 이로운 발견에 기초한다. 항균제 폴리헥사메틸렌 바이구아니드 또는 알레시딘과 독립적으로 배합되어 각각 사용되는 15개의 통상의 생물학적 완충액을 사용하여 선별 연구를 수행하고, 본 연구에서 완충제로서 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노) 프로판을 포함하는 액제가 어느 다른 완충제를 사용한 비교할만한 액제의 것 보다 현저하게 우수한 항균 작용을 보인다는 것을 관찰하였다.

완충제 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노) 프로판은 BIS-트리스프로판 및 BTP로 공지된 상업적으로 이용가능한 화합물이다. 이는 상기 화학식(I) 의 비스-아미노폴리오이스 화합물 일반 부류의 구성원이다.

추가로, 본 발명에서 화학식(I)의 완충제는 다양한 수용성 염으로 형태로 제공될 수 있다.

BIS-트리스프로판은 [Biochemicals and Reagents, Sigma-Aldrich Co., 2000-2001 edition]에 생물학적 완충제으로 기술되어 있다. 이염기성 화합물의 해리 상수는 $pKa_1 = 6.8$ 및 $pKa_2 = 9.5$이며, 이에 의해 본 화합물의 수성 액제는 pH 약 6.3-9.3 범위의 완충제로서 유용하다. 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노) 프로판의 특정 구조를 하기 화학식(II)에 나타낸다:



(II)

화학식(I)에 나타낸 BIS-트리스프로판의 구조상의 변형은 BIS-트리스프로판의 것고 유사한 활성을 나타낼 것이다. 이는 화학식(I)의 구조상의 변형이 분자의 이염기성 성질 및 2차 아미노 질소 원자의 유도적 전기 환경을 유지시키기 때문이다. 따라서 화학식(I)의 화합물중 어느 것의 해리 상수는 단, 상기 화합물이 필수적인 수용성을 유지하는 한 BIS-트리스프로판에 대하여 보고된 해리 상수와 동일할 것이다.

화학식(I)의 일련의 변형에서(여기에서, 각각 a, b, c, d, e, f, g, 및 h의 변형은 독립적으로 정수 1 내지 6이고 R 및 R'은 독립적으로 H, CH_3, $(CH_2)_{2-6}-H$로 구성된 그룹으로부터 선택된다) 하이드록실 작용기, 특히 분자당 하이드록실 부위 의 갯수는 유지된다. 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노) 프로판의 하이드록실 작용기는 6개이다. 화학식(I)의 또다른 일련의 변형에서(여기에서, R 및/또는 R'은 $(CH_2)_{1-6}-OH$이다) 총 하이드록실 작용기는 7 또는 8개이다. 화합물중 증가된 하이드록실 작용기는 안과학적으로 허용가능한 범위내에서 완충 효능에 영향을 주지 않고 계면 활성, 수용성, 수소 결합능과 같은 성질에 작용한다. 이는 화학식 (I)의 구조적 변형이 어느 및 모든 배합물에서 사용될 수 있다는 것이 인지된다. 또한 화학식(I)의 화합물중 어느 것 하나의 다양한 염 및 화학식(I)의 화합물의 혼합물은 본 발명의 완충 시스템을 제공하기 위한 목적에 유용하다. 또한, 필수적인 완충 작용을 유지시키면서 화학식(I)의 화합물에 특정 2차적 성질 및 특성을 부여하기 위하여 고안된 특정 구조적 변형은 본 분야의 기술자에게 자명할 것이다. 따라서, 본 명세서에 제시된 구조적 변형의 예는 설명하기 위한 것이며 본 발명의 범위를 어느 범위로 제한하고자 하는 것은 아니다.

본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바, 용어 '안과학적으로 허용가능한'은 유효 농도 액제내에서 가용성이고 눈 조직을 손상시키거나 자극하지 않는 물질을 설명한다. 또한, 이들 성분은 이들 액제가 사용되는 장치의 성질 또는 유용성에 불리하게 작용하지 않을 것이다. 특히 소프트 콘택트 렌즈 및 산소투과성 콘택트 렌즈의 경우, 이들 렌즈는 소독 및 보존액의 성분을 흡착시킬 수 있고 상기 성분은 유리되는 경우 각막 염증 및 다른 눈 자극을 유발시킬 수 있는 수준으로 농축될 수 있기 때문에 중요하다. 안과학적으로 허용가능한 성분의 예는 본 명세서를 통해 제 시된다. 물론, 본 명세서에 기술되지 않은 다른 안과학적으로 허용가능한 성분, 및 앞으로 이용가능한 성분의 용도가 본 발명내 포함된다.

본 발명에서 사용되는 농도의 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노)-프로판과 같은 화학식(I)의 화합물은 눈 및 공지된 콘택트 렌즈 물질에 대하여 무해하여 안과학적으로 허용가능하다. 본 발명의 액제의 pH를 안과적으로 허용가능한 수준으로 조절하고 유지시켜 눈 주위 및 콘택트 렌즈에 적합하도록 하는 것이 중요하다. 전형적으로 이 pH는 6.0 내지 8.0, 바람직하게 6.7 내지 7.7이다.

중성(pH 7) 조성물로부터 현저한 편위(deviation)가 일부 콘택트 렌즈에서 물리적 파라미터(즉, 지름)가 변형을 유발시킬 수 있다. 낮은 pH (5.5 미만)는 눈의 작열(burning) 및 자통을 유발할 수 있는 반면, 매우 낮거나 매우 높은 pH(3.0 미만 또는 10 초과)는 눈을 손상시킬 수 있다.

본 발명은 제한하는 것은 아니지만 푸사리움 솔라니(*Fusarium solani*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 세르라티아 마르스센스(*Serratia marcescens*) 및 칸디다알비칸스(*Candida albicans*)를 포함하는 광범위한 범위의 미생물에 대하여 콘택트 렌즈를 소독하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 추가로, 본 발명은 하드 (PMMA) 콘택트 렌즈 및 소프트 (친수성) 렌즈 및 산소투과성 (RGP) 콘택트 렌즈를 소독하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명의 추가의 잇점은 눈을 자극할 가능성이 낮은 콘택트 렌즈를 소독하기 위한 방법 및 조성물을 제 공한다는 점이다. 본 발명의 추가의 잇점은 콘택트 렌즈 소독, 콘택트 렌즈로부터 누액막 파편 세정, 및 콘택트 렌즈 윤활, 및 콘택트 렌즈 보존을 위한 방법 및 조성물을 제공한다는 점이다. 본 발명의 목적을 위해 용어 '소독'은 그람 음성 및 그람 양성 박테리아, 및 곰팜이를 포함하는 증식 상태(vegetative state)의 모든 병원성 미생물을 실질적으로 생존 불가능하도록 하는 것을 의미한다. 병원성 미생물을 불활성하도록 하는 화학적 화합물 및 조성물로서 살미생물제가 공지되어 있다.

그의 바람직한 일면으로 본 발명은 콘택트 렌즈 소독용의 개선된 액제를 제공한다. 이 액제는 하드 및 소프트 타입 렌즈 모두에 적절하고 실질적으로는 주위 온도 조건하에서 '냉' 침지를 포함하는 통상의 공지된 소독법중 어느 것 및 고온 소독법에 사용하기 위하여 개조될 수 있다. 본 발명의 소독제는 소프트 형태의 콘택트 렌즈와 사용될 때 결합 및 농축 친화성이 저하되고 독성이 낮으며, 저농도에서 넓은 범위의 항세균 및 항진균 작용에 대하여 특히 주목할 만 하다.

본 발명의 액제는 콘택트 렌즈의 원하는 소독 효과를 위한 충분한 농도로 살미생물제를 포함하여야 하다. 본 발명에서 유용한 살미생물제에 대하여 요구되는 특정 농도는 각 살미생물제에 대하여 실험적으로 결정되어야 한다. 유효 농도에 영향을 주는 일부 요소는 구체화된 병원균에 대한 살미생물제의 특이적 활성, 살미생물제의 분자량, 살미생물제의 용해도이다. 또한 선별된 살미생물제는 생리학적으로 내성인 농도로 사용하는 것이 중요하다. 본 발명에서 사용될 수 있는 살미생물제의 목록은 제한하는 것은 아니지만, 폴리헥사메틸렌 바이구아니드 (PHMB), 알레시딘, 헥세티딘, 클로르헥시딘, N-알킬-2-피롤리돈, 폴리쿼터늄-1, 브로노폴, 벤즈알코니움 클로라이드, 및 과산화수소이다

전형적인 본 발명의 액제는 약 0.01 내지 10 ppm 농도로 살미생물제 PHMB 또는 알레시딘 및 완충제로서 약 0.001 내지 0.20 몰 농도로 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노)- 프로판을 포함한다. 이어서 본 액제의 산성도는 HCl 또는 NaOH를 가하여 최종 pH를 약 6.4-7.8 바람직하게 6.8-7.5 범위로 조절한다.

또한, 소독제는 렌즈를 세정하거나 눈의 윤활을 제공할 때 보조할 수 있는 추가의 성분, 예로서 등장화제, 킬레이트화제, 계면활성제, 점도 조절제, 완화제, 및 점활제를 포함할 수 있다.

적절한 안과적학적으로 허용가능한 등장화제는 제한하는 것은 아니지만, 염화나트륨, 염화칼륨, 글리세롤, 및 그의 혼합물을 포함한다. 액제의 등장성을 통상 대략 액제 1kg당 220 내지 310 밀리오스몰(mOsm/kg)로 조정하여 본 액제가 눈 조직 및 친수성 콘택트 렌즈에 적합하도록 한다.

적절한 계면활성제는 제한하는 것은 아니지만 티록사폴(포름알데히드 및 옥시란과의 4-(1,1,3,3-테트라메틸-부틸)페놀 폴리머); 폴록사머(Pluronica ™ 및 Pluronic-R ™)(프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드의 블록 코폴리머로 구성된 비이오성 계면활성제); 이소옥틸-페놀을 에틸렌 옥사이드와 반응시켜 제조된 옥톡시놀 또는 옥티페녹시; 에틸렌 옥사이드의 블록 코폴리머 유도체인 폴록스아민 및 에틸렌 디아민과 결합된 프로필렌 옥사이드; 및 노닐페놀을 에틸렌 옥사이드와 반응 시켜 제조된 비옥시놀성 비이온성 계면활성제 혼합물을 포함한다. 계면활성제는 약 0.0001 내지 약 20(중량)%, 바람직하게 약 0.005 내지 약 5.0(중량)%, 더욱 바람직하게 약 0.025 내지 약 1.0(중량)%의 범위의 양으로 사용될 수 있다. 일면으로 0.05(중량)%의 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 코폴리머(PLURONIC ® F127)를 계면활성제로서 사용한다.

적절한 점도 조절제는 제한하는 것은 아니지만, 계면활성제에서 사용된 것과 유사한 양의 레시틴 또는 셀룰로오스 유도체 예로서 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 및 메틸셀룰로오스를 포함한다.

본 발명의 일면은 최종 액제의 pH가 6.7 내지 7.5인 적어도 하나의 안과학적으로 허용가능한 살미생물제 및 BIS-트

리스프로판을 포함하는 수성 액제이다. 본 액제는 안과학적으로 허용가능한 등장화제, 안과학적으로 허용가능한 킬레이트화제, 안과학적으로 허용가능한 계면활성제, 및 안과학적으로 허용가능한 점도 조절제를 포함한다. 상기 조성물은 특히 콘택트 렌즈와 같은 안과용 장치의 소독에 유용하다.

본 명세서에서 본 발명은 안과용 장치의 소독 및 보존 분야외에 적용될 수 있고 단, 처리되는 물질이 조성물의 성분에 의해 부작용을 받지 않는 한 소독제 치료 또는 보존제가 유용한 어는 곳에서 사용될 수 있다. 이 목적을 위해 조성물은 적절하거나 약제학적으로 허용가능한 안과학적 장치일 필요는 없다. 상기의 경우 유일하게 중요한 특성은 액제가 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노) 프로판 및 적어도 하나의 살미생물제를 포함한다는 것이다. 상기 조성물이 유용한 통상의 비안과용 장치 소독약은 렌즈 케이스 클리너 및 소독제, 국부용 의료 조성물, 화장품, 페이스 클리너, 핸드 클리너, 소독용 비누 예로서 외과용 비누, 샴푸, 가사용품 소독제, 및 산업용 소독제, 실험실용 소독제, 치과용 및 의료용 장비 소독제, 좌창 클리닝 및 소독 트리트먼트, 벌레 물림 소독제, 드문 경우로, 피부 가려움증 및 발진 및 상처치료제를 포함한다. 신속한 사무실내 콘택트 렌즈 소독/소독 요법으로서 적절하다.

실시예

하기 실시예는 설명하기 위한 목적으로 제시되며 본 발명의 범위를 어느 방식으로든 제한하고자 하는 것은 아니다:

ACES N-[카바모일메틸]-2-아미노에탄설폰산

ADA N-[2-아세트아미도]-2-이미노디아세트산

BES N, N-비스[2-하이드록시에틸]-2-아미노에탄설폰산

BIS-트리스비스[2-하이드록시에틸]이미노트리스[하이드록시메틸] 메탄

BIS-트리스프로판 1, 3-비스[트리스(하이드록시메틸) 메틸아미노] 프로판

DIPSO 3-[N, N-비스(2-하이드록시에틸) 아미노]-2-하이드록시-프로판설폰산

HEPES N-[2-하이드록시에틸] 피페라진-N-[2-에탄설폰산]

MOPS 3-[N-모르폴리노] 프로판설폰산

MOPSO 3-[N-모르폴리노]-2-하이드록시오로판설폰산

PIPES 피페라진-N, N'-비스[2-에탄설폰산]

TAPSO 3-[N-트리스(하이드록시메틸) 메틸아미노] 2-하이드록시-프로판설폰산

TES N-트리스[하이드록시메틸] 메틸-2-아미노에탄설폰산

실시예 1

이 실시예에서 대략 1.2 ppm PHMB을 포함하는 통상의 완충제를 칸디다알비칸스(*Candida albicans*)에 대한 항균 작용에 대하여 평가하였다. 각 액제의 pH 및 몰농도를 조절하여 대략 동일한 값으로 하였다. 시험 튜브의 바닥에의 펠릿 형성 및/또는 액제의 색을 눈으로 관찰하여 로그 감소를 평가하고, 시험은 반-측량적이다. 모든 시험은 2회 수행하였다. 제시된 모든 생물학적 완충제는 [Biochemicals and Reagents, Sigma-Aldrich CO., 2000-2001 edition Sigma-Aldrich, or online at URL sigma-aldrich. com.]에 기술되어 있다.

대략 1.2 ppm PHMB을 포함하는 동일한 몰농도의 완충 멸균 액제의 튜브를 약 4 x 10^{5} cfu/ml의 칸디다알비칸스 현택액으로 감염시켰다. 4.0시간 노출시킨 후, 분취량의 각 시험 액제를 DEB중에서 일련으로 10^{-5} 으로 희석시켰다. 대략 -32뽕에서 약 40시간동안 인큐베이션시킨 후 10^{-5} 튜브중 펠릿 및 DEB의 탈색에 대하여 튜브를 관찰하였다. 이후 전체 연구를 2회 수행하였다. 이 관찰에 기초하여, 추정되는 상대적인 항균 작용을 하기 표 1에 나타내었다.

이 연구에서 보레이트 및 BIS-트리스프로판이 강한 작용을 나타내었다. BIS- 트리스 및 TAPSO 또한 포스페이트(PO_4)보다 우수한 작용을 나타내었다.

표 1

완충제	로그 장소값
BIS-TRIS 프로판	2 – 3
Borate	2 – 3
BIS-TRIS	1
TAPSO	1
TES	<1
PO_4	<1
ACES	<1
DIPSO	<1
HEPES	<1
MOBS	<1
MOPS	무
MOPSO	무
ADA	무
BES	무
PIPES	무

실시예 2

본 실시예는 포스페이트 완충제를 사용하는 액제와 비교되는 BIS-트리스프로판 완충제를 사용하는 액제중 살미생물제 알레시딘의 효능을 비교하였다. 멸균 수성 액제를 표 2에 나타낸 제법에 따라 pH 7.3-7.7로 제조하였다.

표 2

제제	A	B
알렉시딘 (ppm)	~ 4	~ 4
BIS-TRIS 프로판완충제(mol /L)	0.1	
인산완충제 (mol /L)		0.1
EDTA[a] wt %	0.025	0.025
Urea wt %	0.03	0.03
HEC[b] QP40 Wt %	0.05	0.05

[a] EDTA * = 에틸렌디아민 테트라아세트산, 디소듐 염

[b] HEC ** = 하이드록시에틸 셀룰로오스

미생물 칸디다 알비칸스(*Canida albicans*)(ATCC No.10231)를 사용한 액제 접종의 효능을 USP XXI (51) Antimicrobial Preservative Effectiveness Test에 따라 평가하였다. 본 연구의 결과를 표 3에 제시한다.

표 3

제제	칸디다알비칸 노출 4시장수 로그 감소값
A	4.2
B	3.2

표 3에 제시된 바와 같은 항미생물 활성 데이타는 표준 인산 완충제로 완충처리된 유사하게 제조된 액제(제제 B)와 비교하여 BIS-트리스프로판 (제제 A)로 완충처리된 액제중 칸디다 알비칸스(*Canida albicans*)에 대한 살미생물제 알레시딘의 증진된 효능을 명확하게 나타낸다. BIS-트리스프로판 완충처리된 제제 A는 인산 완충처리된 제제 B보다 1.0 로그만큼 더 큰 감소를 보였다.

실시예 3

본 실시예는 표준 인산 완충제를 사용한 액제와 트리스-비스프로판 완충제를 사용한 소독제의 효능을 비교하였다. 표 4에 나타낸 바와 같은 제법에 따라 멸균 액제를 제조하였다. 대조군 제제는 표준 인산 완충제를 사용한 반면 모든 다른 제제는 트리스-비스프로판 완충액을 사용하였다. 최종 액제를 NaCl을 가하여 등장성 을 280-300 mOsmol/kg로 조정하고 요구되는 바와 같이 HCl 또는 NaOH를 가하여 pH 7.2-7.4로 조정하다.

표 4

성분	대조군	A	B	C	D	E	F
	+						
TRIS-BIS 프로판 (0.1 M)		+	+	+	+	+	+
PHMB (1 ppm)	+	+	+	+	+	+	+
EDTA (0.025% wt)	+	+	+	+	+	+	+
Pluronic F127[a] (0.05% wt)	+	+	+		+	+	
Cremophor RH40[b] (0.1% wt)			+	+		+	+
Urea (0.03% wt)					+	+	+

[a] 폴록사머, 프로필렌 옥사이드/에틸렌 옥사이드 블럭 코폴리머

[b] 비-이온성 계면활성제, 카스토르 오일 유도체 및 에틸렌 옥사이드

표 4의 각 제제는 ISO/FDIS 1.4729 (Ophthalmic optics-콘택트 렌즈 보존 제품) 방법에 따라 시험하였다. 칸디다알비칸스에 4시간 노출시킨 후 로그 감소량을 표 5에 나타낸다.

표 5

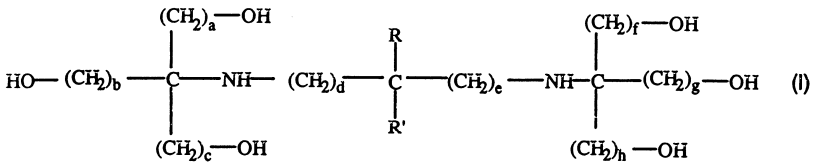
	대조군	A	B	C	D	E	F
C.a.에 대한 로그 감소량	0.3	3.8	3.6	3.3	3.9	4.0	3.7

표 5에 제시된 데이타는 트리스-비스프로판 완충액을 사용한 제제 A, B, C, D, E 및 F는 표준 인산 완충액 대조군과 비교하여 칸디다알비칸스에 대하여 로그 감소량이 현저하게 우수하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식(I)의 화합물 및 살미생물제를 포함하는 수성 액제:



(I)

상기 식에서,

a, b, c, d, e, f, g, 및 h는 독립적으로 정수 1 내지 6이고;

R 및 R'은 독립적으로 -H,-CH_3,-$(CH_2)_{2-6}$-H, 및 -$(CH_2)_{1-6}$-OH로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, 화합물이 수용성 염으로 제공되는 수성 액제.

청구항 3.

제 1항에 있어서, 화합물이 수성 액제의 pH를 약 6.4 내지 7.8로 유지시키기에 충분한 양으로 제공되는 수성 액제.

청구항 4.
제 1항에 있어서, 화합물의 농도가 약 0.001 내지 0.2 몰인 수성 액제.

청구항 5.
제 1항에 있어서, 화합물이 1,3-비스(트리스[하이드록시메틸]메틸아미노) 프로판인 수성 액제.

청구항 6.
제 1항에 있어서, 살미생물제가 폴리헥사메틸렌 바이구아니드, 알레시딘, 헥세티딘. N-알킬-2-피롤리디논, 클로르헥시딘, 폴리쿠아테르니움-1, 브로노폴, 벤즈알코니움 클로라이드, 벤즈에토니움 클로라이드, 과산화수소, 그의 염, 및 그의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 수성 액제.

청구항 7.
제 6항에 있어서, 살미생물제가 폴리헥사메틸렌 바이구아니드, 알레시딘, 그의 염, 및 그의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 수성 액제.

청구항 8.
제 1항에 있어서, 살미생물제가 콘택트 렌즈를 소독하기에 충분한 양으로 제공되는 수성 액제.

청구항 9.
제 1항에 있어서, 추가로 킬레이트제를 포함하는 수성 액제.

청구항 10.
제 9항에 있어서, 킬레이트제가 에틸렌 디아민 테트라아세트산, 디에틸렌 트리아민 펜타아세트산, 그의 염, 및 그의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 수성 액제.

청구항 11.
제 1항에 있어서, 추가로 계면활성제를 포함하는 수성 액제.

청구항 12.
제 11항에 있어서, 계면활성제가 폴록사머, 폴록스아민, 옥톡시놀, 하이드록시화된 파마자유, 및 티록사폴로 구성된 그룹으로부터 선택되는 수성 액제.

청구항 13.
제 1항에 있어서, 추가로 등장화제를 포함하는 수성 액제.

청구항 14.
제 13항에 있어서, 등장화제가 염화나트륨인 수성 액제.

청구항 15.
제 1항에 있어서, 추가로 점도 조절제를 포함하는 수성 액제.

청구항 16.
제 15항에 있어서, 점도 조절제가 레시틴, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 및 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알콜, 및 폴리비닐 피롤리돈으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 수성 액제.

청구항 17.
0.1 내지 10 ppm의 폴리헥사메틸렌 바이구아니드 및 알레시딘으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 살미생물제; 및 0.001 내지 0.2 mol/L의 1,3-비스 (트리스[하이드록시메틸] 메틸아미노)프로판 또는 그의 염을 포함하고 pH 6.8 내지 7.5로 조정된 수성 액제.