	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0017168 (43) 공개일자 2010년02월16일
<p>(51) Int. Cl. A61L 12/14 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7024177 (22) 출원일자 2008년04월30일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2009년11월20일 (86) 국제출원번호 PCT/US2008/061952 (87) 국제공개번호 WO 2008/134694 국제공개일자 2008년11월06일 (30) 우선권주장 60/915,291 2007년05월01일 미국(US) 60/970,634 2007년09월07일 미국(US)</p>		<p>(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 윈딩 할로우 레인 2400 (뒷면에 계속) (74) 대리인 이은선, 최규팔</p>

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) N-할로젠화 아미노산 제제 및 세정 및 소독 방법

(57) 요약

본 발명은 콘택트 렌즈를 소독 및/또는 세정하기에 충분한 시간 동안 N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 콘택트 렌즈의 소독 또는 세정 방법에 관한 것이다. 본 명세서는 또한 N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 콘택트 렌즈 소독용 제제를 개시한다.

(72) 발명자

스트로만 데이비드 더블유.

미국 텍사스 75063 어빙 네이티브 오크 레인 7214

쉬나이더 엘. 웨인

미국 텍사스 76036 크로울리 리사 진 드라이브
10308

다사나야케 니산케 엘.

미국 텍사스 76107 포트 위쓰 도넬리 애버뉴 4301

특허청구의 범위

청구항 1

컨택트 렌즈를 소독 및/또는 세정하기에 충분한 시간 동안 N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 컨택트 렌즈의 소독 및/또는 세정 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상이동제가 사차 아민, 수산화테트라부틸암모늄(TBAH), 수산화테트라프로필암모늄(TPAH), 수산화헥사데실트리메틸암모늄, 수산화도데실트리에틸암모늄, 염화테트라부틸포스포늄(TBPC), 포스포늄 이온 상이동제, 및 이들의 배합물로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 제제가 2개 파트 제제인 방법.

청구항 4

제 1항에 있어서, N-할로젠화 아미노산이 클로로타우린인 방법.

청구항 5

제 4항에 있어서, 클로로타우린이 소듐 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린인 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 제제가 알파 하이드록실 화합물을 함유하지 않는 방법.

청구항 7

N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 컨택트 렌즈 소독용 제제.

청구항 8

제 7항에 있어서, 상이동제가 사차 아민, 수산화테트라부틸암모늄(TBAH), 수산화테트라프로필암모늄(TPAH), 수산화헥사데실트리메틸암모늄, 수산화도데실트리에틸암모늄, 염화테트라부틸포스포늄(TBPC), 포스포늄 이온 상이동제, 및 이들의 배합물로 구성된 군으로부터 선택되는 제제.

청구항 9

제 7항에 있어서, 2개 파트 제제인 제제.

청구항 10

제 7항에 있어서, N-할로젠화 아미노산이 클로로타우린인 제제.

청구항 11

제 10항에 있어서, 클로로타우린이 소듐 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린인 제제.

청구항 12

제 7항에 있어서, 알파 하이드록실 화합물을 함유하지 않는 제제.

청구항 13

약제학적 조성물을 보존하기에 충분한 양으로 N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

소독 또는 세정할 표면을 N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 제제와 접촉시키는 것을 포함하는 표면

의 소독 또는 세정 방법.

청구항 15

제 14항에 있어서, 소독할 표면이 조직인 방법.

청구항 16

제 14항에 있어서, 제제가 알파 하이드록실 화합물을 함유하지 않는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119 하에, 이들 전체가 본 명세서에 참고로 인용된 미국 가특허 출원 제60/970,634호(2007년 9월 7일자 출원) 및 미국 가특허 출원 제60/915,291호(2007년 5월 1일자 출원)를 우선권으로 주장한다.

[0003] 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 N-할로젠화 아미노산을 이용한 콘택트 렌즈의 세정 및 소독 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 콘택트 렌즈의 세정 및 소독 제제에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 안구용 콘택트 렌즈는 통상적인 마모 시에 광범위한 미생물 및 비감염성 오염물질에 노출된다. 렌즈의 세정 및 소독은 콘택트 렌즈 표면의 감염성 및 비감염성 오염물질의 축적을 막는데 필요하다. 특히 친수성(소프트) 콘택트 렌즈에 대하여, 매일 세정 및 소독이 필요할 수 있다. 렌즈를 적절히 세정 및 소독하지 않으면, 렌즈 착용자에게 안구 자극 내지 심각한 감염증에 걸쳐서 영향을 미친다. 특히 악성 미생물, 예컨대 녹농균(*P. aeruginosa*)으로 인한 안구 감염증은 치료되지 않은 채로 방치되거나 치료 개시 전에 진행기에 이른 경우에는 실명을 초래할 수 있다.

[0006] 1) 사용하기가 간단하고, 2) 강력한 항미생물 활성을 지니며, 3) 비독성(즉, 렌즈 재료에 결합된 결과로서 안구 자극을 일으키지 않음)인 개선된 콘택트 렌즈 세정 및 소독 시스템이 계속 요구되고 있다. 공지된 콘택트 렌즈의 소독 및 세정 기술은 시간이 걸리는 가열 단계를 요하는 열적 방법을 포함한다. 그러나, 이의 편의성 때문에, 화학적 소독법이 최근 방식에서 더욱 광범위하게 사용된다.

[0007] 현재 알려진 화학적 소독 및 세정 방법에 있어서, 콘택트 렌즈는 렌즈를 소독 및 세정하기에 충분한 시간 동안에 액상 제제에 침지된다. 콘택트 렌즈의 화학적 및 광학 특성을 변화시키지 않으면서, 콘택트 렌즈 사용자의 부작용 발생률을 확실히 낮게 하기 위해, 콘택트 렌즈는 소독제가 비교적 저 농도로 함유되어 있는 액상제를 사용하여 소독된다. 불행히도, 저 농도의 소독제 화합물을 갖는 제제를 사용하여, 통상 바람직하지 않은 효과가 능성을 줄이는데 도움이 되지만, 이러한 방식은 제제가 요구된 레벨의 소독제 활성을 달성할 수 없는 위험성을 증가시킨다. 또한, 미생물 내성은 소독제 화합물이 충분한 농도로 사용되지 않는 경우에 발현될 수 있다. 따라서, 충분한 소독제 활성을 유지하고, 원하지 않는 부작용 및 미생물 내성의 발생을 및 위험성을 줄이면서, 항미생물 화합물 성분의 농도가 감소된 개선된 콘택트 렌즈 소독용 제제가 요구된다.

[0008] 또한, 약제학적 조성물을 미생물 오염으로부터 보존하기 위한 개선된 수단이 필요하다. 이러한 필요성은 안구용 및 귀용 조성물의 분야에서 특히 두드러진다. 수성 안구용 및 귀용 조성물을 보존하는데 사용되는 항미생물제는 안구 및 귀 조직에 비독성인 농도로 사용되는 경우, 조성물의 미생물 오염을 예방하는데 효과적이어야 한다.

[0009] 일부의 항미생물 화합물은 염소를 함유하며, 염소 자체 또는 화합물 형태의 염소는 소독 용도, 예컨대 상수도 처리에 사용된다. 항미생물 활성을 갖는 염소 화합물로는 N-클로로아미드 및 이미드, 클로로시아누르산 및 이의 염, 클로로아민 T, 1,3-디클로로히단토인 및 N-클로로알킬 아민을 들 수 있다. 이들 화합물 중 다수는 안정성이 제한되고, 이들을 포함한 제제의 유효기한이 한정된다. 다른 염소 함유 항미생물제, 예컨대 클로라민도 연구조사되어 왔다. 베일(Weil) 및 모리스(Morris)는 하이포아염소산염과, 메틸아민 및 디메틸아민 사이의 반응을 연구조사하여, 클로라민이 생성되는 프로세스에 대하여 토의하였다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 특정 구체예에서 개선된 콘택트 렌즈의 소독 및 세정 방법 및 이를 위한 제제에 관한 것이다. 본 명세서에 기재된 N-할로겐화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 제제를 사용함으로써 개선될 수 있다. 정부 규제는 콘택트 렌즈 소독용 제제가 다른 조성물(예를 들면, 세정 조성물 또는 보존 식염수 린스액)의 원조없이 소독될 수 있는 것을 요구한다. 이러한 규제에 의해, 상당히 높은 항미생물 활성을 갖는 제제가 필요하게 되었다. 본 발명의 다수의 구체예는 이러한 기준을 만족시키기 위해 충분한 항미생물 활성을 갖는 콘택트 렌즈 소독 제제를 제공한다. N-할로겐화 아미노산과 상이동제를 배합하면, 본 발명의 제제의 살균 효력이 증가되며, N-할로겐화 아미노산의 농도가 감소될 수 있다. 따라서, 본 발명의 제제가 안구 자극을 일으킬 가능성이 줄어든다. 또한, 이론과 결부시키는 것을 원하지는 않지만, 본 발명의 제제가 소수성이 증가되므로, 이들의 살균 활성 및 콘택트 렌즈로의 흡수가 증가되는 것으로 여겨진다.

본 발명의 특정 구체예는 통상 단백질 제거용 소독액에 혼입되는 시트레이트와 같은 알파 하이드록실 화합물을 함유하지 않는 제제를 포함한다. 이러한 특정 제제에서의 시트레이트는 아세테이트, 아디페이트, 석시네이트, 및/또는 말레이이트와 같은 화합물, 특히 다수의 카복실기를 갖는 화합물로 치환될 수 있다.

본 발명의 일구체예는 콘택트 렌즈를 소독 및/또는 세정하기에 충분한 시간 동안 N-할로겐화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 콘택트 렌즈의 소독 및/또는 세정 방법이다.

본 발명의 또 하나의 구체예는 N-할로겐화 아미노산 및 상이동제를 포함하는, 콘택트 렌즈 소독용 제제이다. 또 다른 구체예는 약제학적 조성물을 보존하기에 충분한 양으로 N-할로겐화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

상술한 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 본 발명의 상세한 설명으로부터 보다 더 용이하게 이해될 것이다.

발명의 상세한 설명

I. 정의

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

본 명세서에 사용되는 용어 "세정하다" 또는 "세정"은 콘택트 렌즈 침착물 및 표면 및 표면하 오염물질을 완화시키거나 제거하는 것을 의미한다.

본 명세서에 사용되는 용어 "소독하다", "소독하는", 및 "소독"은 미생물(박테리아, 바이러스, 효모, 곰팡이, 포자, 원생동물, 기생충 등을 포함하나 이들에 한정되지 않음)을 죽이거나 이의 증식을 억제하는 것을 말한다.

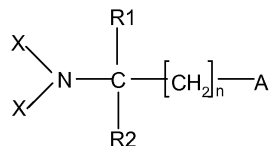
본 명세서에 사용되는 용어 "소독제" 및 "항미생물제"는 미생물(박테리아, 바이러스, 효모, 곰팡이, 포자, 원생동물, 기생충 등을 포함하나 이들에 한정되지 않음)을 죽이거나 이의 증식을 억제하는 능력을 갖는 화합물을 말한다.

본 명세서에서 사용되는 용어 "이온쌍 물질(ion pairing agent)"은 용액 중에서 N-할로겐화 아미노산과 이온쌍을 형성하는 화합물을 말한다.

본 명세서에서 사용되는 용어 "상이동제"는 유기 용액 중의 N-할로겐화 아미노산의 용해도를 증가시키는 화합물을 말한다. 상이동제로는 이온쌍 물질을 들 수 있으나, 이것에 한정되지 않는다. 상이동제는 용액 중에서 함께 제형화되는 경우에 N-할로겐화 아미노산의 겔보기 침투성(apparent permeability)을 증가시킨다.

II. 방법 및 제제

[0025] 본 발명의 N-할로겐화 아미노산은 다음 일반식을 갖는다:



[0026]

[0027] 상기 식에서,

[0028] X는 하나 이상의 할로젠을 나타내고,

[0029] R1 및 R2는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 임의의 무극성, 비하전 극성 및 하전 극성 아미노산 및 아미노산 유도체 측쇄를 나타내며,

[0030] A는 카복실산, 설펡산, 인산, 붕산 또는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 다른 산과 같은 산을 나타낸다.

[0031] 아민과 산 사이에 하나 이상의 탄소 원자가 있을 수 있으며, 탄소는 각각 하나 이상의 R 치환체를 가질 수 있다.

[0032] 본 발명의 바람직한 N-할로겐화 아미노산은 다음 구조를 가진다:

[0033] 할로아미노-스테빌라이저(stabilizer)-링커-산

[0034] 상기 식에서,

[0035] (a) "할로아미노"는 N-할로젠 또는 N,N-디할로젠을 나타내고(예를 들어, -NHC1 또는 -NC1₂);

[0036] (b) "스테빌라이저"는 할로아미노 그룹 다음의 탄소에 부착된 측쇄를 포함하며(예를 들어, 수소, -CH₃, 저급 알킬, 그룹 -COOH 또는 C₃₋₆ 사이클로알킬 환);

[0037] (3) "링커"는 알킬 또는 사이클로알킬을 나타내고;

[0038] (d) "산"은 -COOH, -SO₃H, -P(=O)(OH)₂, -B(OH)₂ 또는 수소 및 비제한적으로 나트륨, 칼륨, 칼슘 등을 포함하는 해당 분야의 숙련자에 일반적으로 알려진 이들 산의 모든 약제학적으로 허용되는 염 중의 하나이다.

[0039] 가장 바람직한 N-할로겐화 아미노산은 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린, 설펡산 그룹이 카복실산, 인산, 붕산염 등으로 치환되어 형성되는 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린의 유사체, 2,2-디알킬-N,N-디클로로타우린 및 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 치환될 수 있다. 추가의 N-할로겐화 아미노산은 본 명세서에 그 전체가 참조로 인용되는 2007년 5월 1일자로 출원된 미국 가특허 출원 제 60/915,291호[발명의 명칭: "N-HALOGENATED AMINO ACID FORMULATIONS"]에 개시되어 있다.

[0040] 통상적으로, 본 발명의 상이동제는 헤드 그룹 및 친유성 알킬쇄 또는 아릴 치환체를 갖는 기본 구조를 갖는다. 이러한 상이동제의 대부분은 천연 빌딩 블록, 예컨대 지방산 및 알코올로 이루어진다. 친유성 알킬 및 아릴 치환체는 함께 통상 총 4-8개의 탄소 내지 약 30개의 탄소를 포함한다. 알킬 및 아릴 치환체의 가장 바람직한 총 탄소수는 약 15 내지 20개의 탄소이다.

[0041] 본 발명의 바람직한 상이동제는 사차 아민 화합물이며, 수산화테트라부틸암모늄(TBAH), 수산화테트라프로필암모늄(TPAH), 수산화헥사데실트리메틸암모늄, 수산화도데실트리에틸암모늄, 염화테트라부틸포스포늄(TBPC), 및 이들의 배합물을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 해당 분야의 숙련자에 알려진 각종 사차 아민 화합물의 염도 포함된다. 이러한 염으로는 염화물, 브롬화물, 황산염, 인산염 및 아세트산염을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

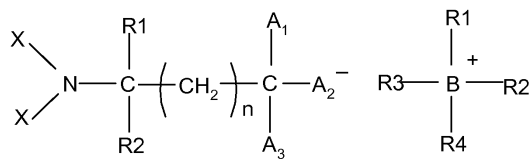
[0042] 본 발명의 구체예에 사용될 수 있는 다른 상이동제로는 염화벤잘코늄(BAC), 및 탄소쇄 길이가 변화된 이의 동족체 및 유사체를 들 수 있다. 이러한 BAC형 화합물로는 염화벤잘코늄, 염화벤자토늄, 염화세탈코늄, 브롬화세트리모늄, 염화세틸피리디늄, 염화스테아르알코늄, 및 친유성 부분의쇄 길이가 다양한 이들 화합물의 동족체 및 유사체를 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 4 내지 10개의 탄소로 된 친유성쇄를 갖는 BAC 동족체는 친유성 상으로의 분배가 증가된 수용액 중에서 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린과 이온쌍을 형성할 수 있다. 이러한 BAC 동족체 및 유사체는 이들이 저 미생물학적 활성을 지니고, 생물 조직, 예컨대 각막 및 결막 조직으로

의 자극이 보다 적을 수 있기 때문에, 특히 중요하다. 일반적으로, 탄소수가 10을 초과하는 알킬 그룹을 갖는 BAC 동족체 및 유사체는 수용액으로부터 나오는 N-할로겐화 아미노산과 소수성 복합체를 형성하므로, 수중유형 및 유중수형 유제, 예컨대 크림 및 로션용 방부제로서 유용할 수 있다.

[0043] 본 발명의 구체예에 사용될 수 있는 추가의 상이동제로는 포스포리피드 콜린, 예컨대 디미리스토일포스파티딜콜린(DMPC)을 들 수 있으나, 이것에 한정되지 않는다.

[0044] 포스포늄 이온 상이동제로는 해당 분야의 숙련자에 알려진 불포화 방향족 알킬 치환체를 포함한 1 내지 22개의 탄소로 된 다양한 알킬 쇠 길이를 갖는 테트라알킬포스포늄염을 들 수 있으나, 이것에 한정되지 않는다. 이러한 염으로는 염화물, 브롬화물, 황산염, 붕산염 및 아세트산염을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 이러한 포스포늄 이온 염의 예로는 염화테트라부틸포스포늄(TBPC) 및 염화벤질데실디메틸포스포늄이 있다.

[0045] N-할로겐화 아미노산과 상이동제의 바람직한 배합물은 하기 일반 구조의 이온쌍을 형성한다:



[0046]

여기서, 이온쌍의 음전하를 띤 부분에 관해서는,

[0047]

X는 염소, 브롬 및/또는 요오드이고;

[0048]

R1은 수소 또는 알킬, C1-C6이며;

[0049]

R2는 수소 또는 알킬, C1-C6이고;

[0050]

R1 및 R2는 이들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께, C3-C6 사이클로알킬 환을 형성하며;

[0051]

n은 0, 또는 1 내지 6의 정수이고;

[0052]

A₁은 수소 또는 알킬이며;

[0053]

A₂는 COO⁻, SO₃⁻, PO₃⁻, 또는 다른 산이고;

[0054]

A₃는 수소 또는 알킬이며;

[0055]

이온쌍의 양전하를 띤 부분에 관해서는,

[0056]

B는 질소 또는 인이고;

[0057]

R1 내지 R4는 각각 알킬 에스테르, 알코올, 하이드록실, 케톤, 산, 황 함유 방향족 에스테르, 하이드록실, 케톤, 및 황 함유 산 중에서 선택되며, R1 내지 R4는 수소일 수 없다. 또한, R1 내지 R4는 양전하를 형성하는 질소 원자에 직접 연결되는 탄소 원자를 가져야 한다. 이러한 양전하는 N-할로겐화 아미노산의 음전하를 띤 산 부분과 이온쌍을 형성한다.

[0058]

III. 적용

[0059]

본 명세서에 기술된 특정 제제는 해당 분야의 숙련자에게 알려진 과정에 따라 콘택트 렌즈를 소독 및/또는 세정하는 데 사용될 수 있다. 특정 용도에서, 콘택트 렌즈를 환자의 눈으로부터 제거한 다음, 렌즈를 소독하기에 충분한 시간 동안 본 명세서에 기재된 제제와 접촉시켜 침지시킨다. 소독 및/또는 세정은 전형적으로 적어도 4 내지 6 시간 동안 렌즈를 제제 중에 담그는 것을 필요로 한다.

[0060]

본 발명의 구체예는 하이드로겔 소프트 렌즈, HEMA 렌즈, 고 함수 하이드로겔 HEMA 렌즈, 및 경질 가스 투과성 (RGP) 렌즈를 포함하나, 이들에 한정되지 않는 다양한 콘택트 렌즈를 사용할 수 있다.

[0061]

접촉 온도는 바람직하게는 약 15°C 내지 약 37°C의 실온 범위이나, 통상적으로 고온에 대한 제제 중의 소독제 또는 다른 부형제의 안정성 및/또는 세정 또는 소독되는 콘택트 렌즈 재료가 견딜 수 있는 온도에 의해 제한된다.

[0062]

필수적이지는 않지만, 콘택트 렌즈를 포함하는 용액은 예를 들면, 적어도 렌즈로부터 침착물을 용이하게 제거하

[0063]

도록 제제 및 콘택트 렌즈를 포함하는 용기를 진탕시킴으로써, 교반될 수 있다. 콘택트 렌즈는 임의로 렌즈로부터 추가의 침착물을 제거하도록 염수 또는 실질적으로 등장성인 용액으로 수동으로 러빙될 수 있다. 세정 및 소독은 또한 렌즈를 착용자의 눈에 착용하기 전에 렌즈를 린스하는 것을 포함할 수 있다.

[0064] 콘택트 렌즈의 인시츄(in situ) 소독 및/또는 세정은 또한 본 발명의 특정 구체예에 사용될 수 있다. 이러한 구체예에 있어서, N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 제제는 콘택트 렌즈 착용자의 눈에 주입된다. 제제는 허용되는 콘택트 렌즈 소독 및/또는 세정을 확보하도록 주기적으로 사용된다. 착용자는 임의로 세정 및 소독 과정을 완료하도록 깜박거리거나 감겨진 눈꺼풀을 부드럽게 비빌 수 있다. 본 발명의 인시츄 방법은 소프트 콘택트 렌즈 용도에 관해서는 바람직하게는 적어도 매일 행해진다.

[0065] IV. 제제

[0066] 본 발명의 제제는 N-할로젠화 아미노산 및 상이동제 외에, 임의로 하나 이상의 추가의 성분을 포함한다. 이러한 성분은 등장화제(tonicity agent), 보존제, 킬레이트제, 완충제, 계면활성제, 공용매, 및 항산화제를 포함하나 이들에 한정되지 않는다. 특정 구체예에 사용되는 다른 성분으로는 가용화제, 안정화제, 편안함-증강제(comfort-enhancing agent), 폴리머, 연화제, pH-조절제 및/또는 윤활제가 포함된다. 물, 물과 수혼화성 용매, 이를 테면 C₁-C₇-알칸올의 혼합물, 0.5 내지 5% 비-독성 수용성 폴리머를 포함하는 식물성 오일 또는 광유, 천연 산물, 이를 테면 알기네이트, 펙틴, 트래거캔스, 카라야 검, 잔탄 검, 카라기닌, 아가 및 아카시아, 녹말 유도제, 이를 테면 스타치 아세테이트 및 하이드록시프로필 스타치 및 또한 다른 합성 산물, 이를 테면 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드, 바람직하게 교차-결합된 폴리아크릴산 및 이들 산물의 혼합물을 포함하는 성분이 본 발명의 특정 제제에 사용될 수 있다. 성분의 농도는 전형적으로 N-할로젠화 아미노산 농도의 1 내지 100,000배이다. 바람직한 구체예에서, 성분은 N-할로젠화 아미노산 및/또는 상이동제에 대한 이들의 불활성을 기초로 선택된다.

[0067] 본 발명의 제제는 N-할로젠화 아미노산 이외에도, 추가의 향미생물제를 포함할 수 있다. 적절한 향미생물제로는 콘택트 렌즈 관리 용액 또는 다른 안과용 액체에 통상 사용되는 것, 예컨대 폴리머 사차 암모늄 화합물인 폴리쿼터늄-1, 과산화수소, 및 요오드화칼륨을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0068] 적절한 항산화제로는 셀파이트, 아스코르베이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA) 및 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT)을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0069] 본 발명의 제제에 사용되는 계면활성제는 양이온성, 음이온성, 비이온성 또는 양쪽성일 수 있다. 바람직한 계면활성제는 5 w/v% 이하의 양으로 존재할 수 있는 중성 또는 비이온성 계면활성제이다. 본 발명의 특정 구체예에 사용될 수 있는 계면활성제로는 지방산 폴리에틸렌 글리콜 에테르 또는 에스테르, 및 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 글리콜 비이온성 블록 코폴리머(예를 들면, 폴록사머, 예컨대플루로닉(Pluronic) F-127 및 F-68))를 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0070] 본 발명의 특정 구체예에 있어서, 적절한 공용매로는 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0071] 본 발명의 제제에 혼입될 수 있는 완충제로는 알칼리 금속염, 예컨대 포타슘 또는 소듐 카보네이트, 아세테이트, 보레이트, 포스페이트, 및 약산, 예컨대 아세트산 및 붕산을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다. 바람직한 완충제는 알칼리 금속 보레이트, 예컨대 소듐 또는 포타슘 보레이트이다. 다른 pH-조절제, 예컨대 무기산 및 무기 염기도 사용될 수 있다. 예를 들면, 염산 또는 수산화나트륨은 안과용 조성물에 적합한 농도로 사용될 수 있다. 상술한 완충제는 통상 약 0.1 내지 약 2.5 w/v%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 1.5 % w/v%의 양으로 존재한다.

[0072] 본 발명의 제제는 바람직하게는 등장성이거나 약간 저장성이며, 오스몰 농도가 통상 210 내지 320 mOsm/kg 범위, 바람직하게는 오스몰 농도가 235 내지 300 mOsm/kg 범위이다. 이로 인해, 제제의 오스몰 농도를 원하는 레벨에 이르도록 등장화제를 필요로 할 수 있다. 장성-조절제로는 염화나트륨, 글리세린, 소르비톨, 또는 만니톨을 들 수 있으나, 이들에 한정되지 않는다.

[0073] 본 명세서에 기재된 제제는 하나 이상의 보존제를 포함한다. 보존제의 예로는 p-하이드록시벤조산 에스테르, 사차 암모늄 화합물, 예를 들면, 폴리쿼터늄-1, 과불산나트륨, 아염소산나트륨, 파라벤, 예를 들면, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤, 알코올, 예를 들면, 클로로부탄올, 벤질알코올 또는 페닐에탄올을 들 수 있다. 특정 구체예에서, 제제는 보존제가 필요하지 않고, 자기-보존될 수 있다.

- [0074] 컨택트 렌즈를 효과적으로 소독하고 부작용을 최소화하기 위해, 최소량의 활성 성분이 사용되도록 제제의 소독 활성이 최대화되는 것이 필수적이다. 이러한 종류의 항미생물제의 활성이 그 자체의 결과이고; N-할로젠화 아미노산 이외의 제제 성분이 통상적으로 효과를 거의 나타내지 않는다는 것은 주지의 사실이다. 원하는 소독 활성을 달성하는데 필요한 N-할로젠화 아미노산의 양은 해당 분야의 숙련자에 의해 결정될 수 있다. 허용되는 안전성 및 독성 특성을 보유하면서 소독제로서의 원하는 활성을 달성하는데 필요한 농도는 본 명세서에서 "유효량"으로 명명된다. 유효량은 활성에 대한 일반적으로 승인된 기준, 예컨대 EN ISO 14729:2001 안과 광학 - 컨택트 렌즈 관리 제품 - 미생물학적 요건 및 컨택트 렌즈의 위생 관리용 제품 및 처방 계획에 관한 시험 방법을 충족시키기에 충분한 항미생물 활성을 나타낼 것이다.
- [0075] 또한 본 발명의 제제를 포함하는 성분의 농도가 변할 수 있음이 고려된다. 비한정적인 측면에서, 비율은 전체 제제의 중량 또는 체적으로 계산될 수 있다. 해당 분야의 숙련자는 농도가 주어진 제제 중에 성분의 첨가, 치환 및/또는 제거에 의하여 변할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0076] 제제의 pH는 6.7 내지 8.0의 안과용 허용 범위일 수 있다. 따라서, 바람직한 제제는 제제를 약 6.7의 pH 내지 약 8.0의 pH로 유지시키는 완충 시스템을 사용하여 제조된다.
- [0077] 특정 구체예에 있어서, 제제는 컨택트 렌즈의 인시츄 소독을 위해 포유동물 안구에 적용하기에 적합하다. 예를 들면, 안과적 투여를 위하여, 제제는 용액, 현탁액, 겔, 유중수형 및 수중유형 유제, 또는 연고일 수 있다. 바람직한 안과적 투여용 제제는 점안액 형태의 수용액일 것이다. 용어 "수성"은 전형적으로 부형제의 >50 중량%, 더욱 바람직하게는 >75 중량%, 특히 >90 중량%가 물인 수성 제제를 말한다. 이들 점안액은 바람직하게는 살균되어 제제의 정균 성분을 필요로 하지 않는 단회 투여 앰플로부터 전달될 수 있다. 선택적으로, 점안액은 바람직하게는 그것이 전달됨에 따라 제제로부터 임의의 보존제를 추출하는 장치를 포함할 수 있는 다회 투여 병으로부터 전달될 수 있으며, 이 장치는 해당 분야에 공지이다. 본 발명의 안과용 제제를 투여하는 추가의 방법으로는 눈꺼풀 아래에 위치하는 N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 용해성 삽입물을 사용하는 것을 포함하나, 이것에 한정되지 않는다.
- [0078] 인시츄 소독에 관한 특정 구체예에서, N-할로젠화 아미노산 및 상이동제는 하나 이상의 눈물 대용물을 포함하는 제제 중에 제제화될 수 있다. 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. 인시츄 소독용 안과용 제제는 통상 점도가 0.5 내지 100 cps, 바람직하게는 0.5 내지 50 cps, 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.
- [0079] 본 발명의 특정 구체예에서, 소독 제제는 2개 파트 시스템일 수 있다. 예를 들어, 사용자가 소독 제제를 사용할 준비가 될 때까지 N-할로젠화 아미노산은 한 용기에 존재할 수 있으며, 나머지 제제 성분, 예컨대 상이동제는 분리 용기 또는 동일한 용기의 다른 부분에 분리된다. 필요에 따라, 2개 파트는 사용자에게 의해 혼합되어, 컨택트 렌즈를 소독하는데 사용될 수 있다. 2개 파트 시스템은 결합 시에 제제의 하나 이상의 성분이 안정성 문제를 가지는 경우 유용할 수 있다. 하나 이상의 성분은 또한 예를 들면, 2개 파트 시스템의 고체 부분의 분해 및 용해를 가속할 수 있는 발포성(effervescent property)을 가질 수 있다. 이러한 특성은 컨택트 렌즈 표면의 세정을 증진시킬 수 있으므로, 세정 및 소독 활성을 갖는 특정 제제를 가져올 수 있다. 발포 시스템은 해당 분야의 숙련자에게 알려져 있으며, 예를 들면, 중탄산나트륨 및 산, 예컨대 아디프산, 말레산 또는 석신산을 포함할 수 있다.
- [0080] N-할로젠화 아미노산에 의해 제공되는 항미생물 및/또는 세정 활성 이외에도, 세정 활성을 포함하는 본 발명의 제제는 임의로 단백질 및 다른 원하지 않는 침착물을 컨택트 렌즈 표면으로부터 제거하도록 디자인된 하나 이상의 약제를 포함할 수 있다. 이러한 약제는 산화제, 예컨대 아염소산나트륨 또는 비산화제, 예컨대 효소, 세제, 또는 단백질 복합체 형성제, 예컨대 키틴 또는 이의 유도체일 수 있다.
- [0081]

실시예

[0082] V. 실시예

[0083] 다음 실시예는 본 발명의 선택된 구체예를 더욱더 설명하기 위하여 나타낸 것이다.

[0084] 실시예 1 - 제제

성분	% w/v
소듐 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린	0.1
염화벤질테실디메틸암모늄(C10 BAC)	0.125
붕산	0.6
프로필렌 글리콜	1.0
플루로닉 F-68	0.05
염화나트륨	0.01
수산화나트륨/염산	pH를 7.0으로 조절*
정제수	적당량

[0086] * 오스몰 농도는 필요에 따라, 비이온성 오스몰 농도 빌딩제(osmolality building agent), 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 만니톨, 또는 이온성 오스몰 농도 빌딩제, 예컨대 염화나트륨으로 210 내지 300 mOsm/kg으로 조절될 수 있다.

[0087] 실시예 2 - 제제

성분	% w/v
소듐 2,2-디메틸-N,N-디클로로타우린	0.1
염화테트라부틸포스포늄(TBPC)	0.125
붕산	0.2
말론산*	1.0
플루로닉 P85**	0.1
염화나트륨	0.01
수산화나트륨/염산	pH를 7.0으로 조절***
정제수	적당량

[0089] * 아디프산과 같은 다른 산은 알파-하이드록시기가 존재하지 않는 말론산 대신에 사용될 수 있다. 이러한 산 농도는 이의 리소자임 제거능에 기초하여 조절될 수 있다. 이러한 분자는 단독으로 또는 다른 산과 병용하거나 적절한 계면활성제(들)과 병용하여 사용될 수 있다.

[0090] ** 플루로닉은 폴리에틸렌 옥사이드 및 폴리프로필렌 옥사이드를 포함하는 블록 폴리머이다. 블록의 할당량 및 타입은 최대 효과를 달성하도록 변화될 수 있다. 이들은 다른 상용성 계면활성제로 치환될 수 있다.

[0091] *** 오스몰 농도는 필요에 따라, 210 내지 300 mOsm/kg으로 조절될 수 있다.

[0092] 실시예 3 - 항미생물 시험

[0093] N-할로젠화 아미노산 및 상이동제를 포함하는 제제의 시험 샘플을 비히클 중에서 0.001% 타겟 농도로 제조하여, 시간-살균 방법에 의해 항미생물 활성을 검사하였다. 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 푸사리움 솔라니(*Fusarium solani*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 세라티아 마르체센스(*Serratia marcescens*) 및 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*)의 표준화 현탁액, 및 6 및 24 시간에서 측정된 생존 미생물 수를 사용하여, 시험 샘플을 챌린지하였다.

[0094] 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.