(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년07월29일
(11) 등록번호 10-1289661
(24) 등록일자 2013년07월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7012413
(22) 출원일자(국제) 2005년12월02일
심사청구일자 2010년10월20일
(85) 번역문제출일자 2007년06월01일
(65) 공개번호 10-2007-0089687
(43) 공개일자 2007년08월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/043545
(87) 국제공개번호 WO 2006/060618
국제공개일자 2006년06월08일
(30) 우선권주장
60/632,562 2004년12월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2003092669 A1
전체 청구항 수 : 총 20 항

(73) 특허권자
알콘, 인코퍼레이티드
스위스연방 휘넨베르그 시이에이취 6331 보쉬 69 피. 오. 박스 62
(72) 발명자
웡 워렌
미국 76133 텍사스 포트 워스 알리시아 드라이브 4925
(74) 대리인
최규팔, 이은선

심사관 : 송건형

(54) 발명의 명칭 **국소적 네파페낙 제제**

(57) 요 약

네파페낙의 국소적 현탁액 조성물을 개시하였다. 조성물은 국소적 안과 투여에 필수적으로 적절하다.

특허청구의 범위

청구항 1

a) 네파페낙 0.09 - 0.11 % (w/v);

b) 카보머 0.4 - 0.6 % (w/v);

c) 비이온성 계면활성제;

d) 조성물이 250 - 350 mOsm/kg의 삼투압을 갖도록 하기에 충분한 양의 장성(tonicity)-조절제;

e) 조성물이 7.0 - 7.8의 pH를 갖도록 하기에 충분한 양의 pH-조절제; 및

f) 물로 필수적으로 구성되고,

임의로, 보존제 및 킬레이트제로 구성된 그룹에서 선택되는 성분을 함유한, 국소적으로 투여가능한 안과 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 네파페낙 0.1 % (w/v)를 포함하는 조성물.

청구항 3

제 1항에 있어서, 카보머 0.5 % (w/v)를 포함하는 조성물.

청구항 4

제 1항에 있어서, 카보머는 알릴 수크로스 또는 알릴펜타에리트리톨과 가교된 아크릴산의 중합체인 조성물.

청구항 5

제 1항에 있어서, 비이온성 계면활성제는 틸록사폴인 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 틸록사폴 0.01 % (w/v)를 포함하는 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 장성-조절제는 금속 염화물 염 및 만니톨로 구성된 그룹에서 선택되는 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서, 장성-조절제는 염화나트륨 및 만니톨을 포함하는 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 염화나트륨 0.3 - 0.5 % (w/v) 및 만니톨 2 - 3 % (w/v)를 포함하는 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서, 염화나트륨 0.4 % (w/v) 및 만니톨 2.4 % (w/v)를 포함하는 조성물.

청구항 11

제 1항에 있어서, pH-조절제는 염산 및 수산화나트륨으로 구성된 그룹에서 선택되는 조성물.

청구항 12

제 1항에 있어서, pH는 7.3 - 7.7인 조성물.

청구항 13

제 1항에 있어서, 보존제 및 킬레이트제를 모두 함유하는 조성물.

청구항 14

제 1항에 있어서, 보존제는 벤즈알코늄 할라이드; 폴리쿼터니움-1; 및 이산화염소로 구성된 그룹에서 선택되는 조성물.

청구항 15

제 1항에 있어서, 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드인 조성물.

청구항 16

제 15항에 있어서, 벤즈알코늄 클로라이드 0.005 % (w/v)를 포함하는 조성물.

청구항 17

제 1항에 있어서, 킬레이트제는 에데트산 이나트륨; 에데트산 삼나트륨; 에데트산 사나트륨; 및 디에틸렌아민 펜타아세테이트로 구성된 그룹에서 선택되는 조성물.

청구항 18

제 17항에 있어서, 에데트산 이나트륨 0.001 - 0.1 % (w/v)을 포함하는 조성물.

청구항 19

제 1항에 있어서, 안과 염증성 질환 치료용 조성물.

청구항 20

a) 네파페낙 0.1 % (w/v);

b) 카보머 0.5 % (w/v);

c) 틸록사폴 0.01 % (w/v);

d) 염화나트륨 0.4 % (w/v);

e) 만니톨 2.4 % (w/v);

f) 조성물이 7.3 - 7.7의 pH를 갖도록 하기에 충분한 양의 pH-조절제;

g) 벤즈알코늄 클로라이드 0.005% (w/v);

h) 에데트산 이나트륨 0.01 % (w/v); 및

i) 정제수로 필수적으로 구성된 국소적으로 투여가능한 안과 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 국소적으로 투여할 수 있는 안과용 네파페낙 제제에 관한 것이다. 본 발명의 제제는 현탁액 조성물이다.

배 경 기 술

[0002] 네파페낙은 2-아미노-3-벤조일페닐아세트산으로도 알려져 있다. 안과 염증 및 통증을 치료하는 네파페낙 및 다른 아미드 및 3-벤조일페닐아세트산의 에스테르 유도체의 국소적 사용은 미국 특허 5,475,034에 개시되었다. 상기 '034 특허에 따르면, 3-벤조일페닐아세트산 유도체를 함유한 조성물은 국소적으로 투여가능한 다양한 안과 조성물, 예를 들어, 용액, 현탁액, 젤 또는 연고로 제제화될 수 있다. 조성물은 벤즈알코늄 클로라이드와 같은 보존제 및 카보머, 하이드록시에틸셀룰로오스 또는 폴리비닐 알콜과 같은 비후제를 함유할 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0003] 발명의 요약

[0004] 본 발명의 조성물은 네파페낙의 수성 현탁액 조성물이다. 조성물은 0.09 - 0.11 % (w/v)의 네파페낙을 함유한다. 조성물은 필수적으로 네파페낙, 카보머, 비이온성 계면활성제, 장성-조절제, pH-조절제, 정제수, 및 임의로 보존제 및 킬레이트제로 구성되었다.

[0005] 발명의 상세한 설명

[0006] 달리 나타내지 않았다면, 모든 성분 농도는 % 중량/부피 (% w/v)의 단위로 나타내었다.

[0007] 네파페낙은 알려진 화합물이다. 이는 알려져 있는 방법으로 제조될 수 있다. 참조로, 예를 들면, 미국 특허 5,475,034 및 4,313,949이다. 본 발명의 조성물은 네파페낙을 0.09 - 0.11 %, 바람직하게는 0.1% 함유한다.

[0008] 네파페낙외에도, 본 발명의 현탁액 조성물은 또한, 카보머를 비후제 또는 물리적 안정성 증진제로 함유한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 카보머는 또한, "카복시비닐 중합체" 또는 카복시폴리메틸렌으로 알려져 있다. 이들은 상업명 카보폴(Carbopol)®로 보급하는 노베온사 (Noveon, Inc. (Cleveland, Ohio))와 같은 공급처로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 카보폴 중합체는 가교된 아크릴산-기재 중합체이다. 이들은 알릴 수크로스 또는 알릴 펜타에리트리톨과 가교되었다. 카보폴 공중합체는 아크릴산의 중합체이고, C_{10-30} 알킬 아크릴레이트로 변형되었으며, 알릴펜타에리트리톨과 가교되었다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 바람직한 카보머는 알릴 수크로스 또는 알릴펜타에리트리톨과 가교된 아크릴산의 중합체로, 이는 카보폴® 974P로서 상업적으로 입수할 수 있다. 본 발명의 조성물중 카보머의 농도는 일반적으로, 0.4 - 0.6 %의 범위이며, 바람직하게는 0.5 %이다.

[0009] 본 발명의 조성물은 또한, 안과적으로 허용가능한 비이온성 계면활성제를 함유한다. 많은 안과적으로 허용가능한 비이온성 계면활성제가 알려져 있다. 적절한 비이온성 계면활성제는, 제한없이, 틸록사폴(tyloxapol); 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 예를 들어 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 60, 및 폴리소르베이트 80; 폴리에톡실화된 피마자유, 예를 들어 크레모포 EL; 폴리콰테에톡실화된 수소화된 피마자유, 예를 들어 HCO-40; 및 폴록사머를 포함한다. 가장 바람직한 계면활성제는 틸록사폴이다. 틸록사폴의 경우, 계면활성제는 일반적으로, 0.001 - 0.05 %의 양으로 존재하며, 바람직하게는 0.01 %이다.

[0010] 네파페낙, 카보머, 및 비이온성 계면활성제외에, 본 발명의 조성물은 안과적으로 허용가능한 장성-조절제를 함유한다. 안과적으로 허용가능한 장성 조절제는 제한없이, 금속 염화물 및 비이온성 장성-조절제, 예를 들어 만니톨을 포함한다. 바람직한 금속 염화물은 인간 눈물에서 발견되는, 예를 들어, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘 및 염화마그네슘이다. 본 발명의 조성물에 함유된 장성 조절제의 양은 조성물이 약 250 - 350 mOsm/kg, 바람직하게 270 - 315 mOsm/kg의 삼투압을 가지도록 하기에 충분한 양이다. 가장 바람직한 것은 염화나트륨 및 만니톨의 배합물이다. 가장 바람직한 구체예에 대하여, 장성 조절제는 염화나트륨 및 만니톨의 배합물이고, 염화나트륨의 양은 바람직하게 0.3 - 0.5 %이고, 만니톨의 양은 2 - 3 %이며, 가장 바람직한 염화나트륨의 양은 0.4 %이고, 가장 바람직한 만니톨의 양은 2.4 %이다.

[0011] 본 발명의 조성물은 7.0 - 7.8의 pH를 가진다. 바람직하게, 조성물의 pH는 7.3 - 7.7이며, 가장 바람직하게는 7.5이다. 조성물은 원하는 pH를 달성하기 위해, 안과적으로 허용가능한 pH-조절제를 함유한다. 안과적으로 허용가능한 pH 조절제는 알려져 있으며, 제한없이, 염산 (HCl) 및 수산화나트륨 (NaOH)을 포함한다.

[0012] 본 발명의 조성물은 임의로 안과적으로 허용가능한 보존제 성분을 함유한다. 안과적으로 허용가능한 보존제 성분은 알려져 있으며, 제한없이, 벤즈알코늄 할라이드, 예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드, 폴리쿼터니움-1, 및 이산화염소를 포함한다. 가장 바람직한 것은 벤즈알코늄 클로라이드 및 폴리쿼터니움-1이다. 벤즈알코늄 클로라이드의 경우, 보존제는 바람직하게 0.001 - 0.01 %의 양으로 존재하며, 가장 바람직하게는 0.005 %이다.

[0013] 킬레이트제는 또한 임의로 본 발명의 현탁액 조성물에 포함된다. 적절한 킬레이트제는 에데트산 이나트륨; 에데트산 삼나트륨; 에데트산 사나트륨; 및 디에틸렌아민 펜타아세테이트를 포함한다. 가장 바람직한 것은 에데트산 이나트륨이다. 포함된다면, 킬레이트제는 전형적으로, 0.001 - 0.1 %의 양으로 존재할 것이다. 에데트산 이나트륨의 경우, 킬레이트제는 바람직하게 0.01 %의 농도로 존재한다.

[0014] 하기의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하지 않는다.

실 시 예

[0015] 실시예 1

[0016] 하기 표 1A에 나타낸 제제를 제조하고, 이의 시험관내 각막 침투 속도를 비교하였다. Ke, et al., *Inflammation*, 24(4):371 - 384 (2000)에 기술된 방법에 따라, 새로이 분리한 래빗 각막을 사용하여, 관류 욕조에서 각막 침투 속도를 평가하였다. 각막 침투 결과를 표 1B에 나타내었다.

[0017] 표 1A

[0018]

	제제	
	A	B
성분	% (w/v)	% (w/v)
네파페낙	0.1	0.1
카보폴 974P	0.35	0.5
염화나트륨	0.4	0.4
만니톨	2.4	2.4
틸록사폴	0.01	0.01
에데트산 이나트륨	0.01	0.01
벤즈알코늄 클로라이드	0.01	0.01
NaOH/HCl	q.s. pH 7.5	q.s. pH 7.5
정제수	q.s. 100	q.s. 100

[0019] 표 1B

[0020]

제제	각막 투과 속도 (nM/min) (평균 ± SD)
A	10.7 ± 0.6 (n = 4)*
B	17.2 ± 1.2 (n = 4)*

[0021] * 통계적으로 유의적인 차이 ($p < 0.001$).

[0022] 실시예 2

[0023] 하기 표 2A에 나타낸 제제를 제조하였고, 이의 시험관내 각막 침투 속도를 비교하였다. 각막 침투 결과는 표 2B에 나타내었다.

[0024] 표 2A

[0025]

	제제		
	C	D	E
성분	% (w/v)	% (w/v)	% (w/v)
네파페낙	0.3	0.3	0.3
카보폴 974P	0.35	0.35	0.5
염화나트륨	0.4	0.4	0.4
만니톨	2.4	2.4	2.4
틸록사폴	0.01	0.01	0.01
에데트산 이나트륨	0.01	0.01	0.01
벤즈알코늄 클로라이드	0.005	0.01	0.01
NaOH/HCl	q.s. pH 7.5	q.s. pH 7.5	q.s. pH 7.5
정제수	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100

[0026] 표 2B

[0027]

제제	각막 투과 속도 (nM/min) (평균 ± SD)
C	63.8 ± 8.9 (n=4)*
D	65.2 ± 15.0 (n=3)*
E	61.4 ± 10.5 (n=5)*

[0028] * 제제 C, D, 및 E중 통계적인 차이는 없음.

[0029] 실시예 3

[0030] 하기 표 3A에 나타낸 제제를 제조하고, 이의 시험관내 각막 침투 속도를 비교하였다. 각막 침투 결과는 표 3B에 나타내었다.

[0031] 표 3A

[0032]

	제제		
	F	G	H
성분	% (w/v)	% (w/v)	% (w/v)
네파페낙	0.1	0.1	0.1
카보폴 974P	0.35	0.35	0.5
염화나트륨	0.4	0.4	0.4
만니톨	2.4	2.4	2.4
틸록사폴	0.01	0.01	0.01
에데트산 이나트륨	0.01	0.01	0.01
벤즈알코늄 클로라이드	0.005	0.01	0.01
NaOH/HCl	q.s. pH 7.5	q.s. pH 7.5	q.s. pH 7.5
정제수	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100

[0033] 표 3B

[0034]

제제	각막 투과 속도 (nM/min) (평균 ± SD)
F	13.9 ± 4.4 (n=4)*
G	9.9 ± 5.87 (n=4)**
H	20.8 ± 2.4 (n=5)

[0035] * 제제 F 및 H간 통계적으로 유의적인 차이 (p=0.02).

[0036] ** 제제 G 및 H간 통계적으로 유의적인 차이 (p = 0.007).

[0037] 제제 F 및 G간 통계적으로 유의적인 차이 없음.

[0038] 실시예 4

[0039] 하기 표 4A에 나타낸 제제를 제조하고, 이의 시험관내 각막 침투 속도를 비교하였다. 각막 침투 결과는 표 4B에 나타내었다.

[0040] 표 4A

[0041]

	제제	
	I	J
성분	% (w/v)	% (w/v)
네파페낙	0.1	0.1
카보폴 974P	0.35	0.5
염화나트륨	0.4	0.4
만니톨	2.4	2.4
틸록사폴	0.01	0.01
에데트산 이나트륨	--	--
벤즈알코늄 클로라이드	—	—
NaOH/HCl	q.s. pH 7.5	q.s. pH 7.5
정제수	q.s. 100	q.s. 100

[0042] 표 4B

[0043]

제제	각막 투과 속도 (nM/min) (평균 ± SD)
I	12.0 ± 1.9 (n=4)*
J	18.3 ± 2.2 (n=4)*

[0044] * 통계적으로 유의적인 차이 (p = 0.005).

[0045] 실시예 1 - 4의 데이터는 0.3 %의 네파페낙 농도를 가진 조성물을 보여주며, 카보머의 양은 각막 침투 속도에 통계적으로 유의적인 영향을 미치지 않았다. 대조적으로, 0.1%의 네파페낙 농도를 가진 조성물은, 카보머의 양이 통계적으로 유의적인 영향을 미쳤다. 0.1 % 네파페낙을 함유한 조성물에 대하여, 0.5 %의 카보머 농도를 가진 것은 0.35 %의 카보머 농도를 함유한 조성물보다 우월한 속도를 가졌다.

[0046] 실시예 5

[0047] 국소적 안과 조성물

[0048]

성분	% (w/v)
네파페낙	0.1
벤즈알코늄 클로라이드	0.005
카보머 974P	0.5
틸록사폴	0.01
에데트산 이나트륨	0.01
만니톨	2.4
염화나트륨	0.4
NaOH/HCl	q.s. pH 7.3 – 7.7
정제수	q.s. to 100

[0049] 본 발명은 특정한 바람직한 구체예를 참조로 하여 기술하였다; 그러나, 이는 본 발명의 정신 또는 본질적인 특성으로부터 벗어나지 않고, 다른 특정한 형태, 또는 그의 변형으로 구체화할 수 있다는 점을 이해하여야 한다. 따라서 상술한 구체예는 모든 면에서 예시적이며, 제한적이지 않은 것으로 생각해야 하고, 상술한 설명에 의해서 보다는 첨부한 청구항에 의해 본 발명의 범위를 나타내었다.