



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0046215
 (43) 공개일자 2012년05월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/335 (2006.01) *A61K 9/12* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7002796
 (22) 출원일자(국제) 2010년07월15일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2012년02월01일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/042085
 (87) 국제공개번호 WO 2011/008923
 국제공개일자 2011년01월20일
 (30) 우선권주장
 61/226,469 2009년07월17일 미국(US)

(71) 출원인
 알콘 리서치, 리미티드
 미국 텍사스 포트 워쓰 사우쓰 프리웨이 6201(우:
 76134)
 (72) 발명자
 월 마이클 지.
 미국 76109 텍사스 포트 워스 오버턴 크레스트 스
 트리트 4406
 (74) 대리인
 최규팔

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 소아를 위한 올로파타딘 비강 스프레이 요법

(57) 요 약

본 발명은 소아의 알러지성 또는 염증성 코 질환을 치료하기 위한 올로파타딘 국소 제제의 투여방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이 방법을 실시하기 위한 안과용 제품을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

제1 량의 올로파타딘을 소아의 비공(鼻孔)에 제1 투여기간 동안 투여하고;

제2 량의 올로파타딘을 소아의 비공에 제2 투여기간 동안 투여하는 것을 포함하고;

여기에서

i) 제1 량과 제2 량은 각각 적어도 약 0.9 mg이며 약 1.5 mg 이하이고;

ii) 제1 투여기간과 제2 투여기간은 2분 미만이고;

iii) 제1 투여기간과 제2 투여기간은 적어도 4시간이며 24시간 미만인 중간시간(intermediate time period)으로 분리되고;

iv) 소아는 적어도 2세이며 12세 미만인,

올로파타딘 비강 스프레이의 투여방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 량과 제2 량이 비강 스프레이 용기에서 비공으로 투여되는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 제1 량과 제2 량이 소아의 비공에 일회 스프레이하여 비강 스프레이 용기에서 각 비공 내에 각각 전달되는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 량과 제2 량이 모두 적어도 약 1.1 mg인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 량과 제2 량이 모두 약 1.3 mg 이하인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, 중간 시간이 적어도 약 8시간인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 중간 시간이 약 16시간 이하인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, 올로파타딘의 제1 량과 제2 량이 조성물의 일부로 투여되고, 조성물은 본질적으로 다음으로 구성되는 방법:

a) 0.54 - 0.62 % (w/v)의 올로파타딘 자유 염기 또는 상응하는 양의 약학적으로 허용가능한 올로파타딘 염;

b) 0.2 - 0.8 % (w/v)의 이염기성 소듐 포스페이트에 상응하는 양의 인산염(여기에서, 인산염은 일염기성 소듐 포스페이트; 이염기성 소듐 포스페이트; 삼염기성 소듐 포스페이트; 일염기성 포타슘 포스페이트; 이염기성 포타슘 포스페이트; 및 삼염기성 포타슘 포스페이트로 구성되는 군에서 선택됨);

c) 0.3 - 0.6 % (w/v)의 NaCl;

d) 조성물의 pH가 3.6 - 3.8이 되도록 하는데 충분한 양의 pH 조절제;

e) 0.005 - 0.015 % (w/v)의 벤즈알코늄 클로라이드;

f) 0.005 - 0.015 % (w/v)의 디소듐 에테테이트; 및

g) 물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 올로파타딘의 제1 량과 제2 량이 조성물의 일부로 투여되고, 조성물은 본질적으로 다음으로 구성되는 방법:

- a) 0.6 % (w/v)의 올로파타딘 자유 염기 또는 상응하는 양의 약학적으로 허용가능한 올로파타딘 염;
- b) 0.4 - 0.6 % (w/v)의 이염기성 소듐 포스페이트;
- c) 0.35 - 0.45 % (w/v)의 NaCl;
- d) NaOH 및 HCl로 구성되는 군에서 선택된, 조성물의 pH가 3.6 - 3.8이 되도록 하는데 충분한 양의 pH 조절제;
- e) 0.01 % (w/v)의 벤즈알코늄 클로라이드;
- f) 0.01 % (w/v)의 디소듐 에데테이트; 및
- g) 물.

청구항 10

올로파타딘 비강 스프레이를 포함하는 비강 분무기; 및 비강 분무기와 함께 제공된 소아에게 비강 스프레이를 투여하기 위한 지시서를 포함하고,

지시서에 따른 비강 스프레이의 투여가

- i) 제1 량의 올로파타딘을 소아의 비공에 제1 투여기간 동안 투여하며, 여기에서 제1 투여기간은 2분 미만이고, 소아는 적어도 2세이며 12세 미만이고, 제1 량은 적어도 약 0.9 mg이며 약 1.5 mg 이하이고;
- ii) 제2 량의 올로파타딘을 소아의 비공에 제2 투여기간 동안 투여하며, 여기에서 제2 투여기간은 2분 미만이고 제1 투여기간과 제2 투여기간은 적어도 4시간이고 24시간 미만인 중간 시간으로 분리되고 제2 투여기간은 2분 미만이며, 제2 량은 적어도 약 0.9 mg이고 약 1.5 mg 이하인 요법에 따라 올로파타딘이 투여되는, 올로파타딘 약학 제품.

청구항 11

제10항에 있어서, 제1 량과 제2 량이 각각 소아의 비공에 일회 스프레이를 사용하여 비강 스프레이 용기에서 각 비공 내에 전달되는 약학 제품.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 제1 량과 제2 량이 모두 적어도 약 1.1 mg인 약학 제품.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 량과 제2 량이 모두 약 1.3 mg 이하인 약학 제품.

청구항 14

제10항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 중간 시간이 적어도 약 8시간인 약학 제품.

청구항 15

제10항 내지 제14항 중 어느 하나의 항에 있어서, 중간 시간이 약 16시간 이하인 약학 제품.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 하나의 항에 있어서, 올로파타딘의 제1 량과 제2 량이 조성물의 일부로 투여되고, 조성물은 본질적으로 다음으로 구성되는 약학 제품:

- a) 0.54 - 0.62 % (w/v)의 올로파타딘 자유 염기 또는 상응하는 양의 약학적으로 허용가능한 올로파타딘 염;
- b) 0.2 - 0.8 % (w/v)의 이염기성 소듐 포스페이트에 상응하는 양의 인산염(여기에서, 인산염은 일염기성 소듐

포스페이트; 이염기성 소듐 포스페이트; 삼염기성 소듐 포스페이트; 일염기성 포타슘 포스페이트; 이염기성 포타슘 포스페이트; 및 삼염기성 포타슘 포스페이트로 구성되는 군에서 선택됨);

- c) 0.3 - 0.6 % (w/v)의 NaCl;
- d) 조성물의 pH가 3.6 - 3.8이 되도록 하는데 충분한 양의 pH 조절제;
- e) 0.005 - 0.015 % (w/v)의 벤즈알코늄 클로라이드;
- f) 0.005 - 0.015 % (w/v)의 디소듐 에테테이트; 및
- g) 물.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 하나의 항에 있어서, 올로파타딘의 제1 량과 제2 량이 조성물의 일부로 투여되고, 조성물은 본질적으로 다음으로 구성되는 약학 제품:

- a) 0.6 % (w/v)의 올로파타딘 자유 염기 또는 상응하는 양의 약학적으로 허용가능한 올로파타딘 염;
- b) 0.4 - 0.6 % (w/v)의 이염기성 소듐 포스페이트;
- c) 0.35 - 0.45 % (w/v)의 NaCl;
- d) NaOH 및 HCl로 구성되는 군에서 선택된, 조성물의 pH가 3.6 - 3.8이 되도록 하는데 충분한 양의 pH 조절제;
- e) 0.01 % (w/v)의 벤즈알코늄 클로라이드;
- f) 0.01 % (w/v)의 디소듐 에테테이트; 및
- g) 물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 하나의 항에 있어서, 제1 량과 제2 량의 올로파타딘이 각각 여러 날 동안 매일 반복 투여되는 방법 또는 약학 제품.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 하나의 항에 있어서, 소아가 적어도 6세인 방법 또는 약학 제품.

명세서

기술 분야

[0001] 관련 출원

본 출원은 2009년 7월 17일자 미국 특허출원 제 61/226,469호에 대하여 35 U.S.C. § 119 하에서 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 참조로 여기에 포함되었다.

[0003] 발명의 분야

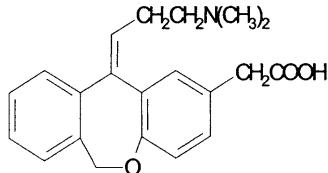
본 발명은 알러지성 및 염증성 질환을 치료하기 위하여 사용되는 국소 제제에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 올로파타딘 제제 및 소아에게 있어서 코의 알러지성 또는 염증성 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 미국 특허 제 4,871,865호 및 제 4,923,892호 (두 특허 모두 Burroughs Wellcome Co.에 양도, "Burroughs Wellcome 특허")에 개시된 바와 같이, 올로파타딘(olopatadine, 화학명: Z-11-(3-디메틸아미노프로필리텐)-6,11-디하이드로디벤즈[b,e]옥세핀-2-아세트산)을 포함한 독세핀(doxepin)의 특정 카복실산 유도체는 항히스타민 및 항천식 활성을 갖는다. 상기 두 특허에서는 독세핀의 카복실산 유도체가 비만세포로부터의 오타코이드

(즉, 히스타민, 세로토닌 등)의 방출을 저해하고 표적 조직에 대한 히스타민의 효과를 직접 저해하는 것으로 판단하였기 때문에, 이들을 항히스타민 활성을 갖는 비만 세포 안정화제로 분류하였다. Burroughs Wellcome 특허는 비강 스프레이 및 안과용 제제 등의 독세핀의 카복실산 유도체를 포함하는 다양한 약제학적 제제를 개시하였다. 예를 들면, 미국 특허 제 4,871,865호의 칼럼 7, 7-26줄, 및 실시예 8 (H) 및 8 (I) 참조.

- [0006] Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.에 양도된 미국 특허 제 5,116,863호 ("Kyowa 특허")는 독세핀의 아세트산 유도체, 특히 올로파타딘이 항알러지성 및 항염증성 활성을 가지는 것을 개시하였다. 올로파타딘은 하기 화학식을 갖는 화합물의 시스 형태이다:



[0007]

[0008] 독세핀의 아세트산 유도체에 대하여 Kyowa 특허에서 개시된 약제 형태는 허용가능한 담체를 광범위하게 포함하지만, 경구 및 주사 투여 형태만이 언급되어 있다.

- [0009] Alcon Laboratories, Inc.와 Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.에 양도된 미국 특허 제 5,641,805호는 알러지성 안질환을 치료하기 위한 올로파타딘을 포함하는 국소 안과용 제제를 개시하였다. 상기 미국 특허 제 5,641,805호에 따르면, 국소 제제는 용액제, 혼탁액제 또는 젤제일 수 있다. 상기 제제는 올로파타딘, 등장성 조절제 및 "필요한 경우, 보존제, 완충제, 안정화제, 점성 비히클 등"을 포함한다. 칼럼 6, 30-43줄 참조. "[폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴산 등]"이 점성 비히클로 언급되어 있다. 칼럼 6, 55-57줄 참조.

- [0010] PATANOL® (올로파타딘 염산염 안과용 용액) 0.1%는 안과 용도로 상업적으로 입수가능한 올로파타딘 제품이다. 그의 라벨지 정보에 따르면, 이 제품은 0.1% 올로파타딘에 상응하는 올로파타딘 염산염, 0.01% 벤즈알코늄 클로라이드, 및 특정되지 않은 양의 염화나트륨, 이염기성 소듐 포스페이트, 염산 및/또는 수산화나트륨 (pH의 조절용) 및 정제수를 포함한다.

- [0011] PATANASE® (올로파타딘 염산염 비강 스프레이) 0.6% 올로파타딘은 상업적으로 입수할 수 있는 비강 용도를 위한 올로파타딘 제품이다. 그의 라벨지 정보에 따르면, 이 제품은 0.1% 올로파타딘에 상응하는 올로파타딘 염산염, 0.01% 벤즈알코늄 클로라이드, 및 특정되지 않은 양의 염화나트륨, 디소듐 에데테이트, 이염기성 소듐 포스페이트, 염산 및/또는 수산화나트륨(pH 조절용) 및 정제수를 포함한다. 미국 특허공개 제 20070142458호는 올로파타딘의 비강용 스프레이 제제를 기술하고 있으며, 이 출원은 참조를 위해 그 전체가 여기에 포함되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 예상외로, 올로파타딘 비강 스프레이가 종래에 성인에게 투여되는 대량 투여에 대해 소량으로 투여되었을 때 소아의 알러지 증상 완화를 향상시킬 수 있는 것을 발견하였다.

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명은 특히 소아에게 바람직한 올로파타딘 비강 스프레이의 투여방법을 제공한다. 본 발명은 또한 소아에게 비강 스프레이를 투여하는데 바람직한 의약품을 제공한다. 본 발명의 제제는 약 0.6%의 올로파타딘을 포함하는 수성 용액이고 코의 알러지성 질환 또는 염증 질환을 치료하기 위한 제품으로서 유효하다.

- [0014] 본 방법에 따르면, 올로파타딘의 제1 량은 제1 기간 동안 소아의 비공(鼻孔)으로 투여된다. 이 후, 올로파타딘의 제2 량은 제2 기간 동안 소아의 비공으로 투여된다. 제1 량과 제2 량은 각각 적어도 약 0.9 mg이고 약 1.5 mg 이하이다. 또한, 제1 투여기간과 제2 투여기간은 적어도 4시간이며 24시간 미만의 중간 시간 (intermediate time period)으로 분리된다. 전형적으로 제1 투여기간과 제2 투여기간은 모두 2분 미만이다. "소아"란 용어는 12세 미만의 어린이를 의미할 수 있으며, 바람직하게 적어도 2세, 더욱 바람직하게 적어도 6세이고, 11세 이하 또는 12세 미만의 어린이를 의미한다. 제1 량과 제2 량은 전형적으로 비강 스프레이용 용기에서 비공을 통해 투

여된다. 또한, 제1 량과 제2 량은 전형적으로 각 비공 내에서 비강 스프레이 용기로부터 일회 스프레이하여 소아의 비공에 각각 전달된다. 올로파타딘의 제1 량과 제2 량은 각각 여러 날(예를 들면, 적어도 15일, 30일, 45일 이상) 동안 매일(즉, 제1 량과 제2 량이 각각 연속 24시간 내에 투여될 수 있다) 투여될 수 있다. 예를 들면, 이 양은 알러지 시즌 동안 전달될 수 있다.

[0015] 올로파타딘 약학 제품은 전형적으로 올로파타딘 비강 스프레이 조성물을 포함하는 비강 분무기와, 이와 함께 제공된 소아에게 비강 스프레이를 투여하기 위한 지시서를 포함한다. 본 발명에 따른 비강 스프레이의 투여는 다음 요법에 따라 올로파타딘을 투여한다:

i) 제1 량의 올로파타딘을 소아의 비공에 제1 투여기간 동안 투여하며, 여기에서 제1 투여기간은 2분 미만이고, 소아는 적어도 4세이며 11세 이하 또는 12세 미만이고, 제1 량은 적어도 약 0.9 mg이며 약 1.5 mg 이하이고;

[0017] ii) 제2 량의 올로파타딘을 소아의 비공에 제2 투여기간 동안 투여하며, 여기에서 제2 투여기간은 2분 미만이고 제1 투여기간과 제2 투여기간은 적어도 4시간이고 24시간 미만인 중간 시간으로 분리되고 제2 투여기간은 2분 미만이며, 제2 량은 적어도 약 0.9 mg이며 약 1.5 mg 이하이다.

[0018] 다시, 올로파타딘의 제1 량과 제2 량을 여러 날 동안 매일 투여할 수 있다.

일 구체예에서, 비강 스프레이 조성물은 전형적으로 다음을 포함하거나 기본적으로 다음으로 구성된다:

[0020] a) 0.54 - 0.62 % (w/v)의 올로파타딘 자유 염기 또는 상응하는 양의 약학적으로 허용가능한 올로파타딘 염;

[0021] b) 0.2 - 0.8 % (w/v)의 이염기성 소듐 포스페이트에 상응하는 양의 인산염(여기에서, 인산염은 일염기성 소듐 포스페이트; 이염기성 소듐 포스페이트; 삼염기성 소듐 포스페이트; 일염기성 포타슘 포스페이트; 이염기성 포타슘 포스페이트; 및 삼염기성 포타슘 포스페이트로 구성되는 군에서 선택됨);

[0022] c) 0.3 - 0.6 % (w/v)의 NaCl;

[0023] d) 조성물의 pH가 3.6 - 3.8이 되도록 하는데 충분한 양의 pH 조절제;

[0024] e) 0.005 - 0.015 % (w/v)의 벤즈알코늄 클로라이드;

[0025] f) 0.005 - 0.015 % (w/v)의 디소듐 에테테이트; 및

[0026] g) 물.

발명의 효과

[0027] 본 발명은 소아에게 있어서 저용량의 올로파타딘 비강 스프레이가 높은 용량의 올로파타딘 보다 알러지 증상, 특히 비강 알러지 증상 완화에 더 우수하다는 예상치 못한 발견에 근거한다. 이것은 특히 4 내지 11세의 소아의 경우에 적용된다. 따라서, 소아에게 올로파타딘 비강 스프레이의 비강 투여를 위한 요법이 개발되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

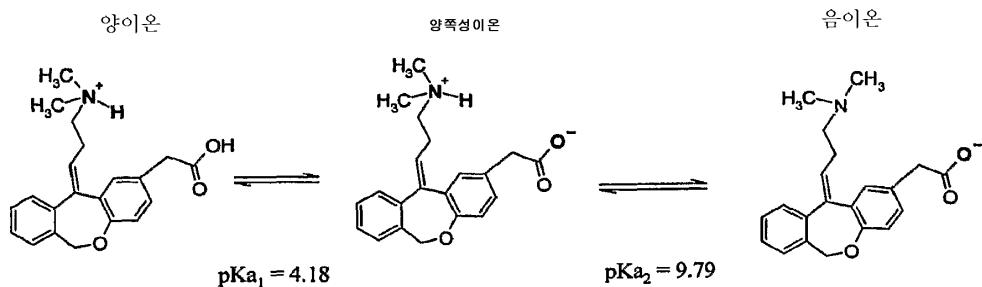
[0028] 달리 지시하지 않는 한, 모든 성분의 양은 % (w/v) 기초로 나타내었으며 올로파타딘의 양에 대한 모든 언급은 올로파타딘 유리 염기에 대한 것이다.

[0029] 올로파타딘은 미국 특허 제 5,116,863호에 개시된 방법에 의해 수득될 수 있는 공자 화합물이고, 이 문헌의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함되었다. 본 발명의 용액제는 0.54 내지 0.72% 올로파타딘을 포함한다. 바람직하게, 용액제는 0.6% 올로파타딘을 포함한다.

[0030] 올로파타딘은 카복실 작용 그룹 ($pK_{a1} = 4.18$) 및 삼차 아미노 그룹 ($pK_{a2} = 9.79$) 모두를 갖는다. 이는 용액의 pH에 따라 상이한 이온 형태로 존재한다. 올로파타딘은 주로 음전하 카복실 그룹과 양전하 삼차 아미노 그룹이 갖는 두 개의 pK_a 값 사이의 pH 범위에서 양쪽성 이온으로 존재한다. 올로파타딘 양쪽성 이온의 등전점은 pH 6.99이다. pK_{a1} 보다 낮은 pH에서, 양이온성 올로파타딘 (이온화된 삼차 아미노 그룹을 가짐)이 우세하다. pK_{a2} 보다 높은 pH에서는, 음이온성 올로파타딘 (이온화된 카복실 그룹을 가짐)이 우세하다.

[0031]

올로파타딘의 산-염기 평형



[0032]

[0033] 많은 양쪽성 이온 분자, 예를 들면 다양한 아미노산에서, 분자내 이온성 상호작용은 의미가 없거나 존재하지 않는다. 그러나, 올로파타딘의 구조는 분자내 상호작용이 존재하고 유의할 정도이며, 이는 반대로 하전된 작용 그룹 사이의 거리 및 결합각 때문일 것이다. 이 상호작용은 분자의 이온성 및 쌍극자 성질을 효과적으로 감소시킨다. 반대로 하전된 작용 그룹 사이의 분자내 상호작용의 순수 효과는 올로파타딘의 수 용해도 감소이다. 올로파타딘은 도 1A (이론상) 및 1B (인산염 완충액을 사용하여 얻음)에 나타낸 pH-용해도 프로필을 갖는다.

[0034]

[0034] 일반적으로, 올로파타딘은 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 첨가될 수 있다. 올로파타딘의 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 염산염, 브롬산염, 설페이트 및 포스페이트와 같은 무기산 염; 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 타르트레이트 및 시트레이트와 같은 유기산 염; 나트륨염 및 칼륨염과 같은 알칼리 금속염; 마그네슘염 및 칼슘염과 같은 알칼리 토금속염; 알루미늄염 및 아연염과 같은 금속염; 및 트리에틸아민 부가염(트로메타민으로도 공지됨), 모폴린 부가염 및 피페리딘 부가염과 같은 유기아민 부가염을 포함한다. 본 발명의 용액 조성물에 사용하기에 가장 바람직한 형태의 올로파타딘은 (Z)-11-(3-디메틸아미노프로필리덴)-6,11-디하이드로-디벤즈-[b,e]옥세핀-2-아세트산의 염산염이다. 올로파타딘이 이러한 염의 형태로 본 발명의 조성물에 첨가될 경우, 0.665% 올로파타딘 염산염은 0.6% 올로파타딘 유리 염기에 상응한다. 바람직하게 본 발명의 조성물은 약 0.665% 올로파타딘 염산염을 포함한다.

[0035]

[0035] 올로파타딘 이외에, 본 발명의 수용액 조성물은 인산염을 포함한다. 인산염은 조성물의 완충능에 기여함으로써 3.5 내지 3.95의 표적화된 pH 범위 내에서 조성물의 pH를 유지하도록 도울 뿐만 아니라, 올로파타딘이 용해되는 것을 돋는다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 적합한 인산염은 일염기성 소듐 포스페이트; 이염기성 소듐 포스페이트; 삼염기성 소듐 포스페이트; 일염기성 포타슘 포스페이트; 이염기성 포타슘 포스페이트; 및 삼염기성 포타슘 포스페이트를 포함한다. 가장 바람직한 인산염은 이염기성 소듐 포스페이트이다. 본 발명의 조성물은 0.2 내지 0.8%, 바람직하게 0.3 내지 0.7% 및 가장 바람직하게 0.4 내지 0.6%의 이염기성 소듐 포스페이트에 상응하는 인산염 (삼투압 기여 기초)을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 인산염은 0.4 내지 0.6% (w/v) 농도의 이염기성 소듐 포스페이트이다. 가장 바람직한 구체예에서, 조성물은 0.5% (w/v) 이염기성 소듐 포스페이트를 포함한다.

[0036]

[0036] 인산염 완충액은 통상 거의 중성인 pH로 제제화된 수성 약제학적 조성물에서 사용된다. 인산염 완충액 ($pK_{a_1} = 2.12$, $pK_{a_2} = 7.1$, $pK_{a_3} = 12.67$)은 일반적으로 3.5 내지 3.95의 표적 pH 범위를 갖는 수성 조성물에 대하여는 선택되지 않는데, 왜냐하면 이 영역에서 낮은 완충능을 갖기 때문이다. 아세테이트, 시트레이트 및 보레이트 완충액을 포함하는 다른 완충제가 수성 약제학적 조성물에 통상적으로 사용되지만, 본 발명의 국소 비강 조성물에 사용하기에는 적합하지 않다. 보레이트 완충액은 pH 3.5 내지 3.95의 범위에서 임의의 유의한 완충능을 갖지 않으므로 적합하지 않다. 아세테이트 및 시트레이트 완충액은 이 영역에서 완충능을 갖지만, 이들은 비강 점막 조직에 대하여 자극 및 바람직하지 않은 맛 및/또는 냄새를 유발할 수 있기 때문에 바람직하지 않다.

[0037]

[0037] 올로파타딘 및 인산염 이외에, 본 발명의 조성물은 등장성 조절제로서 염화나트륨을 포함한다. 조성물은 최종 조성물이 비강에서 허용가능한 삼투압, 바람직하게 240 내지 350 mOsm/kg을 갖도록 하는데 충분한 양으로 염화나트륨을 포함한다. 가장 바람직하게, 본 발명의 조성물에서 염화나트륨의 양은 조성물이 260 내지 330 mOsm/kg의 삼투압을 갖도록 하는데 충분한 양이다. 바람직한 구체예에서, 조성물은 0.3 - 0.6% 염화나트륨을 포함한다. 더욱 바람직한 구체예에서, 조성물은 0.35 - 0.55% 염화나트륨을 포함하고, 가장 바람직한 구체예에서, 조성물은 0.35 - 0.45% 염화나트륨을 포함한다.

[0038]

[0038] 본 발명의 조성물은 또한 약제학적으로 허용가능한 pH-조절제를 포함한다. 이러한 pH-조절제는 공지되어 있고

한정하는 것은 아니나, 염산(HCl) 및 수산화나트륨(NaOH)을 포함한다. 본 발명의 조성물은 바람직하게 pH 3.5 - 3.95의 조성물 및 더욱 바람직하게, pH 3.6 - 3.8의 조성물을 얻는데 충분한 양의 pH-조절제를 포함한다.

[0039] 일 구체예에서, 본 발명의 수성 조성물은 올로파타딘, 인산염 완충액, 염화나트륨, pH-조절제 및 물로 기본적으로 구성되고, 3.5 - 3.95의 pH를 갖는다. 이들 조성물은 멸균 조성물로서 제조되고 미생물 오염을 피하기 위해 가압 에어로졸 컨테이너에 복수 용량으로 포장될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 수성 조성물은 조성물이 항미생물 유효성에 대한 미국약전/국립처방집 XXX 기준을 통과하고, 더욱 바람직하게는 항미생물 보존에 대한 유럽약전(Pharm. Eur.) 5판 기준(유럽약전 B 보존제 유효성 표준)을 통과하도록 하는 보존제 및 퀄리레이트제를 포함한다. 적합한 보존제는 p-하이드록시벤조산 에스테르, 벤즈알코늄 클로라이드, 브롬화벤조도데시늄 등을 포함한다. 적절한 퀄리레이트제는 소듐 에데테이트 등을 포함한다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 가장 바람직한 보존제 성분은 벤즈알코늄 클로라이드 ("BAC")이다. 벤즈알코늄 클로라이드의 양은 바람직하게 0.005 - 0.015%, 더욱 바람직하게 0.01%이다. 가장 바람직한 퀄리레이트제는 디소듐 에데테이트 ("EDTA")이다. 본 발명의 조성물에서 디소듐 에데테이트의 양은 바람직하게 0.005 - 0.015%, 더욱 바람직하게 0.01%이다.

[0040] 본 발명의 수용액 조성물은 올로파타딘의 용해도 또는 용액의 물리적 안정성을 증가시키고자 하는 폴리머 성분을 포함하지 않는다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 폴리비닐피롤리돈, 폴리스티렌 셀룰산, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아크릴산, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 소듐 카복실메틸 셀룰로오스 또는 잔탄검을 포함하지 않는다.

[0041] 본 발명의 조성물은 바람직하게 불투명 플라스틱 컨테이너 내에 포장된다. 바람직한 컨테이너는 비강 스프레이 펌프를 갖춘 고밀도 폴리에틸렌 컨테이너이다. 바람직하게 포장은 본원에 참조로서 포함되고, 공히 양도되어 계류중인 미국 특허공개 번호 제 2006/0110328호에 기술된 스프레이 특성을 제공하도록 설계된다.

[0042] 본 발명은 또한 약 0.6% 올로파타딘, 인산염 완충액, 염화나트륨, pH-조절제 및 물을 포함하는 조성물을 비강에 국소적으로 투여하는 것을 포함하는 알러지성 비염의 치료방법에 관한 것이다. 조성물은 임의로 하나 이상의 보존제 성분을 포함한다. 바람직하게, 조성물은 600 mcg의 올로파타딘 (예를 들면, 100 마이크로리터 스프레이 당 600/mcg씩 일회 스프레이)이 하루에 두 번 각 비공에 전달되도록 투여된다.

[0043] 실시예 1에는 바람직한 올로파타딘 비강 스프레이 조성물을 예시하였다.

0044] 실시예 1 : 국소적으로 투여가능한 비강 용액

표 1

성분	함량 (%. w/v)
올로파타딘 염산염	0.665 ^a
벤즈알코늄 클로라이드	0.01
디소듐 에데테이트, 이수화물	0.01
염화나트륨	0.41
이염기성 소듐 포스페이트, 무수물	0.5
염산 및/또는 수산화나트륨	pH 3.7±0.1로 조절
정제수	100이 되도록 적량

[0045]

^a 0.665% w/v 올로파타딘 염산염 (665 mcg/100 마이크로리터 스프레이)은 염기로서 0.6% w/v 올로파타딘 (600 mcg/100 마이크로리터 스프레이)에 해당한다.

[0047] 표 1에 나타낸 비강 조성물에 대한 예시적인 배합 과정은 다음과 같다.

[0048] 1. 자석 교반 막대와 함께 적합한 배합 용기의 중량을 측정한다. 약 80%의 정제수 배치 중량을 첨가한다.

[0049] 2. 교반하면서, 이염기성 소듐 포스페이트 (무수물), 염화나트륨, 디소듐 에데테이트, 벤즈알코늄 클로라이드 및 올로파타딘 HCl을 첨가한다.

[0050] 3. 100 ml 배치 당 약 0.55 g에 상응하는 6N 염산을 첨가한다.

[0051] 4. 각 성분의 용해를 위하여 각 첨가 사이에 적절한 시간을 둔다.

- [0052] 5. 정제수를 약 90%의 최종 배치 중량이 되도록 첨가한다.
- [0053] 6. pH를 측정하고 필요하다면, 6N (및/또는 1N) 염산 및 1N 수산화나트륨으로 3.7이 되도록 조절한다.
- [0054] 7. 정제수로 최종 배치 중량이 되도록 조절한다(QS).
- [0055] 8. 최종 pH를 측정한다.
- [0056] 9. 0.2 µm 여과 막을 통해 여과한다.

[0057] 예상외로, 상대적으로 낮은 양의 올로파타딘을 소아에게 투여하여 높은 용량의 올로파타딘 보다 알러지 증상을 보다 더 바람직하게 경감하는 것을 발견하였다. 이처럼, 본 발명은 바람직한 알러지 경감을 얻기 위해 사용할 수 있는 특별한 투여요법을 제공한다. 여기에서 사용된 "소아" 또는 "어린이들"이란 용어는 바람직하게 12세 미만의 어린이만을 포함하며, 보다 더 바람직하게 적어도 2세 및 더욱 바람직하게 적어도 6세이고 11세 이하의 어린이만을 포함한다.

[0058] 이 요법에 따르면, 올로파타딘의 제1 량은 제1 투여기간 동안 소아의 비공에 투여된다. 이 후, 제2 투여기간 동안 올라파타딘의 제2 량이 이 소아의 비공에 전달된다. 올로파타딘의 제1 량과 제2 량은 전형적으로 서로 비슷하거나 실질적으로 동량이다. 제1 량과 제2 량은 전형적으로 적어도 약 0.9 밀리그램(mg)이고 보다 전형적으로 적어도 약 1.1 mg이다. 제1 량 및 제2 량은 전형적으로 약 1.5 mg 이하, 보다 더 전형적으로 약 1.3 mg이다. 올로파타딘의 제1 량과 제2 량의 전달을 위한 기간(즉, 제1 량과 제2 량이 실제로 비공에 투여되는 제1 투여시간과 제2 투여시간)은 전형적으로 2분 미만, 더 전형적으로 1분 미만이다. 올로파타딘의 제1 량과 제2 량을 전달하기 위해서 다양한 기술들이 적용될 수 있다. 그러나, 이러한 양들은 비강 스프레이 용액의 일회 스프레이를 소아의 각 비공에 미리 쳐방된 시간 내에 전달하는 비강 분무기를 사용하여 투여하는 것이 바람직하다. 바람직한 비강 스프레이 용액과 비강 스프레이어를 여기에 기술하였다.

[0059] 본 발명에 따른 투여는 또한 올로파타딘의 제1 량과 제2 량의 투여 사이를 경과하는 특정한 시간(즉, 제1 투여기간과 제2 투여기간 사이)이 필요하다. 이러한 중간 시간(intermediate time period)은 전형적으로 적어도 4시간, 보다 전형적으로 적어도 8시간이다. 또한, 중간 시간은 전형적으로 24시간 미만, 보다 전형적으로 16시간 미만이다. 이러한 중간 시간은 일반적으로 아침에 제1 량을 투여하고 저녁에 제2 량을 투여하여 용이하게 지켜질 수 있다. 올로파타딘의 제1 량과 제2 량은 각각 여러 날(예를 들면, 적어도 15일, 30일, 45일 이상) 동안 매일 투여할 수 있다(즉, 제1 량과 제2 량을 각각 연속 24시간 이내에 1회 투여할 수 있다). 예를 들면, 이 양들은 알러지 시즌 내내 매일 전달될 수 있다.

[0060] 본 발명은 또한 바람직한 투약 요법에 따라 올로파타딘을 전달하는 약학 제품을 포함한다. 이러한 약학 제품은 전형적으로 여기에 기술된 올로파타딘 비강 스프레이 용액을 함유하는 여기에 기술된 비강 분무기를 포함한다. 이 제품은 또한 전형적으로 비강 분무기와 결합된 비강 스프레이 용액 투여용 지시서를 포함한다. 이러한 지시서는 비강 분무기에 직접 첨부(예를 들면, 부착)되거나, 포장의 일부로 비강 분무기와 함께 제공(예를 들면, 가방 또는 상자 내에 제공되거나 비강 분무기가 제공된 가방 또는 상자에 첨부)될 수 있다. 지시서에 따른 올로파타딘 비강 스프레이 용액의 투여는 올로파타딘의 바람직한 제1 량과 제2 량이 본 발명에 따라 소아의 비공에 전달되게 한다. 예를 들면, 실시예 1의 배합예를 가지는 올로파타딘 비강 용액의 일회 스프레이를 소아의 각 비공에 아침에 1회 및 저녁에 1회 투여하라는 지시서는 올로파타딘의 적절한 제1 및 제2 량의 투여가 서로에 대해 적절한 시간에 전달되게 한다.

[0061] 시험 결과

[0062] 앞서 제시된 바와 같이, 여기에 기술된 요법에 따른 상대적으로 더 적은 양의 올로파타딘 투여는 상대적으로 더 높은 양으로 투여된 올로파타딘에 대하여 알러지 증상을 감소시키는데 있어서 예기치 않은 우수한 효능을 제공한다. 임상시험에서, 어린이들을 제1 그룹과 제2 그룹으로 나누었다. 제1 그룹은 실시예 1에 따른 올로파타딘 비강 스프레이 용액 또는 플라시보를 아침과 저녁에 매일 비공 당 일회 스프레이하였다. 제2 그룹은 실시예 1에 따른 올로파타딘 비강 스프레이 용액 또는 플라시보를 적어도 14일 및 최대 24일의 기간 동안 아침과 저녁에 매일 비공 당 2회 스프레이하였다.

[0063] 제1 그룹과 제2 그룹의 어린이들 각각에게 그들의 알러지 증상과 관련하여 일련의 질문을 하였다. 특히 각 그룹

의 어린이들 각각에게 질문들 중 특히 이들이 코막힘, 콧물, 코 가려움증 및 재채기 등의 알러지 증상으로부터 반사적(reflective) 완화 또는 순간적.instantaneous) 완화를 경험하였는지 물었다. 반사적 완화와 관련된 질문에서는 환자가 그들의 가장 최근의 증상 평가 아래로 특정한 증상이 완화되었는지를 질문하였다. 순간적 완화와 관련된 질문에서는 환자가 질문 시점에 그들의 증상의 완화를 감지하고 있는지를 물었다.

[0064]

어린이 그룹의 반응을 통계적으로 분석하여 올로파타딘 비강 스프레이 용액의 투여가 플라시보에 대하여 알러지 증상을 경감하는데 통계적으로 유의적 우수성을 나타내는지를 결정하였다. 그 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

효능 매개변수	플라시보 비강 스프레이 와 비교한 올로파타딘 비강 스프레이의 우수성, 2.4 mg/일, (아침과 저녁에 비공 당 1회 스프레이)	플라시보 비강 스프레이 와 비교한 올로파타딘 비강 스프레이의 우수성, 4.8 mg/일, (아침과 저녁에 비공 당 2회 스프레이)
반사적 코 가려움증	○	○
순간적 코 가려움증	○	×
반사적 재채기	○	×
순간적 재채기	○	×
반사적 콧물	○	×
순간적 콧물	○	×
반사적 코막힘	×	×
순간적 코막힘	○	×
다양한 효능 변수에 대한 우수성	7	1

[0065]

표 2에서 "○"는 통계적으로 유의한 수의 어린이가 "○"가 있는 종대에 나타낸 투여량의 올로파타딘 비강 스프레이 투여가 "○"가 있는 횡렬에 열거된 증상의 완화를 감지한 것을 나타낸다. 그러나, "×"는 이 경우가 아님을 나타낸다. 보이는 바와 같이, 통계적 유의차는 올로파타딘 비강 스프레이의 낮은 투여량에서 더 빈번하였다.

[0067]

통계적 유의성은 통계적으로 유의미한 결과와 통계적으로 유의미하지 않은 결과 간의 분할선으로 0.05의 p값(즉, 영가설(null hypothesis)을 가정하여 관찰된 결과를 얻는 5% 기회가 참(true)임)을 사용하여 결정되었다. 따라서, 0.05 미만의 p값을 나타내는 결과가 통계적으로 유의미한 것으로 간주된 반면, 0.05 이상의 p값을 나타내는 결과는 통계적으로 유의미하지 않은 것으로 간주되었다. 알러지성 코 증상을 경감하는 올로파타딘 비강 스프레이의 낮은 투여량 작용의 통계적 유의성을 추가로 표 3에 나타내었다;

표 3

	코막힘		콧물		코 가려움증		재채기	
	반사	순간	반사	순간	반사	순간	반사	순간
Olo 0.6% 1 스프레이	-17.57	-16.57	-23.18	-17.89	-26.76	-21.69	-30.25	-27.38
Veh 1 스프레이	-14.93	-10.64	-16.37	-7.63	-15.84	-9.89	-17.73	-10.56
p-값	0.2505	0.0144	0.0039	0.0159	0.0012	0.0019	0.0003	0.0001
Olo 0.6% 2 스프레이	-22.14	-16.76	-24.9	-20.98	-27.73	-22.05	-26.36	-24.33
Veh 2 스프레이	-18.87	-17.11	-19.74	-15.59	-19.2	-15.41	-21.34	-15.04
p-값	0.1762	0.8086	0.0824	0.1597	0.0048	0.0527	0.2828	0.1404

[0068]

보이는 바와 같이, 올로파타딘 비강 스프레이의 낮은 투여량이 올로파타딘 비강 스프레이의 높은 투여량에 대하여 플라시보 보다 상대적으로 높은 우수성을 통계적으로 나타내었다.

[0070]

본 발명을 임의의 바람직한 구체예를 참고로 하여 기술하였으나, 본 발명의 특별하거나 본질적인 특성을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태 또는 이의 변형으로 구체화될 수 있음을 이해하여야 한다. 따라서, 상술한 구체예는 한정적인 것이 아니라 모든 측면에서 예시적인 것으로 간주되며, 본 발명의 범위는 상기 설명보다는 하기 특

허청구범위에 의해 표시된다.