



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년11월22일

(11) 등록번호 10-2047954

(24) 등록일자 2019년11월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/36 (2017.01) A61K 47/48 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7024529

(22) 출원일자(국제) 2013년02월08일

심사청구일자 2018년02월05일

(85) 번역문제출일자 2014년09월01일

(65) 공개번호 10-2014-0120932

(43) 공개일자 2014년10월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/025376

(87) 국제공개번호 WO 2013/119974

국제공개일자 2013년08월15일

(30) 우선권주장

61/597,416 2012년02월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2001054687 A1*

KR1020100014858 A

KR1020090108092 A

KR1020010022286 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

알콘 리서치, 리미티드

미국 텍사스 포트 워쓰 사우쓰 프리웨이 6201(우: 76134)

(72) 발명자

메도우스 데이빗 엘.

미국 76034 텍사스주 콜리빌 새들브룩 드라이브 714

케텔슨 하워드 알렌

미국 75235 텍사스주 델러스 브래드포드 드라이브 5018

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인한성

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **중대된 안정성을 갖는 수성 약제학적 조성물****(57) 요약**

본 발명은 이온화된 치료제, 이온성 성분 및 구아르 검을 포함하는 수성 약제학적 조성물이다. 구아르 검은 상기 이온화된 치료제와 상기 이온성 성분 사이의 상호작용을 제한하고 안정성을 상기 조성물에 부여하는데 충분한 농도를 갖는 조성물 내에 존재한다. 본 조성물은 바람직하게는 생리적 pH 또는 그 근처에 있다. 수성 약제학적 조성물은 수성 안과, 귀 또는 코 조성물로서 특히 유용한 것으로 발견되었다. 약제학적 조성물은, 그 특성으로 인해, 안과 조성물로서 특히 적당하다.

(72) 발명자

데이비스 제임스 더블유.

미국 30024 조지아주 스와니 다트무어 레인 4835

치오우 장-성

미국 76017 텍사스주 알링턴 러쉬 코트 3005

명세서

청구범위

청구항 1

하기 성분을 포함하며 pH가 6.0 이상 8.3 이하인 수성 약제학적 조성물:

올로파타딘 및 에메다스틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 이온화된 치료제;

이온성 성분으로서 벤즈알코늄 클로라이드;

상기 이온화된 치료제와 상기 이온성 성분 사이의 상호작용을 제한함으로써 상기 조성물에 안정성을 부여하는데 충분한 농도의 구아 겔;

사이클로텍스트린; 및

물.

청구항 2

제1항에 있어서, 올로파타딘이 올로파타딘 HCl이고, 에메다스틴이 에메다스틴 디푸마레이트인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 구아 겔이 천연 구아 및 하이드록시프로필 구아로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 약제학적 조성물이 눈으로의 국소 도포용 안과 조성물로 제형화되는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 약제학적 조성물이 점안기에 배치되거나, 6.4 내지 7.9의 pH를 갖거나, 200 내지 450의 삼투질 농도를 갖거나, 이들의 조합을 갖는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 보레이트를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 폴리올을 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물이 안구, 코 또는 귀 염증의 치료에 사용되고, 약제학적 조성물이 안과용, 귀용 또는 코용 조성물이고, 조성물이 인간의 눈, 귀 또는 코에 국소 도포용인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 약제학적 조성물이 안과용 조성물이고, 조성물의 국소 도포가 점안기로부터 점안액을 눈에 투여하는 것을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 교차참조

[0002] 본원은 미국 가특허 출원 시리즈 번호 61/597,416 (2012년 2월 10일 출원)을 기초로 우선권을 주장한다.

[0003] 발명의 기술 분야

[0004] 본 발명은 수성 약제학적 조성물에 관한 것이고 이 조성물은 바람직하게는 생리적 pH 또는 그 근처이고 이온화된 치료제, 이온성 성분 및 구아르 겐을 포함하고, 여기서 상기 구아르 겐은 상기 이온화된 치료제와 상기 이온성 성분 사이의 상호작용을 제한하고 그렇게 함으로써 안정성을 상기 조성물에 부여한다. 더 상세하게는, 본 발명은 수성 약제학적 조성물, 바람직하게는 수성 안과, 귀 또는 코 조성물에 관한 것이고, 이 조성물은 바람직하게는 생리적 pH 또는 그 근처이고 상대적 고농도의 이온화된 치료제, 이온성 성분 및 구아르 겐을 포함하고, 여기서 상기 구아르 겐은 상기 이온화된 치료제와 상기 이온성 성분 사이의 상호작용을 제한하고 그렇게 함으로써 안정성을 상기 조성물에 부여하며 여기서 상기 조성물은 또한 바람직하게는 가용화제 예컨대 사이클로텍스트린을 추가로 포함한다.

배경 기술

[0005] 발명의 배경

[0006] 많은 약제학적 조성물, 특히 눈, 귀 및 코 조성물이, 수성 조성물 (즉, 유의미한 양의 물과 함께 형성된 조성물)로서 형성되는 것은, 점안액, 귀약, 코 스프레이, 주사 등으로서 이들 조성물의 전달이 특히 바람직하고 수성 조성물이 그와 같은 전달에 대한 특히 바람직한 기전을 제공하기 때문이다.

[0007] 그러나 수성 조성물에 대한 하나의 결점은, 많은 치료제가 비교적 낮은 수용해도를 나타낸다는 것이다. 이와 같이, 많은 수성 조성물은 수성 조성물에서 원하는 농도를 치료제를 달성하기 위해 성분 예컨대 계면활성제, 가용화제 등을 포함할 필요가 있다. 그러나, 이들 성분은 그들 자신의 결점을 갖는다. 상기 성분들은 물에서 상대적으로 불안정할 수 있다. 상기 성분들은 안구 조직뿐만 아니라 다른 인간 조직을 자극할 수 있다. 게다가, 상기 성분들은 수성 조성물 내에서 상대적 불용성 치료제를 용해하는데 어려움을 종종 나타낸다. 또한, 이들 성분은 부가된 용해도 이외에 임의의 부가된 이점을 조성물에 거의 제공하지 못한다. 또한, 많은 이들 성분은 원하는 수준의 용해도를 달성하기 위해 상대적으로 고농도에서 사용되어야 하고, 결국, 수성 조성물의 다른 문제 예컨대 바람직하지 못한 높은 삼투질농도를 야기할 수 있다.

[0008] 대안적인 것으로서 또는 상대적인 고농도의 계면활성제, 가용화제 또는 치료제를 용해시키기 위한 그것의 조합을 사용하는 것에 추가하여, 수성 조성물의 pH는 치료제의 용해도를 향상시키기 위해 낮아질 수 있다. 그러나 낮아진 pH의 수성 조성물이 특히 바람직하지 않을 수 있다. 일반적으로, 인체는 신체 (예를 들면, 점막, 눈물, 등)의 수성 조성물에 대해 특정한 pH를 유지하려는 경향이 있다. 이것은, 연령 및 눈의 건강에 따라 대략 6.8 내지 7.2의 pH에서 유지되는 눈 및 눈물에서는 특히 그러하다. 비교적 낮은 또는 높은 pH의 수성 조성물이 눈물에 투여될 때, 몇 개의 바람직하지 않은 효과를 야기할 수 있다. 특히, 투여될 때, 눈은 전형적으로 빠르게, 그것의 천연 pH로 되돌아갈려는 시도에서 눈물이 나기 시작한다. 결국, 상대적으로 높은 또는 낮은 pH의 수성 조

성물의 눈에의 도입은 눈에서 찌르는 및 작열하는 느낌을 야기할 수 있다.

[0009] 이들 바람직하지 않은 효과는 눈에 도입될 조성물의 본성에 의해 종종 증대된다. 예를 들면, 안과 조성물에 대해 낮은 pH를 유지하기 위해, 본 조성물은 낮은 pH를 유지하도록 설계된 하나 이상의 완충제를 전형적으로 포함해야 한다. 안과 조성물이 눈에 도입될 때, 이들 완충제는 눈이 경험한 찌어지는, 작열하는 및/또는 찌르는 느낌을 종종 향상시킨다. 이러한 완충 용량은, 특히 낮은 pH에서, 이들 느낌이 바람직하지 않은 양의 시간을 동안 계속되도록 하는 것을 극복하기 위해 눈에 대해 특히 어려울 수 있다.

[0010] 대안적인 것으로서 또는 상대적인 고농도의 계면활성제, 가용화제 또는 이들의 조합을 사용하고/거나 치료제 용해도를 증가시키기 위해 pH를 낮게 하는 것 외에, 치료제는 더 큰 용해도를 달성하기 위해 수성 조성물에서 이온화하도록 (즉, 전자 전하를 갖도록) 하는 방식으로 종종 제공된다. 용해도를 증가시키기 위한 이러한 기전은 또한 적어도 하나의 유의미한 결점을 겪는다. 특히, 이온화된 치료제는 수성 조성물 중 다른 이온성 성분과 작용하고 (예를 들면, 그것과 복합체를 형성하거나 그것에 반발할 수 있고), 결국, 바람직하지 못하게 조성물의 동력학, 안정성 등을 변화시킬 수 있다. 상기 치료제는, 조성물의 보존을 위한 충전된 보존제에 종종 의존하는 보존된 조성물에 대해 특히 해로울 수 있다.

[0011] 안과 및/또는 코 조성물에 대해, 알러지성 안검결막염, 알러지성 비염을 치료하고 안구 건조를 잠재적으로 도와주기 위해 사용된 항히스타민제는 수용액에서 용해하기 특히 어려운 것으로 증명되었다. 예로서, 올로파타딘 및 에메다스틴은 수용액 내에서 상대적으로 고농도로 제공하기가 어렵고 그와 같은 고농도에서 안정되기는 더욱더 어렵다. 이들 치료제가 안구 자극, 가려움, 적열상태 등을 치료하는데 특히 바람직하고, 상대적으로 고농도에서 더 효과적이기 때문에, 상기 언급된 결점의 일부 또는 모두를 피하면서도 이들 제제들의 용해시킬 수 있는 것이 특히 바람직하다.

[0012] 상기를 고려하여, 본 발명은 종래의 가용화 기술과 연관된 결점의 하나 이상을 피하면서도 바람직한 용해도 및/또는 고농도의 치료제를 수성 조성물 내에 제공할 수 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 또는 대안적으로 상대적 고도의 안정성을 제공하고/거나 눈 상에 조성물의 체류를 제공하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0013] 발명의 요약

[0014] 본 발명은 바람직하게는 안과 조성물인 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 조성물은 이온화된 치료제, 이온성 성분, 구아르 검 및 물을 포함한다. 구아르 검은 조성물의 안정성을 달리 낮게 하는 상기 이온화된 치료제와 상기 이온성 성분 사이의 상호작용을 제한하는데 충분한 농도로 조성물 내에 존재한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 조성물의 안정성을 달리 낮게 하는 이온성 상호작용은, 구아르 검의 부재에서 일어나는 이온성 상호작용이 조성물 중 측정가능한 양의 이온화된 치료제 및/또는 이온성 성분을 감소시킨다는 것을 의미한다. 그와 같은 측정은 수행되고 본원에서 제공된 실시예의 견해에서 완전히 이해될 것이다. 본 조성물은 바람직하게는 적어도 6.0이지만 8.3 이하인 pH를 갖는다.

[0015] 약제학적 조성물은, 바람직하게는 사이클로텍스트린인 가용화제를 또한 포함할 수 있다. 이온화된 치료제는, 요구되지 않고 달리 언급되지 않으면, 바람직하게는 항히스타민제 예컨대 올로파타딘 또는 에메다스틴이다. 이온성 성분은, 바람직하게는 안과 조성물의 보존에 적당한 보존제 예컨대 폴리머 사급 암모늄 화합물 및 벤즈알코늄 클로라이드 (BAC)이다. 안과용을 위해, 본 조성물은 바람직하게는 점안기에서 배치되고, 6.4 내지 약 7.9의 pH, 200 내지 450의 삼투질농도를 갖거나 이들의 임의 조합을 갖는다. 본 조성물은 또한 보레이트, 폴리올 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0016] 본 발명은 안구, 코 또는 귀 염증을 치료하는 방법을 또한 고려한다. 본 방법에 따르면, 본 발명의 조성물은 인간의 눈, 귀 또는 코에 국소로 도포되고, 여기서 본 조성물은 귀, 안과 또는 코 조성물이다. 바람직한 구현예에서, 본 조성물을 국소로 도포하는 단계는 점안기로부터 눈에 조성물의 점안액을 분배하는 것을 포함한다.

[0017] 발명의 상세한 설명

[0018] 본 발명은 이온화된 치료제, 이온성 성분 및 구아르 검을 포함하는 수성 약제학적 조성물의 제공에 근거한다. 구아르 검은 상기 이온화된 치료제와 상기 이온성 성분 사이의 상호작용을 제한하고 안정성을 상기 조성물에 부여하는데 충분한 농도를 갖는 조성물 내에 존재한다. 구아르 검은 일시적 처방의 완화를 눈에 부여하기 위해 눈 상에 또한 유지될 수 있고/거나 눈 상에 및 눈에 치료제의 체류 및 침투를 도와줄 수 있다. 본 조성물은 또한 전형적으로, 구아르 검의 겔화를 도와주기 위해 보레이트를 포함한다. 본 조성물은 바람직하게는 생리적 pH 또는 그 근처에 있다. 수성 약제학적 조성물은 수성 안과, 귀 또는 코 조성물로서 특히 유용한 것으로

발견되었다. 약제학적 조성물은, 그것의 특성으로 인해 안과 조성물로서 특히 바람직하다. 본 조성물은 전형적으로 상대적 고농도의 이온화된 치료제를 포함할 것이다. 본 조성물은 또한 바람직하게는 가용화제 예컨대 사이클로텍스트린을 추가로 포함한다.

[0019] 달리 지시되지 않으면, 모든 성분 양은 % (w/v) 기준으로 제공되고 치료제 농도에 대한 모든 언급은 유리 염기의 농도이다.

[0020] 본 조성물은 전형적으로 치료량의 치료제를 포함한다. 치료제는 바람직하게는 이온화된다. 조성물의 이온화된 치료제는 조성물 내에서 이온화하는데, 이것은, 치료제가 조성물 내에서 용해될 때 이온성 전하를 가질 것이라는 것을 의미한다. 전하는 음성 양성 또는 이들의 조합일 수 있다. 치료제는 조성물 내에서 그것만으로 이온화할 수 있거나 조성물에 노출될 때 염 형태로 있는 결과로서 이온화할 수 있다.

[0021] 본 조성물의 치료제는 또한 전형적으로 물에서 상대적 불용성일 것이고 (즉, 비교적 낮은 용해도를 가질 것이다). 본 발명에 대한 비교적 낮은 용해도를 갖는 치료제는, 치료제가 0.01% 미만, 더욱 전형적으로 0.005% 미만인 수용해도를 나타낸다는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 수용해도는, 달리 구체적으로 언급되지 않으면, 25 °C 및 대기압에서 측정된다. 이들 상대적 수불용성 치료제는 전형적으로 소수성이다. 이와 같이, 이들 제제들은 전형적으로 0.3 초과, 더욱 전형적으로 0.8 초과, 더욱 전형적으로 1.5 초과 및 더욱 가능한 대로 2.7 초과 또는 심지어 5.0 초과인 log D를 가질 것이다.

[0022] 본원에서 사용된 바와 같이, log D는 각각의 2 개의 상들, 옥타놀 상 및 수성상에서 모든 형태의 (이온화된 플러스 비-이온화된) 치료제의 합의 비이다. 분포 계수의 측정에 대해, 수성상의 pH는 7.4로 완충되고 이로써 pH는 화합물의 도입에 의해 유의미하게 혼란되지 않는다. 하나의 용매 중 용질의 다양한 형태의 농도의 합, 대 다른 용매 중 용질의 형태의 농도의 합의 비의 로그는 Log D로 불린다:

[0023] $\log D_{\text{oct/wat}} = \log \left(\frac{[\text{용질}]_{\text{옥타놀}}}{([\text{용질}]_{\text{이온화된 물}} + [\text{용질}]_{\text{중성 수}})} \right)$

[0024] 본 발명의 조성물의 비히클은 전형적으로 물 단독에 대해 치료제를 용해시키는 증대된 능력을 나타낸다. 본원에서 사용된 바와 같이, 본 조성물의 비히클은 본 조성물과 동일하고, 단, 치료제는 제거되었거나 상기 조성물에 부가되지 않는다. 예를 들면, 단지 0.5 w/v% 올로파타딘, 1 w/v% 부형제 하나, 1 w/v% 부형제 2개, 1 w/v% 부형제 3개 및 물을 포함하는 수성 조성물의 비히클은 단지 1 w/v% 부형제 하나, 1 w/v% 부형제 2개, 1 w/v% 부형제 3개 및 물을 포함하는 수성 조성물이다. 본 조성물의 비히클은 물에 의해 용해될 수 있는 치료제의 양의 적어도 110 %, 더욱 전형적으로 적어도 120 % 및 더욱더 전형적으로 적어도 130% 및 더욱 가능한 대로 적어도 150 중량 %인 치료제의 양을 전형적으로 용해시킬 수 있다. 비히클 및 물이 용해할 수 있는 치료제의 양은 수용해도에 대해 본원에서 논의된 동일한 조건에서 결정되어야 한다.

[0025] 바람직한 치료제는 알러지성 안검결막염, 알러지성 비염 또는 둘 모두의 증상을 완화하는 것이다. 바람직하게는 이들 제제들은 본 발명의 수성 조성물에서 이온화되고 전형적으로 물 중 상대적 불용성이다. 항히스타민제가 특히 바람직하다. 적당한 항히스타민제는, 비제한적으로, 에메다스틴, 올로파타딘, 마피나스틴, 에피나스틴, 레보카바스틴, 로라타딘, 데슬로라타딘, 케토티펜, 아젤라스틴, 세티라진, 및 펙소페나딘을 포함한다. 일반적으로, 이들 제제들은 상기에서 논의된 바와 같이 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 부가될 것이다. 항히스타민제의 약제학적으로 허용가능한 염의 예는 하기를 포함한다: 무기산 염 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트 및 포스페이트; 유기산 염 예컨대 아세테이트, 말레에이트, 푸마레이트 (예를 들면, 디푸마레이트), 타르트레이트 및 시트레이트; 알칼리 금속 염 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염; 알칼리토 금속 염 예컨대 마그네슘 염 및 칼슘 염; 금속 염 예컨대 알루미늄 염 및 아연 염; 및 유기 아민 부가 염 예컨대 트리에틸아민 부가 염 (로도 공지된 트로메타민), 모폴린 부가 염 및 피페리딘 부가 염. 특히 바람직한 치료제는 올로파타딘 HCl, 에메다스틴 디푸마레이트 또는 둘 모두를 포함한다.

[0026] 올로파타딘은 미국 특허 번호 5,116,863에서 개시된 방법에 의해 수득될 수 있는 공지된 화합물이고, 상기 특허의 전체 내용은 참조로 본 명세서에서 다목적으로 편입되어 있다. 올로파타딘은 항히스타민제 (뿐만 아니라 항콜린성) 및 비만 세포 안정제이다. 올로파타딘은 선택적 히스타민 H1 길항제이다. 포함될 때, 본 발명의 조성물은 적어도 0.1%, 더욱 전형적으로 적어도 0.33% 또는 0.55%, 더욱더 전형적으로 적어도 0.65% 또는 0.67%, 더욱더 전형적으로 적어도 0.7%이지만, 전형적으로 1.5% 이하 더욱 전형적으로 1.0% 이하, 더욱더 전형적으로 0.8% 이하, 가능한 대로 0.75% 이하 및 더욱 가능한 대로 0.72% 또는 0.6% 이하의 올로파타딘을 함유하고, 여기서 올로파타딘의 농도는, 올로파타딘이 염으로서 조성물에 부가된다면 유기 염기 형태의 올로파타딘의 농도를 전형적으로 나타낸다. 올로파타딘의 농도의 이들 하한이 특히 중요한 것은, 후기 알러지 증상의 감소시 수성 안과

용액 중 올로파타딘의 효능이 농도 0.5 w/v% 초과인 올로파타딘에서 개선을 보여주기 시작하고 약 0.7 w/v% 초과인 올로파타딘 및 상기 (예를 들면, 적어도 0.65 w/v%, 적어도 0.67 w/v% 또는 적어도 0.68 w/v%)의 농도에서 후기 알리지 증상의 감소시 통계적으로 유의미한 개선을 보여주기 시작한다는 것을 발견했기 때문이다. 유익하게는, 본 발명의 조성물에 대해, 저농도 (예를 들면, 적어도 0.50 w/v %, 적어도 0.55 w/v %, 또는 적어도 0.60 w/v %)는 후기 알리지 증상을 감소시킬 때 유의미한 개선 및 더욱 가능한 대로 통계적으로 유의미한 개선을 보여줄 수 있다.

[0027] 본 발명의 용액 조성물에서 사용하기 위한 올로파타딘의 가장 바람직한 형태는 (Z)-11-(3-디메틸아미노프로필리덴)-6,11-디하이드로-디벤즈-[b,e]옥세핀-2-아세트산의 하이드로클로라이드 염이다. 올로파타딘이 그것의 염 형태로 본 발명의 조성물에 부가될 때, 0.77% 올로파타딘 하이드로클로라이드는 0.7% 올로파타딘 유리 염기와 동등하고, 0.88% 올로파타딘 하이드로클로라이드는 0.8% 올로파타딘 유리 염기에 동등하고, 0.99% 올로파타딘 하이드로클로라이드는 0.9% 올로파타딘 유리 염기와 동등하다.

[0028] 조성물에서 용해될 때, 올로파타딘은 전형적으로 실질적으로 전적으로 또는 전적으로 이온화된다. 올로파타딘은 그것의 카복실산 그룹으로 인해 음전하를 가질 것이고 그것의 3차 아민 그룹으로 인해 양전하를 가질 것이다.

[0029] 에메다스틴은 H1 길항제이다. 포함될 때, 본 발명의 조성물은 적어도 0.01%, 더욱 전형적으로 적어도 0.03%, 더욱 가능한 대로 적어도 0.05%이지만, 전형적으로 0.5% 이하 더욱 전형적으로 0.3 % 이하, 및 더욱 가능한 대로 0.15% 이하의 에메다스틴을 함유하고, 여기서 에메다스틴의 농도는, 에메다스틴이 염으로서 (즉, 에메다스틴 디푸마레이트로서) 조성물에 부가된다면 유리 염기 형태의 에메다스틴의 농도를 전형적으로 나타낸다.

[0030] 구아르 겔은, 본원에서 사용된 바와 같이, 구아르 겔 자체 및 구아르 겔로부터 유도된 갈락토만난을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "갈락토만난"은 상기 천연겔 또는 주요 구조적 성분으로서, 만노스 또는 갈락토오스 모이어티, 또는 둘 모두 그룹을 함유하는 유사한 천연 또는 합성 겔로부터 유도된 다당류를 의미한다. 본 발명의 바람직한 구아르 겔은 (1-6) 연결에 의해 부착된 α -D-갈락토피라노실 단위를 갖는 (1-4)- β -D-만노피라노실 단위의 선형 사슬로 만들어진다. 바람직한 구아르 겔에 대해, D-갈락토오스 대 D-만노스의 비는 변하지만, 일반적으로 약 1:2 내지 1:4일 것이다. 구아르 겔은 비-시스 하이드록실 위치에서 치환될 수 있다. 본 발명의 구아르 겔의 비-이온성 치환의 예는 약 0.4의 몰 치환을 갖는 하이드록시프로필 구아르이다. 0.01 내지 1.2 (예를 들면 약 0.4)의 몰 치환이 바람직하다. 양이온성, 비-이온성 및 음이온성 구아르 겔 또는 이들의 조합이 사용될 수 있다. 구아르 겔에 대한 음이온성 치환은, 강한 반응성 겔을 원할 때 특히 바람직하다. 구아르 겔은 전형적으로 약 0.01 내지 약 10 w/v %, 바람직하게는 약 0.05 w/v % 내지 약 2.0 w/v %, 및 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 0.5 w/v %의 농도로 본 발명의 조성물에서 존재한다. 본 발명의 바람직한 구아르 겔은 구아르, 하이드록시프로필 구아르, 및 하이드록시프로필 구아르 갈락토만난이다. 원상태 구아르 예컨대 하기에서 제시된 방법으로 생산된 구아르가 또한 바람직한 구아르 겔이다 미국 특허 출원 공보 번호 2010/0196415 명칭 "Process for Purifying Guar" (2010년 2월 5일, 이들의 전체 내용은 본원에 참조로 편입되어 있다).

[0031] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "보레이트"는 붕산, 오르가노보레이트 예컨대 페닐 보론산 및 알칼리 금속 보레이트 예컨대 나트륨 보레이트 및 칼륨 보레이트를 비제한적으로 포함하는 보레이트의 모든 약제학적으로 적당한 형태를 의미한다. 붕산은 본 발명의 구현예와 함께 사용된 바람직한 보레이트이다. 보레이트는 대략적인 생리학적 pH에서의 약한 완충 용량 및 잘 알려진 안전성 및 광범위한 약물과 보존제와의 양립가능성으로 인한 안과 제형에서의 공통의 부형제이다. 보레이트는 또한 고유한 정균 및 진균증식억제 특성을 가지며, 따라서 조성물의 보존을 돕는다. 포함될 때, 보레이트는 전형적으로 약 0.05 내지 약 2.0 w/v %, 및 바람직하게는 약 0.1 내지 1.5 w/v %의 농도로 존재한다.

[0032] 본 발명의 이온성 성분은 본 발명의 조성물에서 용해될 때 전하를 나타내는 거의 임의의 화학적 독립체일 수 있다. 그러나, 바람직한 구현예에서 이온성 성분은 조성물에서 용해될 때 전하는 나타내는 보존제이다. 보존제의 예는, 비제한적으로, 폴리머 사급 암모늄 화합물, 벤즈알코늄 클로라이드 (BAC), 폴리헥사메틸렌 바이구아나이드 (PHMB), 알렉시딘, 이들의 조합 등을 포함한다. 이들 보존제 중에서, 폴리머 사급 암모늄 화합물, 벤즈알코늄 클로라이드 또는 이들의 조합이 바람직하다.

[0033] 본 발명의 조성물에서 유용한 폴리머 사급 암모늄 화합물은 항미생물 효과를 가지며 안과적으로 허용가능한 것이다. 이러한 유형의 바람직한 화합물은 하기에서 기재되어 있다: 미국 특허 번호 3,931,319; 4,027,020; 4,407,791; 4,525,346; 4,836,986; 5,037,647 및 5,300,287; 및 PCT 출원 WO 91/09523 (Dziabo 등). 가장 바람직한 폴리머 암모늄 화합물은, POLYQUAD® 또는 ONAMER®로도 공지되고 2,000 내지 30,000의 수 평균 분자량

을 갖는 폴리쿼터늄 1이다. 바람직하게는, 수 평균 분자량은 3,000 내지 14,000이다.

- [0034] 폴리머 사급 암모늄 화합물은, 사용될 때, 일반적으로 조성물의 약 0.0001 w/v % 초과, 더욱 전형적으로 약 0.0009 w/v % 초과 및 더욱더 전형적으로 약 0.001 w/v % 초과인 양으로 본 발명의 조성물에서 사용된다. 게다가, 폴리머 사급 암모늄 화합물은 일반적으로 조성물의 약 0.03 w/v % 미만, 더욱 전형적으로 약 0.005 w/v % 미만 및 더욱더 전형적으로 약 0.003 w/v % 미만인 양으로 본 발명의 조성물에서 사용된다.
- [0035] 벤즈알코늄 클로라이드는, 사용될 때, 조성물의 약 0.001 w/v % 초과, 더욱 전형적으로 약 0.003 w/v % 초과 및 더욱더 전형적으로 약 0.007 w/v % 초과인 양으로 본 발명의 조성물에서 일반적으로 사용된다. 게다가, 폴리머 사급 암모늄 화합물은 일반적으로 조성물의 약 0.5 w/v % 미만, 더욱 전형적으로 약 0.05 w/v % 미만 및 더욱더 전형적으로 약 0.02 w/v % 미만인 양으로 본 발명의 조성물에서 사용된다.
- [0036] 본 발명의 조성물은 또한 바람직하게는, 치료제의 가용화를 돕기 위해 가용화제, 바람직하게는 사이클로텍스트린 유도체 및 더 바람직하게는 β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 또는 둘 모두를 포함한다. β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 또는 이들의 조합은 전형적으로 적어도 0.5% w/v, 더욱 전형적으로 적어도 1.0% w/v 및 더욱 가능한 대로 적어도 1.3% w/v이지만 전형적으로 6.0% w/v 이하, 전형적으로 4.2% w/v 이하 및 더욱 가능한 대로 2.8% w/v 이하인 농도로 조성물 내에 존재한다.
- [0037] 특정한 조성물 중 구체적인 양의 β -사이클로텍스트린 유도체, γ -사이클로텍스트린 유도체 또는 이들의 조합은 전형적으로 사용된 유도체의 유형 또는 그 유형의 조합에 의존할 것이다. 하나의 특히 바람직한 β -사이클로텍스트린 유도체는 하이드록시 알킬- β -사이클로텍스트린 예컨대 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린 (HP- β -CD)이다. 하나의 특히 바람직한 γ -사이클로텍스트린 유도체는 하이드록시 알킬- γ -사이클로텍스트린 예컨대 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 (HP- γ -CD)이다. 또 하나의 특히 바람직한 β -사이클로텍스트린 유도체는 설포알킬 에테르- β -사이클로텍스트린 (SAE- β -CD), 특히 설포부틸 에테르- β -사이클로텍스트린 (SBE- β -CD)이다. 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린 및/또는 설포알킬 에테르- β -사이클로텍스트린 유도체의 조합은 단일 조성물로 이용될 수 있지만, 단독 또는 실질적으로 단독 (즉, 적어도 90중량 %의 사이클로텍스트린 성분) 사이클로텍스트린 유도체로서 3 개 중 하나만을 사용하는 것이 전형적으로 바람직한 것으로 고려된다.
- [0038] HP- β -CD가 단독 또는 실질적으로 단독 β -사이클로텍스트린 유도체로서 이용될 때, 전형적으로 적어도 0.5% w/v, 더욱 전형적으로 적어도 1.0% w/v 및 더욱더 전형적으로 적어도 1.3% w/v이지만, 전형적으로 6.0% w/v 이하, 전형적으로 4.2% w/v 이하 및 전형적으로 2.7 % w/v 이하인 농도로 조성물 내에 존재한다. HP- γ -CD가 단독 또는 실질적으로 단독 γ -사이클로텍스트린 유도체로서 이용될 때, 전형적으로, 적어도 0.5% w/v, 더욱 전형적으로 적어도 1.0% w/v 및 더욱더 전형적으로 적어도 1.3% w/v이지만, 전형적으로 6.0% w/v 이하, 전형적으로 4.2% w/v 이하 및 전형적으로 2.7 % w/v 이하인 농도로 조성물 내에 존재한다. SAE- β -CD가 단독 또는 실질적으로 단독 β -사이클로텍스트린 유도체로서 이용될 때, 전형적으로 적어도 0.3% w/v, 더욱 전형적으로 적어도 0.7% w/v 및 더욱더 전형적으로 적어도 0.9% w/v이지만, 전형적으로 3.4% w/v 이하, 전형적으로 1.9% w/v 이하 및 전형적으로 1.3% w/v 이하인 농도로 조성물 내에 존재한다.
- [0039] HP- β -CD는 상품이고 HP- β -CD의 약품 등급은 예를 들면 하기의 다양한 공급원으로부터 구매할 수 있다: SIGMA ALDRICH (회사 본부 St. Louis, Missouri) 또는 ASHLAND SPECIALTY INGREDIENTS (본부 Wayne, New Jersey). HP- γ -CD는 상품이고 HP- γ -CD의 약품 등급은 예를 들면 하기의 다양한 공급원으로부터 구매할 수 있다: SIGMA ALDRICH (회사 본부 St. Louis, Missouri) 또는 ASHLAND SPECIALTY INGREDIENTS (본부 Wayne, New Jersey). SAE- β -CD는 하기의 교시를 기반으로 형성될 수 있다: 미국 특허 번호 5,134,127 및 5,376,645, 이것은 본원에 참조로 다목적으로 편입되어 있다. 그러나, 정제된 SAE- β -CD를 사용하는 것이 일반적으로 바람직하다. 정제된 SAE- β -CD는 하기의 교시에 따라 바람직하게 형성된다: 미국 특허 번호 6,153,746 및 7,635,773. 정제된 SAE- β -CD는 하기 하에서 상업적으로 이용가능하다: 상표명 CAPTISOL® (CyDex Pharmaceuticals, Inc., Lenexa, KS).
- [0040] 본 발명의 조성물 중 γ -사이클로텍스트린 유도체 및 β -사이클로텍스트린 유도체에 대해, 바람직하지 못한 고농도의 γ -사이클로텍스트린 유도체 및/또는 β -사이클로텍스트린 유도체가, 조성물, 특히 벤즈알코늄 클로라이드 및/또는 폴리머 사급 암모늄 화합물이 보존제로서 이용될 때 조성물의 보존 효능을 유의미하게 방해할 수 있다는 것을 발견했다. 따라서, γ -사이클로텍스트린 유도체 및/또는 β -사이클로텍스트린 유도체의 저농도가 전형적으로 바람직하다. 유익하게는, 그러나, 가용화 치료제 중 γ -사이클로텍스트린 유도체 및 β -사이클로텍스트린 유도체의 능력은 아주 강하고 상대적 저농도의 γ -사이클로텍스트린 유도체 및/또는 β -사이클로텍스트린 유도체는 수용액에서 유의미한 농도의 치료제를 용해시킬 수 있는 것으로 또한 발견되었다.

- [0041] 본 발명의 제형은 하나 이상의 추가의 부형제를 포함할 수 있다. 약제학적 제형에서 통상적으로 사용된 부형제는, 비제한적으로, 진통제, 긴장제, 보존제, 킬레이트제, 완충제, 및 계면활성제를 포함한다. 다른 부형제는 가용화제, 안정제, 안락-향상제, 폴리머, 완화제, pH-조정제 및/또는 윤활유를 포함한다. 임의의 다양한 부형제는 하기를 포함하는 본 발명의 제형에서 사용될 수 있다: 물, 물과, 수-혼화성 용매, 예컨대 0.5 내지 5% 비-독성 수용성 폴리머를 포함하는 미네랄 오일 또는 식물성 오일의 혼합물, 천연 생성물, 예컨대 알기네이트, 펙틴, 트라가칸쓰, 카라야 검, 크산탄 검, 카라기닌, 한천 및 아카시아, 전분 유도체, 예컨대 전분 아세테이트 및 하이드록시프로필 전분, 및 또한 다른 합성 생성물 예컨대 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드, 및 바람직하게는 가교결합된 폴리아크릴산 및 그 생성물의 혼합물.
- [0042] 본 발명의 구현예와 함께 사용된 진통제는, 비제한적으로, 시스 디올 예컨대 글리세린, 프로필렌 글리콜 등, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리아크릴산을 포함한다. 특히 바람직한 진통제는 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 400이다.
- [0043] 적당한 긴장성-조정제는, 비제한적으로, 만니톨, 나트륨 클로라이드, 글리세린, 등을 포함한다. 적당한 완충제는, 비제한적으로, 시트레이트, 포스페이트, 아세테이트 등, 및 아미노 알코올 예컨대 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 (AMP)을 포함한다. 적당한 계면활성제는, 비제한적으로, 이온성 및 비이온성 계면활성제 (하지만 비이온성 계면활성제가 바람직함), RLM 100, POE 20 세틸스테아틸 에테르 예컨대 Procol® CS20, 폴록사머 예컨대 Pluronic® F68, 및 미국 특허 출원 공보 번호 2008/0138310 명칭 "Use of PEO-PBO Block Copolymers in Ophthalmic Compositions" (2007년 12월 10일 출원, 이들의 전체 내용은 본원에 참조로 편입되어 있다)에서 제시된 블록 코폴리머 예컨대 폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시부틸렌) 화합물을 포함한다.
- [0044] 본 발명의 제형은 대상체의 눈에 안과적으로 도포하기에 적합하다. 용어 "수성"은 전형적으로 부형제가 >50 중량%, 더 바람직하게는 >75 중량% 및 특히 >90 중량% 물인 수성 제형을 가리킨다. 이들 액적은 바람직하게는 멸균되어 제형의 세균 발육 억제 성분들을 불필요하게 할 수 있는 단일 용량 앰플로부터 전달될 수 있다. 대안적으로, 상기 액적은 바람직하게는 전달된 제형으로부터 임의의 보존제를 추출하는 디바이스를 포함할 수 있는 다중-용량 병으로부터 전달될 수 있으며, 상기 디바이스는 본 기술분야에 공지되어 있다.
- [0045] 본 발명의 제형은 증발 및/또는 질환에 의해 야기된 눈물의 임의의 고장성(hypertonicity)을 방지하기 위해 바람직하게는 등장성이거나, 약 저장성(hypotonic)이다. 이것은 제형의 삼투질농도를 킬로그램 당 210-320 밀리오스몰 (mOsm/kg) 수준 또는 그 근처로 바꾸는 긴장제(tonicity agent)를 필요로 할 수 있다. 본 발명의 제형은 일반적으로 200 내지 400 또는 450 mOsm/kg의 범위, 바람직하게는 220-320 mOsm/kg의 범위, 및 더 바람직하게는 235-300 mOsm/kg의 범위의 삼투질 농도를 갖는다. 상기 안과 제형은 일반적으로 멸균 수용액으로서 제형화될 것이다.
- [0046] 본 발명의 제형을 포함하는 성분들의 농도가 달라질 수 있음이 또한 고려된다. 당해분야의 숙련가는 상기 농도가 주어진 제형 내의 성분들의 부가, 치환, 및/또는 삭제에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다.
- [0047] 바람직한 제형은 상기 제형을 약 5.5 내지 약 8.5의 pH, 더욱 전형적으로 약 6.0 내지 약 8.3의 pH 및 더욱 전형적으로 약 6.4 내지 약 7.9로 유지시키는 완충 시스템을 이용하여 제조된다. 제형이 도포되거나 분배될 조직과 실질적으로 일치하는 생리적 pH를 갖는 국소 제형 (상기에서 언급된 바와 같이, 특히 국소 안과 제형)이 바람직하다.
- [0048] 일반적으로 본 발명의 조성물은 점안액으로서 상기 조성물을 눈 각막에 국소로 분배하도록 구성된 눈 점적기 내에 제공되는 것이 바람직하다.
- [0049] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 조성물이 USP 보존제 효능 요건, 뿐만 아니라 수성 약제학적 조성물에 대한 다른 보존제 효능 표준을 만족시키도록 충분한 항미생물 활성을 갖는 다중-용량 안과 조성물이다.
- [0050] 미국 및 다른 국가/지역에서의 다중-용량 안과 용액에 대한 보존제 효능 표준은 하기 표에 제시되어 있다:
- [0051] **보존제 효능 시험 ("PET") 기준**

[0052] (경시적으로 미생물 접종물의 로그 차수 감소

	박테리아	진균
USP 27	7 일까지 1 로그 (90%) 감소; 14 일까지 3 로그 (99.9%) 감소; 및 14 일 후 증가하지 않음	상기 조성물은 전체 시험 기간에 걸쳐 입증하여야 하며, 이는 초기 접종물에 비해, 0.5 로그 이상증가하지 않는다는 것을 의미한다.
일본	14 일까지 3 로그; 및 14 일 내지 28 일까지 증가하지 않음	14 및 28 일에 초기 수로부터 증가하지 않음
Ph. Eur. A ¹	6 시간까지 2 로그 (99%)의 감소; 24 시간까지 3 로그의 감소; 및 28 일 후 회복 없음	7 일까지 2 로그 (99%)의 감소, 및 그 후로 증가하지 않음
Ph. Eur. B	24 시간까지 1 로그의 감소; 7 일까지 3 로그의 감소; 및 그 후로 증가하지 않음	14 일까지 1 로그 (90%)의 감소, 및 그 후로 증가하지 않음
FDA/ISO 14730	14 일에 초기 접종(challenge)으로부터 3 로그의 감소; 및 재접종(rechallenge)으로부터 3 로그의 감소	14 일에 초기 값보다 더 높게 증가하지 않고, 28 일까지 14 일 재접종 수보다 더 높게 증가하지 않음

[0053]

[0054] ¹ 유럽 약전에 2개의 보존제 효능 표준 'A' 및 'B'가 있다.

[0055] USP 27에 대해 상기 확인된 표준은 USP, 특히 USP 24, USP 25 및 USP 26의 이전 발행판에 제시된 요건과 실질적으로 동일하다.

[0056] **이점 및 극복된 문제**

[0057] 본 발명의 약제학적 조성물은 이전 약제학적 조성물에 비해 다수의 이점 중 어느 하나 또는 어느 조합을 제공할 수 있다. 한 가지 주요 이점으로서, 구아검은, 잠재적으로 보레이트의 존재하에, 전하를 띠는 이온화된 치료제와 또 다른 이온 성분 (예를 들면, 전하를 띠는 보존제)과의 상호작용을 제한함으로써 조성물의 안정성 및 특히 상기 조성물 내의 이온 성분의 안정성을 향상시킨다. 또 다른 추가적인 또는 대안적인 이점으로서, 상기 조성물은 치료제의 향상된 용해도를 나타낼 수 있고, 이는 상대적으로 불용성인 치료제에 특히 바람직하다. 올로파타딘 HCl로부터의 올라파타딘 및 에메다스틴 디푸마레이트로부터의 에메다스틴과 같은 통상적인 이온화된 치료제들은 상승적인 용해도를 나타내며, 이는 이론에 얽매이지 않고, 구아 및 보레이트가 상기 조성물 내에 존재할 때 구아/보레이트 착물의 변형에 의해 야기되는 것으로 여겨진다. 또한 그리고 이론에 얽매임 없이, 보레이트 및 사이클로텍스트린이 상기 조성물 내에 존재할 때, 구아검이 사이클로텍스트린 중 적어도 일부와 전하를 띠는 착물을 형성하는 것으로 여겨지며 이 착물이 상대적으로 고농도의 치료제의 개선된 안정성을 위한 기전인 것으로 여겨진다. 또 하나의 추가적인 또는 대안적인 이점으로서, 구아검은 안구 건조, 알러지성 결막염 또는 다른 안구 염증과 같은 안구 염증성 상태에서부터 거의 즉각적인 일시적인 완화를 제공하여 조기 완화 수준을 제공할 수 있으며, 이후, 치료제에 의해 제공되는 완화가 뒤따른다. 또 하나의 추가적인 또는 대안적인 이점으로서, 구아검은 그 점탄성 특성으로 인해 더 긴 기간 동안 눈의 안구 표면에 치료제를 유지하는 것을 도울 수 있고, 이로써 치료제의 각막 침투 및/또는 눈에서의 체류를 통한 치료제의 효능을 잠재적으로 향상시킨다. 결국, 이것은 치료제의 효능의 임의의 유의한 손실 없이 조성물에 더 낮은 농도의 치료제가 사용될 수 있게 할 수 있다.

[0058] 출원인은 명시적으로 본 개시내용 내의 인용된 모든 참고문헌들의 전체 내용을 통합한다. 또한, 양, 농도, 또는 다른 값 또는 파라미터가 범위, 바람직한 범위, 또는 바람직한 상한값과 바람직한 하한값의 리스트로서 주어질 때, 이것은 범위들이 개별적으로 개시되는지 여부에 관계없이, 임의의 상한 범위 한계 또는 바람직한 값과 임의의 하한 범위 한계 또는 바람직한 값의 임의의 쌍으로부터 형성된 모든 범위를 명시적으로 개시하는 것으로 이

해되어야 한다. 수치의 범위가 본원에서 언급되는 경우, 달리 언급되지 않으면, 상기 범위는 이들의 종료점, 및 상기 범위 내의 모든 정수 및 분수를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 범위는 범위를 정의할 때 언급된 특정 값에 한정되는 것으로 의도되지 않는다.

[0059] 본 발명의 다른 구현에는 본 명세서 및 본원에 개시된 본 발명의 실시를 고려하여 당해분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 본 명세서 및 실시에는 단지 예시적인 것으로서 고려되며 본 발명의 진정한 범위 및 정신은 하기 청구항 및 이의 등가물에 의해 명시될 것으로 의도된다.

[0060] **실시예**

[0061] 하기 표 A는 본 발명의 약제학적 조성물의 예시적인 바람직한 제형에 적합한 예시적인 성분의 리스트 및 상기 성분들에 대한 원하는 중량/용적 백분율을 제공한다. 하기 표 A는 예시적인 것이며, 어떤 성분들이 상기 표에 추가되거나 제외될 수 있으며 어떤 성분들의 농도들은 바뀔 수 있는 반면, 상기 제형은 달리 명시적으로 언급되지 않는 한 본 발명의 범위 내에 유지될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

성분	w/v 퍼센트
치료제 (올로파타딘 HCl 또는 에메다스틴 디푸마레이트)	올로파타딘 HCl 의 경우 0.5 에메다스틴 디푸마레이트의 경우 0.05
구아검	0.15
이염기성 인산나트륨 (부수)	0.5
킬레이트제 (디소듐 EDTA)	0.005
보레이트 (붕산)	0.5
γ -사이클로덱스트린 유도체 및 또는 β -사이클로덱스트린 유도체	SAE- β -CD 또는 1.5 HP- β -CD 또는 1.5 HP- γ -CD 의 경우 1.0
폴리올 (만니톨)	0.3
폴리올 (프로필렌 글리콜)	1.0
긴장제 (염화나트륨)	0.6
보존제	BAC 또는 0.0015 PQAM 의 경우 0.01
pH 조정제 (NaOH 또는 HCl)	pH = 7.0 을 달성하는데 충분함
정제수	Q.S. 100

[0062]

[0063] 표 A

[0064] 표 A에서 중량/용적 퍼센트는 상기 중량/용적 퍼센트의 $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 90\%$ 또는 그 이상까지 달라질 수 있고, 상기 변량은 본 발명의 성분들에 대한 범위를 만드는데 명시적으로 사용될 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들면, $\pm 20\%$ 의 변량을 갖는 10%의 성분 중량/용적 퍼센트는 상기 성분이 8 내지 12 w/v %의 중량/용적 백분율 범위를 가질 수 있음을 의미한다.

[0065] 하기 실시예는 본 발명의 선택된 구현예를 추가로 설명하기 위해 제공된다. 실시예에 나타난 제형들은 안과 약제학적 조성물의 분야에서 통상의 기술을 가진 자에게 널리 알려진 절차를 이용하여 제조하였다.

[0066] **실시예 1: 천연 구아 제형 내의 올로파타딘**

[0067] 이 실험은 올로파타딘 및 천연 구아를 함유하는 완화적 안구 건조 / 알러지 제형의 안정성을 입증한다. 3가지 원형 제형들이 제조되었고 ETO 멸균된 LDPE 불투명 DropTainer® (ODT) 병 및 맑은 유리 앰플에 충전되었다. 그들의 조성이 표 1-1에 열거되어 있다. 다양한 안정성 조건 (실온, 40°C, 50°C, 60°C, 냉동/해동, 광원 캐비넷) 하에서 천연 구아 용액 A, B 및 C를 갖는 올로파타딘에 대해 0주, 3주, 6주, 15주에 안정성 연구 결과를 관찰하

였다. 천연 구아를 갖는 올로파타딘 15주 안정성 연구 결과 및 모든 3가지 용액 A, B 및 C에 대한 안정성 추세가 표 1-2, 1-3에 요약되어 있다.

표 1-1. 올로파타딘 및 천연 구아를 함유하는 제형 조성물

제형 화합물	A w/v%	B w/v%	C w/v%
올로파타딘	0.111	0.111	0.111
정제된 천연 구아	0.17	-	0.17
벤즈알코늄 클로라이드 (BAC)	0.01	0.01	0.01
염화나트륨	0.6	0.6	0.6
이염기성 인산나트륨 (부수)	0.5	0.5	0.5
붕산	-	0.5	0.5
정제수	QS	QS	QS
pH	7.0	7.0	7.0
삼투질농도	311,311	366,365	390,388

표 1-2: 올로파타딘에 대한 안정성 결과 요약 (% 라벨)

제형	실온				40 °C			50 °C			60 °C		F/T		LC		
	초기	3주	6주	15주	3주	6주	15주	3주	6주	15주	3주	6주	3주	6주	3주	6주	15주
A LDPE 병	108	106	106	107	107	106	107	106	108	110	105	108	106	106	106	106	106
B LDPE 병	100	99	99	99	99	99	100	100	100	104	101	102	99	99	99	97	99
C LDPE 병	106	105	104	106	106	106	108	107	108	110	107	108	105	105	106	105	106
A 앰플	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	104	na	105	na	106	103
B 앰플	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	98	na	98	na	99	97
C 앰플	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	104	na	109	na	105	104

[0072] 표 1-3: 벤즈알코늄 클로라이드에 대한 안정성 결과 요약 (% 라벨)

BAC (%)	실온				40 °C			50 °C			60 °C		F/T		LC		
	초기	3주	6주	15주	3주	6주	15주	3주	6주	15주	3주	6주	3주	6주	3주	6주	15주
A LDPE 병	102	101	101	105	102	101	107	102	103	109	103	105	101	100	100	102	105
B LDPE 병	86	86	86	90	87	86	90	86	88	94	85	90	86	85	86	85	90
C LDPE 병	101	101	100	105	101	100	108	102	104	109	102	104	101	101	101	101	105
A 앰플	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	71	na	95	na	94	73
B 앰플	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	67	na	82	na	80	68
A 앰플	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	78	na	100	na	94	80

[0073]

[0074] 표 1-3에 나타난 바와 같이, 10 내지 15 % BAC가 제형 B (천연 구아가 없는 제형)에서 손실된다. 따라서, 천연 구아는 제형 안정성을 돕는다. 제형 A 및 C에 대한 화학적 및 물리적 안정성 결과로부터의 결론은 하기와 같다:

[0075] 화학적 안정성:

[0076] ● 올로파타딘 예상된 저장수명은 두 용기 내에서 24개월 초과이다.

[0077] ● BAC 예상된 저장수명은 LDPE-ODT 병에서 24개월 초과이지만 유리 앰플에서 24개월 미만이다;

[0078] 물리적 안정성:

[0079] ● 점도는 고온(>50°C; 두 용기의 경우)에서 불안정하므로, 바람직하게는 광 억제제(LI) 조건 하에 저장된다.

[0080] ● pH 및 삼투질농도는 안정하다. 그의 예상된 저장수명은 두 용기에 대해 24개월 초과이다.

[0081] ● 제형의 시각적 관찰 시험은 모든 샘플이 시험 기간 내내 맑다는 것을 보여준다.

[0082] 제형은 안정한 것으로 판명되며 화학적 및 물리적 안정성에 기초하여 2년 저장수명으로 예상될 수 있다.

[0083] **실시예 2: HP-구아 제형 내의 에메다스틴 디푸마레이트**

[0084] 이 실험은 에메다스틴 및 HP-구아를 함유하는 완화적 안구 건조 / 알리지 제형의 안정성을 입증한다. 원형 제형이 만들어졌고 ETO 멸균된 투명 유리 앰플에 충전되었다. 본 조성이 표 2-1에 열거되어 있다. 다양한 안정성 조건 (RT, 40°C, 냉동/해동, 광원 캐비닛) 하에서 0주, 3주, 6주, 13주, 26주에 안정성 연구 결과를 관찰하였다. HP-구아를 갖는 에메다스틴의 26주 안정성 연구 결과 및 안정성 추세가 하기 표 2-2, 2-3에 요약되어 있다.

[0085] 표 2-1: 에메다스틴 디푸마레이트 및 HP-구아를 함유하는 제형 조성물

제형 화합물	(w/v%)
하이드록시프로필 구아	0.17%
폴리쿼터늄-1	0.001% + 10% xs
붕산	0.7%
소르비톨	1.4%
PEG-400	0.4%
프로필렌 글리콜	0.3%
염화칼륨	0.12%
염화나트륨	0.1%
AMP (Ultra)	0.57%
에메다스틴 디푸마레이트	0.05%
염산	pH 를 7.9 로 조정
수산화나트륨	pH 를 7.9 로 조정
정제수	QS 내지 100%

[0086]

[0087] 표 2-2: 실온 및 40℃에서 26주간 저장된 HP-구아 / 에메다스틴 디푸마레이트 제형에 대한 안정성 결과 요약

	초기	실온					40° C				
	주 0	주 2	주 4	주 6	주 13	주 26	주 2	주 4	주 6	주 13	주 26
폴리쿼아드 (ppm)	9.9	10.2	10.1	10.2	9.7	9.6	10.0	10.0	10.2	8.0	5.3
에메다스틴 (% 라벨)	99	99	97	97	100	96	98	97	97	97	95
pH	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	7.8	7.7	7.7	7.7	7.7	7.8
삼투질농도 (mOsm/kg)	291	292	288	289	288	289	289	290	290	286	291
점도 (cPs)	13	13	13	12	12	12	12	12	12	11	9

[0088]

[0089] 표 2-3: 냉동/해동 조건 하에서 6주간 및 광원 캐비닛 조건 하에서 13주간 HP-구아 / 에메다스틴 디푸마레이트 제형에 대한 안정성 결과 요약

배치 기록 LN 14239:99- 100	초기	냉동/해동				광원 캐비닛			
	0 주	2 주	4 주	6 주	2 주	4 주	6 주	13 주	
폴리쿠아드 (ppm)	9.9	10.02	10.4	10.2	9.9	9.9	9.7	9.0	
에메다스틴 (% 라벨)	99	98.28	97.5	98.5	95.5	91.0	87.6	75.7	
pH	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	7.7	
삼투질농도 (mOsm/kg)	291	290	292	291	294	289	294	284	
점도 (cPs)	13	12.9	13.3	13.0	11.0	9.5	8.4	5.5	

결론:

화학적 및 물리적 안정성 결과로부터의 결론은 하기와 같다:

화학적 안정성:

● 에메다스틴 디푸마레이트 예상된 저장수명은 24개월 초과이다

● PQ 예상된 저장수명은 광 억제 (LI) 조건 하에서 24개월 초과 (실온(RT)에서); 24개월 미만 (고온에서)이다;

물리적 안정성:

● 점도는 고온 (>40℃)에서 불안정하므로, 바람직하게는 광 억제 (LI) 조건하에서 저장된다.

● pH 및 삼투질농도는 안정하다. 예상된 저장수명은 24개월 초과이다.

● 제형의 시각적 관찰 시험은 모든 샘플이 시험 기간 내내 맑다는 것을 보여준다.

제형은 안정한 것으로 판명되며 실온에서 화학적 및 물리적 안정성에 기초하여 2년 저장수명으로 예상될 수 있다.

실시예 3 추가의 부형제를 갖는 천연 구아에서 고용량 올로파타딘 용해도

이들 실험은 추가의 부형제, 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPCD)를 갖는 천연 구아 제형에서의 0.5% 내지 1% 올로파타딘의 용해도를 입증한다. 0.111% 내지 1%의 용해도 범위를 평가하기 위해 20개의 원형 제형을 만들었다. 다양한 농도의 HPCD를 상기 제형에 사용하였다. 상기 제형을 유리 섬광 바이알 및 LDPE Drop-Tainers에 충전하였다. 이들의 조성이 표 3-1 내지 표 3-3에 열거되어 있다. 상기 제형들에 대해 UV 광을 사용하여 투명도를 평가하였다.

실시예 4

표 4-1: 0.17% 천연 구아 내에 1.0% 올로파타딘 및 1% 내지 6% 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPCD)을 함유하는 제형 조성물.

제형 화합물	A w/v%	B w/v%	C w/v%	D w/v%	E w/v%
올로파타딘	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
HPCD	-	1.0	3.0	5.0	6.0
정제된 구아	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
소르비톨	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
나트륨 보레이트, 10 수화물	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
붕산	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
인산나트륨, 이염기성	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
나트륨 시트레이트	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
염화나트륨	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
정제수	QS	QS	QS	QS	QS
표적 pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
실제 pH	7.04	7.06	7.04	7.01	7.02
물리적 관찰	흐린 침전물	흐린 침전물	흐린 침전물	맑음	맑음
물리적 관찰 a/f 1 st FT	-	-	-	맑음	맑음
pH a/f 1 st FT	-	-	-	7.01	4.02
물리적 관찰 a/f 2 nd FT	-	-	-	맑음	맑음
pH a/f 2 nd FT	-	-	-	6.99	6.98
물리적 관찰 a/f 3 rd FT- wkd 냉동	-	-	-	맑음	맑음
pH a/f a/f 3 rd FT- wkd 냉동	-	-	-	7.00	7.02
물리적 관찰 a/f 4 th FT	-	-	-	맑음	맑음
물리적 관찰 a/f 5 th FT	-	-	-	맑음	맑음
pH a/f a/f 5 th FT	-	-	-	7.04	7.03
물리적 관찰 a/f 6 th FT - 5일 냉동	-	-	-	맑음	맑음

[0105]

[0106]

결론:

[0107]

● 1% 올로파타딘 제형은 이들 특정한 제형에 대해 3% 미만의 HPCD를 침전시킨다.

[0108]

● 0.17%의 천연 구아 및 대략 5% 이상의 HPCD를 이용하여, 1%의 농도의 올로파타딘이 대략 생리적 pH 7에서 용해된다.

[0109]

● 제형 (15528-81D 및 15528-81E)은 맑으며 -20℃ 내지 실온 주기에서 5 냉동/해동 후 pH는 pH 7.0에서 안정하다.

[0110]

실시예 5

[0111]

표 5-1: 0.17% 천연 구아 내에 0.5% 및 1.0% 올로파타딘 및 1% 내지 6% 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPCD)을 함유하는 제형 조성물. 이 실험은 구아 및 사이클로덱스트린의 조합에 의해 용해도를 최적화한다.

[0112]

실시예 5

[0113]

표 5-1: 0.17% 천연 구아 내에 0.5% 및 1.0% 올로파타딘 및 1% 내지 6% 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPCD)을 함유하는 제형 조성물.

제형 화합물	A w/v%	B w/v%	C w/v%	D w/v%	E w/v%	F w/v%	G w/v%	H w/v%
올로파타딘	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5	0.5
HPCD	-	3.0	4.0	5.0	6.0	0.5	1.0	2.0
정제된 구아	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
소르비톨	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
나트륨 보레이트, 10 수화물	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
붕산	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
인산나트륨, 이염기성	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
나트륨 시트레이트	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
염화나트륨	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
BAC	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
정제수	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS	QS
표적 pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
실제 pH	7.05	7.01	7.03	7.03	7.00	7.03	6.98	6.99
물리적 관찰 b/f FT	흐린 침전물	맑음	맑음	맑음	맑음	맑음	맑음	맑음
물리적 관찰 a/f 1 st FT (냉동 해동)	-	맑음	맑음	맑음	맑음	맑음	맑음	맑음
pH a/f 1 st FT	-	7.06	7.07	6.99	-	-	-	-
물리적 관찰 a/f 2 nd FT	-	맑음	맑음	맑음	맑음	맑음	맑음	맑음
물리적 관찰 a/f 3 rd FT	-	흐린 침전물	맑음	맑음	맑음	흐린 침전물	흐린 침전물	맑음
pH a/f 3 rd FT	-	7.05	7.06	6.99	7.04	7.08	7.03	7.02
물리적 관찰 a/f 4 th FT- 5 일 주기	-	흐린 침전물	맑음	맑음	맑음	흐린 침전물	흐린 침전물	맑음

[0114]

[0115]

결론:

[0116]

● 0.5% 및 1% 올로파타딘 제형은 각각 2 번째 또는 3 번째 냉동-해동 주기 후 대략 1% 및 3% 미만의 HPCD를 침전시킨다.

[0117]

● 0.17%의 천연 구아를 이용하고 HPCD를 올로파타딘 제형 내에서 대략 2% 또는 4% 이상까지 증가시킴으로써, 용해도가 생리적 pH 7에서 0.5% 및 1%로 증가한다.

[0118]

● 제형 (C, D, E, 및 H)은 맑으며 -20℃ 내지 실온 주기에서 4 냉동/해동 후 pH는 7.0에서 안정하다.

[0119]

● 0.17% 구아와 함께 0.5% 및 0.6% 올로파타딘을 용해시킬 수 있는 생리적 pH 7에서 사이클로덱스트린의 농도는 각각 대략 2% 및 4%이다.

[0120]

실시예 6

[0121]

표 6-1: 0.17% 천연 구아 내에 0.7% 올로파타딘 및 5.0% 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPCD)을 함유하는 제형 조성물. 이러한 실험은 0.7% 올로파타딘 제형에 존재하는 구아르/HPCD/BAC의 16 주 안정성을 보여준다.

제형 화합물	w/v%
올로파타딘	0.7
정제된 구아	0.17
HPCD	5
벤즈알코늄 클로라이드	0.01
소르비톨	1
염화나트륨	0.1
나트륨 보레이트 (10 수화물)	0.5
나트륨 시트레이트 (디히드레이트)	0.35
이염기성 인산나트륨 (무수)	0.1
붕산	0.17
정제수	QS
pH	7.0
삼투질농도	298

[0122]

[0123]

표 5-2. 정제된 구아/HPCD FID 117941를 갖는 AL04943A 16주 안정성 연구 결과 요약

정제된 구아/HPCD 를 갖는 올로파타딘 -1 - 16 주 결과 요약													
	실온				40 ℃			50 ℃			60 ℃	F/T	LC
	초기	3 주	6 주	16 주	3 주	6 주	16 주	3 주	6 주	16 주	6 주	6 주	6 주
올로파타딘 (ppm)	6451	6475	6507	6405	6557	6513	6571	7040	6603	6912	6753	6484	6502
BAC (ppm)	85.9	83.5	83.9	84.4	83.6	83.9	86.0	84.7	85.6	89.7	87.5	83.6	84.0
pH	7.03	7.03	7.02	7.03	7.03	6.99	6.99	7.00	6.98	6.96	6.95	7.02	6.93
삼투질농도 (mOsm/kg)	298	298	300	293	299	302	308	303	308	326	325	298	307
점도 (cPs)	7.81	8.01	8.01	8.09	7.86	7.83	7.91	7.69	7.51	7.46	6.82	8.03	7.59
체중 감소 (%)	0.00	0.04	0.08	0.22	0.23	0.49	1.41	0.67	1.31	3.47	2.54	0.03	0.14
물리적 관찰	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음	탁함 없음

[0124]

- [0125] **결론:**
- [0126] ● 실온, 40 ℃, 50 ℃에서 16주 후 및 60 ℃, 광원 캐비닛, 및 3회의 냉동-해동 (-18 ℃ 내지 RT) 주기 조건 후 6주에 생리적 pH 7에서 올로파타딘 제형 내에 5% HPCD 및 0.17%의 천연 구아를 갖는 0.7% 올로파타딘 제형은 맑다.
- [0127] ● 제형의 물리적 (삼투질농도, 점도, pH, 맑음) 및 화학적 (올로파타딘 및 BAC) 특성은 16주 안정성 연구 동안 안정하였고, 이는 이 가속화된 연구로부터 2년 저장수명을 예상할 수 있었다.