



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0038335
 (43) 공개일자 2008년05월06일

(51) Int. Cl.

A61K 31/335 (2006.01) *A61K 9/70* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7003138

(22) 출원일자 2008년02월05일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년02월05일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/314017

국제출원일자 2006년07월07일

(87) 국제공개번호 WO 2007/007863

국제공개일자 2007년01월18일

(30) 우선권주장

60/697,368 2005년07월08일 미국(US)

(71) 출원인

센주 세이야꾸 가부시키가이샤

일본 오사카후 오사카시 쥬오꾸 히라노마치 2쵸메
 5방 8고

(72) 발명자

이소와키, 아키하루

일본 6512241 효고켄 고베시 니시쿠 무로타니
 1-5-4 고베크리에이티브 센터 센주 세이야꾸 가부
 시키가이샤 나이

나카지마, 토모코

일본 6512241 효고켄 고베시 니시쿠 무로타니
 1-5-4 고베크리에이티브 센터 센주 세이야꾸 가부
 시키가이샤 나이

오토리, 아키라

일본 6512241 효고켄 고베시 니시쿠 무로타니
 1-5-4 고베크리에이티브 센터 센주 세이야꾸 가부
 시키가이샤 나이

(74) 대리인

김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 올로파타딘을 포함하는 경피 흡수 안과 제제

(57) 요 약

본 발명은 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 경피 흡수 제제로서, 활성 성분으로서 올로파타딘 또는 이의 염을 포함하는 제제를 제공한다. 또한, 본 발명은 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료 방법으로서, 올로파타딘 또는 이의 염을 포함하는 경피 흡수 제제를 눈꺼풀의 피부 표면을 포함하는 피부 표면에 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량을 체혈류보다는 상기 눈꺼풀 피부를 통해 전안부에 전달하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 본 발명의 제제는 통상의 제제, 예컨대 점안제에 비해 단일 적용에 의해 장기간에 걸쳐 약리학적 효과를 발휘할 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유류 대상체의 전안부에 전달하는 방법으로서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경피 흡수 제제를 상기 대상체의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 상기 대상체의 전안부에 전달하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 16 시간 이상 동안 유지시키는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 피부로부터 제제를 제거한 후 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 방법.

청구항 5

포유류 대상체의 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료 방법으로서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경피 흡수 제제를 상기 대상체의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 전달하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 16 시간 이상 동안 유지시키는 것인 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 피부로부터 제제를 제거한 후 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 흡수 제제가 접착 제제인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 접착 제제를 피부 표면에 0.5~24 시간 동안 적용하는 것인 방법.

청구항 11

포유류 대상체의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경피 흡수 제제를 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 상기 대상체의 전안부에 전달하는 것을 포함하는 상기 대상체의 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경피 흡수 제제.

청구항 12

제11항에 있어서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 16 시간 이상 동안 유지시키는 것인 제제.

청구항 13

제11항에 있어서, 피부로부터 제제를 제거한 후 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 제제.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 흡수 제제가 접착 제제인 제제.

청구항 15

제14항에 있어서, 피부 표면에 0.5~24 시간 동안 적용하는 것인 제제.

청구항 16

포유류 대상체의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 경피 흡수 제제를 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 상기 대상체의 전안부에 전달하는 것을 포함하는 상기 대상체의 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 경피 흡수 제제의 제조에서의 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 17

제16항에 있어서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 16 시간 이상 동안 유지시키는 것인 용도.

청구항 18

제16항에 있어서, 피부로부터 제제를 제거한 후 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 용도.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 경피 흡수 제제가 접착 제제인 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 접착 제제를 피부 표면에 0.5~24 시간 동안 적용하는 것인 용도.

명세서**기술 분야**

<1>

본 발명은 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 경피 흡수 제제로서, 활성 성분으로서 올로파타딘 또는 이의 염을 포함하는 제제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 전안부에 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량을 경피적으로 전달하는 방법뿐만 아니라, 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 상기 방법은 눈꺼풀의 피부 표면을 포함하는 피부 표면에 올로파타딘 또는 이의 염을 포함하는 경피 흡수 제제를 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량을 전안부에 전달하는 것을 포함한다.

배경기술

<2>

미국 특허 제5,116,863호에는 항알레르기성 활성을 갖는 화합물로서 올로파타딘(Z-11-[3-(디메틸아미노)프로필리덴]-6,11-디히드로디벤즈[b,e]옥세핀-2-아세트산)이 개시되어 있다.

<3>

안과 용도에 대해서, 미국 특허 제5,641,805호에 활성 성분으로서 올로파타딘을 포함하는 알레르기성 안질환 치

료용 국소 안과 제형이 개시되어 있다. 상기 특허에는 국소 안과 투여용 제형으로서 액체가 적합하고, 상기 액체는 점안제의 형태로 투여된다는 것이 개시되어 있다.

- <4> 통상적으로, 국소 안과 제형의 가장 일반적인 제형은 점안제이다. 실질적으로, 알레르기성 결막염 치료에 올로파타딘 염산염이 점안제의 형태로 사용된다. 그러나, 점안제는 눈 표면의 누액이 이동하기 때문에 국소적인 생물학적 이용성이 낮으므로 눈 상에 약리학적 효과를 유지하기 위해 점안제를 빈번히 투여해야 한다. 예를 들어, 올로파타딘 염산염을 포함하는 시판용 점안제는 매 6~8 시간마다(즉, 하루 2회 이상) 투여해야 한다. 또한, 많은 점안제가 보존제를 포함한다. 상기 점안제를 장시간에 걸쳐 사용한 결과, 보존제가 염증과 같은 부작용을 유발시킬 수 있었다.
- <5> 상기 관점에서, 알레르기성 안질환, 예컨대 알레르기성 결막염을 치료하기 위한 안과 제제로서, 전안부, 예컨대 결막에 치료적 유효량의 약물을 지속적으로 전달하여 장시간에 걸쳐 상기 부위에서 약리학적 효과를 발휘할 수 있고, 점안제와 같은 통상의 제제에 비해 부작용의 위험성을 줄일 수 있는 제제의 개발이 요구되어 왔다.
- <6> 상기 안과 제제 중 하나가 WO2004/064817에 보고되어 있다. WO2004/064817에는 지지체, 및 상기 지지체 상에 형성된 안질환 치료제 함유 플라스터 층으로 구성되고, 눈꺼풀의 진면을 포함하는 피부 표면에 적용하여 상기 플라스터 층에 함유된 치료제를 체혈류 대신에 피부를 통해 눈의 국소 조직에 전달하는 경피 흡수 제제가 개시되어 있다. 상기 제제는 상대적으로 짧은 시간에 피부를 통해 외부 안조직, 예컨대 결막, 눈물샘 조직 및 각막으로 치료제를 전달하고, 상기 조직에 연장된 약리학적 효과를 발휘할 수 있다. 안질환 치료제로서, 케토티펜 푸마레이트가 WO2004/064817에 개시되어 있다.
- <7> 그러나, WO2004/064817에는 경피 흡수 제제를 위한 올로파타딘의 용도가 개시되어 있지 않다. 추가로, 미국 특허 제5,641,805호에는 올로파타딘의 제형으로서 경피 흡수 제제가 개시되어 있지 않다.
- <8> 발명의 개요
- <9> 따라서, 본 발명의 목적은 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 제제로서, 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량을 체혈류보다는 눈꺼풀 피부를 통해 전안부, 예컨대 결막으로 지속적으로 전달하여 장시간에 걸쳐 상기 부위에 약리학적 효과를 발휘할 수 있고, 통상의 제제, 예컨대 점안제에 비해 부작용의 위험성을 줄일 수 있는 제제를 제공하는 것이다.
- <10> 본 발명자들은 집중적인 연구를 수행하여 올로파타딘 또는 이의 염의 함량 및/또는 피부 투과율, 및/또는 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면으로의 적용 시간을 조절함으로써 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량이 전안부에 지속적으로 유지되도록 할 수 있다는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 상기 발견을 기반으로 하여 본 발명을 완성하였다. 따라서, 본 발명은 하기 사항을 제공한다.
- <11> [1] 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포유류 대상체의 전안부에 전달하는 방법으로서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경피 흡수 제제를 상기 대상체의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 상기 대상체의 전안부에 전달하는 것을 포함하는 방법.
- <12> [2] 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 [1]의 방법.
- <13> [3] 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 16 시간 이상 동안 유지시키는 것인 [1]의 방법.
- <14> [4] 피부로부터 제제를 제거한 후 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 [1]의 방법.
- <15> [5] 포유류 대상체의 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료 방법으로서, 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경피 흡수 제제를 상기 대상체의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 전달하는 것을 포함하는 방법.
- <16> [6] 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 [5]의 방법.
- <17> [7] 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 16 시간 이상 동안

유지시키는 것인 [5]의 방법.

- <18> [8] 피부로부터 제제를 제거한 후 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 [5]의 방법.
- <19> [9] 경피 흡수 제제가 접착 제제인 [1] 내지 [8] 항 중 어느 한 항의 방법.
- <20> [10] 접착 제제를 피부 표면에 0.5~24 시간 동안 적용하는 것인 [9]의 방법.
- <21> [11] 포유류 대상체의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경피 흡수 제제를 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 상기 대상체의 전안부에 전달하는 것을 포함하는 상기 대상체의 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경피 흡수 제제.
- <22> [12] 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 16 시간 이상 동안 유지시키는 것인 [11]의 제제.
- <23> [13] 피부로부터 제제를 제거한 후 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 [11]의 제제.
- <24> [14] 경피 흡수 제제가 접착 제제인 [11] 내지 [13] 항 중 어느 한 항의 제제.
- <25> [15] 피부 표면에 0.5~24 시간 동안 적용하는 것인 [14]의 제제.
- <26> [16] 포유류 대상체의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 경피 흡수 제제를 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 상기 대상체의 전안부에 전달하는 것을 포함하는 상기 대상체의 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 경피 흡수 제제의 제조에서의 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.
- <27> [17] 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 16 시간 이상 동안 유지시키는 것인 [16]의 용도.
- <28> [18] 피부로부터 제제를 제거한 후 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 대상체의 전안부에 8 시간 이상 동안 유지시키는 것인 [16]의 용도.
- <29> [19] 경피 흡수 제제가 접착 제제인 [16] 내지 [18] 항 중 어느 한 항의 용도.
- <30> [20] 접착 제제를 피부 표면에 0.5~24 시간 동안 적용하는 것인 [19]의 용도.

발명의 상세한 설명

- <31> 본 명세서에서 사용하는 바와 같이, 용어 '눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면'은 상부 및 하부 눈꺼풀의 피부 전면, 및 이에 근접한 피부 표면을 의미한다.
- <32> 본 명세서에서 사용하는 바와 같이, 용어 '전안부'는 눈꺼풀, 결막, 각막, 홍채, 모양체, 눈물샘 조직 등을 의미한다.
- <33> 알레르기성 안질환의 예로는 알레르기성 결막염, 춘계 결막염, 거대 유두 결막염, 아토피성 각결막염, 및 아토피성 피부염 관련 아토피성 안검염을 들 수 있다.
- <34> 올로파타딘 및 이의 염은 통상의 방법(예를 들어, 본 명세서에서 참조 인용하고 있는 미국 특허 제5,116,863호에 개시된 방법)에 의해 제조할 수 있다.
- <35> 올로파타딘의 염으로는 약학적으로 허용가능한 염, 예를 들어 무기산 염, 예컨대 염산염, 설페이트 및 포스페이트; 유기산 염, 예컨대 아세테이트, 말레이이트, 푸마레이트 및 타르트레이트; 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 염 및 칼륨 염; 알칼리 토류 금속 염, 예컨대 마그네슘 염 및 칼슘 염; 유기 아민 첨가 염, 예컨대 모르톨린 및 피페리딘; 및 아미노산 첨가 염, 예컨대 리신, 글리신 및 페닐알라닌일 수 있다. 본 발명에서는 올로파타딘 염 산염을 사용하는 것이 바람직하다.
- <36> 본 발명의 경피 흡수 제제는 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 이를 적용하여 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량을 전달할 수 있는 제형으로 존재한다. 상기 제형의 예로는 피부 외용제, 예컨대 접착 제제, 연고 제제, 겔 제제 및 크림 제제를 들 수 있으며, 접착 제제, 연고 제제 및 겔 제제가 본 발명에서 사용하는 데 바

람직한 제형이다.

- <37> 본 발명에서 사용하는 바와 같이, 용어 '접착 제제'는 피부 표면에 직접 적용되는 제제, 예컨대 카타플라스마, 패치, 테입 및 플라스터를 의미한다.
- <38> 약물 제조에 일반적으로 사용되는 임의의 성분을, 필요한 경우, 본 발명의 경피 흡수 제제에 첨가할 수 있다. 상기 성분의 예로는 접착 제제용 베이스 매트릭스(base matrix), 연고 베이스, 겔 베이스, 용매, 오일, 가교제, 계면활성화제, 겸, 수지, pH 조절제, 안정화제, 항산화제, 보존제, 자외선 흡수제 및 습윤제를 들 수 있다. 또한, 피부를 통해 전안부에 전달되는 올로파타딘 또는 이의 염의 피부 투과율을 조절하기 위해서, 필요한 경우, 경피 흡수 증강제를 첨가할 수 있다.
- <39> 접착 제제용 베이스 매트릭스의 예로는 아크릴계 감압 접착제, 실리콘 감압 접착제 및 고무 감압 접착제를 들 수 있으며, 이들 중 임의의 것을 사용하는 것이 적합하다. 상기 매트릭스는 피부 표면에 적용되는 제제, 예컨대 테잎, 패치, 카타플라스마 및 플라스터에 일반적으로 사용되는 지지체의 한 표면, 또는 본 발명에 부작용을 나타내지 않는 임의의 물질로 구성된 지지체의 한 표면 상에 유지될 수 있다.
- <40> 아크릴계 감압 접착제의 예로는 아크릴산-옥틸 아크릴레이트 공중합체, 아크릴레이트-비닐 아세테이트 공중합체, 2-에틸헥실 아크릴레이트-비닐 피롤리돈 공중합체 및 메타크릴산-부틸 아크릴레이트 공중합체를 들 수 있다.
- <41> 실리콘 감압 접착제의 예로는 폴리메틸페닐실록산 공중합체 및 아크릴산-디메틸실록산 공중합체를 들 수 있다.
- <42> 고무 감압 접착제의 예로는 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체, 천연 고무, 폴리이소부틸렌, 폴리부텐 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체(EVA)를 들 수 있으며, 필요한 경우, 이에 접착부여제 수지, 연화제 등을 첨가할 수 있다.
- <43> 연고 베이스의 예로는 지방 및 오일 베이스, 예컨대 VaselineTM, 파라핀, 플라스티베이스, 실리콘, 식물성 오일, 라드, 왁스 및 연고 심플렉스(unguentum simplex); 및 에멀션 베이스, 예컨대 친수성 연고(배니싱 크림(vanishing cream)), 친수성 VaselineTM, 흡수 연고, 가수 라놀린, 정제 라놀린 및 친수성 플라스티베이스(콜드 크림(cold cream))를 들 수 있다.
- <44> 겔 베이스의 예로는 중점 중합체, 예컨대 카르복시비닐 중합체, 폴리아크릴산, 나트륨 폴리아크릴레이트, 메틸 셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 옥시드, 폴리아크릴아미드, 젤라틴, 아카시아 겸, 트라가칸트, 구아 겸, 크산탄 겸, 한천, 키토산 및 카라기난; 지방산 에스테르, 예컨대 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트 및 프로필렌 글리콜 올레아이트; 지방산, 예컨대 젖산, 라우르산, 올레산, 리놀레산 및 리놀렌산; 지방족 알콜, 예컨대 라우릴 알콜 및 올레일 알콜; 및 탄화수소, 예컨대 스쿠알렌 및 스쿠알란을 들 수 있다.
- <45> 용매의 예로는 정제수, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 저급 알콜, 아세트산에틸, 디에틸 에테르, tert-부틸메틸 에테르, 피롤리돈, 아세트산, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 테트라하이드로푸란, 클로로포름, 톨루엔 및 크실렌을 들 수 있다.
- <46> 오일의 예로는 휘발성 또는 비휘발성 오일, 용매 및 수지를 들 수 있다. 오일은 피부 외용제에 일반적으로 사용되고, 실온에서 액체, 페이스트 또는 고체 형태로 있을 수 있다. 구체적으로는, 예를 들어 고급 알콜, 예컨대 세틸 알콜 및 이소스테아릴 알콜; 지방산, 예컨대 이소스테아르산 및 올레산; 폴리알콜, 예컨대 글리세롤, 소르비톨, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜; 및 에스테르, 예컨대 미리스틸 미리스테이트, 헥실 라우레이트, 데실 올레아이트, 이소프로필 미리스테이트 및 글리세릴 모노스테아레이트를 언급할 수 있다.
- <47> 가교제의 예로는 폴리이소시아네이트, 유기 퍼옥시드, 유기금속 염, 알콕시드 및 금속 칼레이트를 들 수 있다.
- <48> 폴리이소시아네이트의 예로는 m-페닐렌 디이소시아네이트, 2,6-톨릴렌 디이소시아네이트, p-크실릴렌 디이소시아네이트, 4,4'-디페닐메탄 디이소시아네이트, 헥사메틸렌 디이소시아네이트 및 이소포론 디이소시아네이트를 들 수 있다.
- <49> 유기 퍼옥시드의 예로는 벤조일 퍼옥시드, 숙시닐 퍼옥시드, 카르보네이트 퍼옥시드, 과산화수소, 디알킬 퍼옥시드(예컨대, 디(tert-부틸) 퍼옥시드) 및 디아실 퍼옥시드를 들 수 있다.
- <50> 유기금속 염의 예로는 살리실산납, 살리실산구리, 살리실산니켈, 아세트산아연, 탄산아연, 벤조산망간, 시트르

산마그네슘, 아세트산철, 스테아르산아연, 제1철 락테이트, 암모늄 납 살리실레이트, 암모늄 아연 카르보네이트 및 암모늄 아연 벤조에이트를 들 수 있다.

<51> 알록시드의 예로는 리튬 메톡시드, 나트륨 메톡시드, 칼륨 메톡시드, 리튬 에톡시드, 나트륨 에톡시드, 칼륨 에톡시드, 리튬 tert-부톡시드, 나트륨 tert-부톡시드 및 칼륨 tert-부톡시드를 들 수 있다.

<52> 금속 키클레이트의 예로는 1-히드록시에틸리텐-1,1-디포스폰산, 이나트륨 에데테이트, 테트라나트륨 에데테이트 탈수물, 및 시트르산, 폴리인산, 메타인산, 글루콘산, 인산, 아스코르브산 및 숙신산의 나트륨 또는 칼륨 염을 들 수 있다.

<53> 계면활성화제의 예로는 음이온성 계면활성화제, 양이온성 계면활성화제, 비이온성 계면활성화제 및 양쪽성 계면활성화제를 들 수 있다.

<54> 음이온성 계면활성화제의 예로는 지방산 염, 알킬 설페이트, 폴리옥시에틸렌 알킬 설페이트, 알킬 설포 카르복실레이트 및 알킬 에테르 카르복실레이트를 들 수 있다.

<55> 양이온성 계면활성화제의 예로는 아민 염 및 4차 암모늄 염을 들 수 있다.

<56> 비이온성 계면활성화제의 예로는 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르를 들 수 있다.

<57> 양쪽성 계면활성화제의 예로는 알킬 베타인, 디메틸알킬글리신 및 레시틴을 들 수 있다.

<58> 겸 및 수지의 예로는 나트륨 폴리아크릴레이트, 셀룰로스 에테르, 칼슘 알기네이트, 카르복시비닐 중합체, 에틸렌-아크릴산 공중합체, 비닐 피롤리돈 중합체, 비닐 알콜-비닐 피롤리돈 공중합체, 질소 치환 아크릴아미드 중합체, 폴리아크릴아미드, 양이온성 중합체, 예컨대 양이온성 구아 겸, 디메틸아크릴계 암모늄 중합체, 아크릴산-메타크릴산 공중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리프로필렌 공중합체, 폴리비닐 알콜, 폴루란, 한천, 젤라틴, 키토산, 타마린드 씨앗의 폴리사카리드, 크산탄 겸, 카라기난, 고급-메톡실 펙틴, 저급-메톡실 펙틴, 구아 겸, 아카시아 겸, 미세결정질 셀룰로스, 아라비노갈락탄, 카라야 겸, 트라가칸트 겸, 알기네이트, 알부민, 카세인, 커드란, 젤란 겸, 텍스트란, 셀룰로스, 폴리에틸렌이민, 고중합화 폴리에틸렌 글리콜, 양이온성 실리콘 중합체, 합성 라텍스, 아크릴계 실리콘, 트리메틸실옥시실리케이트 및 불화 실리콘 수지를 들 수 있다.

<59> pH 조절제의 예로는 암모니아수, 염산, 시트르산, 나트륨 시트레이트, 아세트산, 아세트산나트륨, 아세트산암모늄, 숙신산, 타르타르산, L-나트륨 타르트레이트, 나트륨 수화물, 칼륨 수화물, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 젖산, 칼슘 락테이트, 나트륨 락테이트, 나트륨 푸마레이트, 나트륨 프로페오네이트, 붕산, 암모늄 보레이트, 말레산, 인산, 인산수소나트륨, dl-말산, 아디프산, 트리에탄올아민, 디이소프로판올아민, 메글루민, 모노에탄올아민, 황산 및 알루미늄 칼륨 설페이트를 들 수 있다.

<60> 안정화제의 예로는 나트륨 비설파이트, 나트륨 설파이트, 나트륨 피로설파이트, 나트륨 포름알데히드 설포실레이트, L-아스코르브산, 에리토르브산, L-시스테인, 티오글리세롤, 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 프로필 갈레이트, 아스코르빌 팔미테이트, dl- α -토코페롤, 노르디히드로구아이아레트산, 1-히드록시에틸리텐-1,1-디포스폰산, 이나트륨 에데테이트, 테트라나트륨 에데테이트 탈수물, 나트륨 시트레이트, 나트륨 폴리포스페이트, 나트륨 메타포스페이트, 글루콘산, 인산, 시트르산, 아스코르브산 및 숙신산을 들 수 있다.

<61> 습윤제의 예로는 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 말티톨, 프로필렌 글리콜, 1,3-부탄디올 및 수소화 말토스 시럽을 들 수 있다.

<62> 항산화제의 예로는 나트륨 비설파이트, 나트륨 설파이트, 나트륨 피로설파이트, 나트륨 포름알데히드 설포실레이트, L-아스코르브산, 에리토르브산, L-시스테인, 티오글리세롤, 부틸화 히드록시아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 프로필 갈레이트, 아스코르빌 팔미테이트, dl- α -토코페롤 및 노르디히드로구아이아레트산을 들 수 있다.

<63> 보존제의 예로는 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, 벤질 알콜, 페닐에틸 알콜, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레졸, 티메로살, 데히드로아세트산 및 소르브산을 들 수 있다.

<64> 자외선 흡수제의 예로는 옥틸 메톡시신나메이트, 글리세릴 모노옥타노에이트 디-파라-메톡시 신나메이트, 2-히드록시-4-메톡시벤조페논, 파라-아미노벤조산, 파라-아미노벤조산 글리세롤 에스테르, N,N-디프로폭시-파라-아미노벤조산 에틸 에스테르, N,N-디에톡시-파라-아미노벤조산 에틸 에스테르, N,N-디메틸-파라-아미노벤조산 에

틸 에스테르, N,N-디메틸-파라-아미노벤조산 부틸 에스테르, 호모멘틸 N-아세틸안트라닐레이트, 살리실산아밀, 살리실산멘틸, 살리실산호멘틸, 살리실산옥틸, 살리실산페닐, 살리실산벤질 및 p-이소프로필 폐닐 살리실레이트를 들 수 있다.

- <65> 경피 흡수 증강제의 예로는 지방족 알콜, 지방산 및 이의 염, 지방산 에스테르, 폴리알콜 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 글리세리드, 폴리알콜 중간 사슬 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 알킬 락테이트 에스테르, 테르펜 및 유기 아민을 들 수 있다. 올로파타딘 또는 이의 염의 피부 투과율을 조절하기 위해, 상기 경피 흡수 증강제를 단독으로 사용하거나, 이의 2 종 이상을 병용하여 사용할 수 있다.
- <66> 지방족 알콜의 예로는 에탄올, 글리세롤, 디에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 고급 지방족 알콜(12~22개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 고급 지방족 알콜, 예컨대 올레일 알콜, 라우릴 알콜 및 스테아릴 알콜)을 들 수 있다.
- <67> 지방산 및 이의 염의 예로는 카프르산, 미리스트산, 팔미트산, 라우르산, 스테아르산, 이소스테아르산, 올레산, 리놀레산 및 리놀렌산 및 이의 염(예를 들어, 나트륨 염, 칼륨 염, 마그네슘 염, 칼슘 염 및 알루미늄 염)을 들 수 있다.
- <68> 지방산 에스테르의 예로는 지방산, 예컨대 미리스트산, 팔미트산, 라우르산, 스테아르산, 이소스테아르산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 프로피온산, 부티르산, 이소부티르산, 발레르산, 피발산, 카프로산, 헵탄산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 아디프산, 피멜산, 크로톤산, 소르브산, 말레산, 푸마르산 및 세バス산과 저급 지방족 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 헵탄올 및 옥탄올의 에스테르를 들 수 있다. 지방산 에스테르의 특정 예로는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 디이소프로필 아디페이트 및 디에틸 세바케이트를 들 수 있다.
- <69> 폴리알콜 알킬 에테르의 예로는 폴리알콜, 예컨대 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디글리세롤, 폴리글리세롤, 디에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 소르비탄, 소르비톨, 메틸 글루코시드, 올리고사카라이드 및 환원 올리고사카라이드와 알킬 알콜의 에테르를 들 수 있다. 폴리알콜 알킬 에테르의 알킬 부분은 탄소 원자가 6~20개인 것이 바람직하다.
- <70> 바람직한 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르는 알킬 부분의 탄소 원자가 6~20개이고, 폴리옥시에틸렌 사슬의 반복 단위($-O-CH_2-CH_2-$)가 1~9개이다. 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르의 예로는 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴 에테르 및 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르를 들 수 있다.
- <71> 바람직한 글리세리드는 탄소 원자가 6~18개인, 지방산의 글리세롤 에스테르(예를 들어, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드 및 이의 혼합물)이다. 글리세리드의 예로는 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노올레이트, 글리세릴 디라우레이트, 글리세릴 디미리스테이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 트리라우레이트, 글리세릴 트리미리스테이트 및 글리세릴 트리스테아레이트를 들 수 있다.
- <72> 폴리알콜 중간 사슬 지방산 에스테르의 예로는 에틸렌 글리콜 모노카프릴레이트, 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트, 글리세린 모노카프릴레이트, 모노 2-에틸렌 글리콜 에틸헥사노에이트, 모노 2-프로필렌 글리콜 에틸헥사노에이트, 디(2-프로필렌)글리콜 에틸헥사노에이트 및 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트를 들 수 있다.
- <73> 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르의 예로는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트를 들 수 있다.
- <74> 알킬 락테이트 에스테르의 예로는 메틸 락테이트, 에틸 락테이트, 메틸 2-메톡시 프로피오네이트 및 에틸 2-메톡시프로피오네이트를 들 수 있다.
- <75> 테르펜의 예로는 *l*-멘톨 및 *d*-리모넨을 들 수 있다.
- <76> 유기 아민의 예로는 모노에탄올아민, 트리에탄올아민, 크레아티닌 및 메글루민을 들 수 있다.
- <77> 전술한 경피 흡수 증강제 중에, 지방산 에스테르 및 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르가 바람직하고, 이소프로필 미리스테이트 및 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르가 특히 바람직하다.
- <78> 올로파타딘 또는 이의 염을 포함하는 본 발명의 경피 흡수 제제는 통상의 방법으로 제조할 수 있다.
- <79> 접착 제제(예를 들어, 카타플라스마, 패치, 테입 및 플라스터)는 올로파타딘 또는 이의 염을 베이스 매트릭스

및/또는 겸, 및 임의로 전술한 용매, 오일, 계면활성화제, 수지, 경피 흡수 증강제 및/또는 습윤제와 완전히 혼합시키고, 부직포, 직물, 플라스틱 필름(시트 포함) 또는 이들의 다중 필름으로 구성된 지지체 상에 수득한 연고를 바르고 상기 지지체 상에 박리 라이너(release liner)를 놓거나, 박리 라이너 상에 수득한 연고를 바르고 상기 박리 라이너 상에 지지체를 놓고 상기 지지체에 상기 박리 라이너를 가압 접착시켜 제조할 수 있다. 상기 지지체는 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 적용하기에 충분한 가요성을 갖는 것이 바람직하다. 상기 지지체의 두께는 제형에 따라서 적절하게 설정될 수 있다. 지지체의 두께는 약 10~6000 μm 범위에 있는 것이 바람직하다.

- <80> 연고 제제는 올로파타딘 또는 이의 염을 연고 기제 및 임의로 전술한 용매, 오일, 계면활성화제, 겸, 수지, 경피 흡수 증강제 및/또는 습윤제와 완전히 혼합시켜 제조할 수 있다.
- <81> 겔 제제는 용매를 겔 베이스에 첨가하고, pH 조절제에 의해 상기 혼합물을 중화시키며, 필요한 경우, 전술한 용매, 오일, 계면활성화제, 겸, 수지, 경피 흡수 증강제 및/또는 습윤제를 겔 베이스에 혼합시키고, 올로파타딘 또는 이의 염을 상기 겔 베이스에 완전히 혼합시켜 제조할 수 있다.
- <82> 크림 제제는 오일 상을 올로파타딘 또는 이의 염을 포함하는 수성 상과 혼합하여 예비유화 혼합물을 산출하고, 상기 혼합물을 균질혼합기를 이용하여 유화시키며, 수득한 에멀션을 탈기, 여과 및 냉각 처리함으로써 제조할 수 있다. 상기 수성 상은 올로파타딘 또는 이의 염, 및 보습제를 약 70°C에서 정제수에 혼합시켜 제조할 수 있다. 보습제의 예로는 프로필렌 글리콜, 히알루론산, 나트륨 히알루로네이트, 우레아, 젖산, 글리콜산, 글리세린 및 피롤리돈 카르복실레이트를 들 수 있다. 오일 상은 전술한 계면활성화제, 보존제 및 항산화제를 약 70°C에서 오일 함유물에 혼합시켜 제조할 수 있다. 오일 함유물의 예로는 백색 페트롤라툼, 스테아르산, 스테아릴 알콜 및 세틸 알콜을 들 수 있다.
- <83> 본 발명의 경피 흡수 제제는 하나 이상의 기타 성분, 예컨대 전술한 pH 조절제, 안정화제, 항산화제, 보존제, 가교제 및 자외선 흡수제를, 이들이 본 발명에 부작용을 미치지 않는 한, 함유할 수 있다.
- <84> 또한, 본 발명의 경피 흡수 제제는 올로파타딘 또는 이의 염 이외의 하나 이상의 치료제, 예컨대 스테로이드성 및 비스테로이드성 항염증제, 항균제, 항바이러스제, 항생제, 설파제, 녹내장 치료제, 승압제, 백내장 치료제, 촉동약, 산동약 및 비타민을, 이들이 본 발명에 부작용을 미치지 않는 한, 함유할 수 있다.
- <85> 본 발명의 제제 중 올로파타딘 또는 이의 염의 함량은 전안부의 알레르기성 질환을 예방 또는 치료하기 위한 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량을 유지시켜 올로파타딘 또는 이의 염이 피부를 통해 전안부에 전달되도록 적절하게 설정되는데, 이는, 일반적으로는 0.1~40 중량%, 바람직하게는 1~30 중량%, 더욱 바람직하게는 5~30 중량%이다.
- <86> 본 발명의 제제 중 경피 흡수 증강제의 함량은 제제의 종류에 따라 다르며, 올로파타딘 또는 이의 염의 피부 투과율을 조절함으로써 전안부의 알레르기성 안질환을 예방 또는 치료하기 위한 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량을 유지하도록 적절하게 설정되는데, 이는, 일반적으로는 1~60 중량%, 바람직하게는 5~50 중량%, 더욱 바람직하게는 10~40 중량%이다.
- <87> 올로파타딘 또는 이의 염에 대한 경피 흡수 증강제의 비율은, 일반적으로 올로파타딘 또는 이의 염 1 중량부에 대해 경피 흡수 증강제 1~20 중량부, 바람직하게는 1~10 중량부, 더욱 바람직하게는 1~5 중량부이다.
- <88> 본 발명의 제제는 포유류 대상체(예를 들어, 인간, 래트, 마우스, 기니 피그, 토끼, 양, 돼지, 소, 말, 고양이, 개, 원숭이 등)의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 적용할 수 있다.
- <89> 대상체의 전안부에서의 올로파타딘 또는 이의 염의 양은 적용하고자 하는 대상체에 따라 다르며, 성인의 경우, 조직 1 g당, 일반적으로는 약 0.3 ng 내지 약 100 μg, 바람직하게는 약 3 ng 내지 약 20 μg이다.
- <90> 또한, 피부 표면으로의 적용 시간은, 일반적으로는 약 0.5~24 시간, 바람직하게는 약 2~12 시간, 더욱 바람직하게는 약 4~8 시간이다. 접착 제제의 경우, 피부 표면으로의 적용 시간은, 일반적으로 약 0.5~24 시간, 바람직하게는 약 2~12 시간, 더욱 바람직하게는 약 4~8 시간이다.
- <91> 본 발명의 경피 흡수 제제는 눈꺼풀의 표면을 포함하는 피부 표면에 상기 제제를 적용하여 상기 제제로부터 올로파타딘 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 체혈류보다는 눈꺼풀의 피부를 통해 전안부에 전달함으로써 알레르기성 안질환을 지속적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 또한, 본 발명의 경피 흡수 제제는 올로파타딘 또는 이의 염의 함량 및/또는 피부 투과율, 및/또는 눈꺼풀 표면을 포함한 피부 표면으로의 적용 시

간을 조절함으로써 전안부의 올로파타딘 또는 이의 염의 양을 유지하고/하거나 조절할 수 있다.

- <92> 따라서, 본 발명의 제제는 통상의 제제, 예컨대 접안제에 비해 단일 적용에 의해 장시간에 걸쳐 약리학적 효과를 발휘할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 경피 흡수 제제, 예컨대 접착 제제, 연고 제제, 젤 제제 및 크림 제제에 있어서, 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량은, 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 상기 제제를 적용한 후, 전안부에 8 시간 이상, 바람직하게는 16 시간 이상 동안 유지될 수 있다. 특히, 본 발명의 경피 흡수 제제를 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 약 8 시간 동안 적용하는 경우, 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량은, 피부로부터 상기 제제를 제거한 후, 장시간(예를 들어, 8 시간 이상) 동안 전안부에 유지될 수 있다. 또한, 본 발명의 경피 흡수 제제를 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 단시간(예를 들어, 4~8 시간) 동안 적용하는 경우에도, 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량은, 피부로부터 상기 제제를 제거한 후, 장시간(예를 들어, 8~12 시간 이상) 동안 전안부에 유지될 수 있다.
- <93> 본 발명의 접착 제제를 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 약 8 시간 동안 적용하는 경우, 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량은, 피부로부터 상기 제제를 제거한 후, 장시간(예를 들어, 8 시간 이상) 동안 전안부에 유지될 수 있다.
- <94> 본 발명의 경피 흡수 제제의 투여량 및 투여 기간은 목표 질환, 증상, 투여 대상, 투여 경로 등에 따라 따르다. 예를 들어, 약 0.1~40 중량%의 비율로 올로파타딘 또는 이의 염을 함유하는 접착 제제는 0.5~24 시간 동안 하루 1~5회, 바람직하게는 2~12 시간 동안 하루 1~3회, 더욱 바람직하게는 4~8 시간 동안 하루 1회 첨부한다.
- <95> 본 발명의 경피 흡수 제제 중 올로파타딘 또는 이의 염의 투여량은, 성인의 경우, 일반적으로는 0.05 mg/일 내지 5 g/일, 바람직하게는 0.1 mg/일 내지 1 g/일, 더욱 바람직하게는 1 mg/일 내지 0.2 g/일이다.
- <96> 본 발명의 경피 흡수 제제의 투여 기간은 1 일 내지 약 3 개월이 바람직하며, 상기 기간 동안 반복 투여하는 것이 바람직하다.
- <97> 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더욱 자세하게 설명되게 되며, 상기 실시예는 본 발명을 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

실시예

- <98> (시험 실시예 1: 기니 피그 모델을 이용한 결막의 히스타민 유발 결막부종의 약리학적 시험)
- <99> 1. 시험 제제의 제조
- <100> (실시예 1: 올로파타딘 함유 접착 제제)
- <101> 올로파타딘 염산염 0.3 g
- <102> 이소프로필 미리스테이트 1.2 g
- <103> 아크릴계 감압 접착제(PE-300) 1.485 g(고형분 함량)
- <104> 가교제(CK401) 0.0015 g(고형분 함량)
- <105> 아세트산에틸 적정량
- <106> 총량 3 g
- <107> AllelockTM Tablets 5(1개의 정제당 올로파타딘 염산염 5 mg 함유; 교와 학코 가부시키가이샤(KYOWA HAKKO Co., Ltd.))의 1500개의 정제(약 203 g)를 분쇄기(오스터(Oster), mini Blender)에 분쇄시켰다. 분쇄된 분말을 에탄올(500 mL)에 혼탁시키고, 실온에서 약 1 시간 동안 교반시켰다. 임의의 불용성 물질을 여과에 의해 수집하고, 수집된 불용성 물질을 동일한 공정으로 2회 처리하였다. 여과액(약 1500 mL)을 농축시켜 백색 고체(10.85 g)를 산출하였다. 수득한 백색 고체를 2-프로판올(100 mL)에 혼탁시키고 여과 처리하였다. 여과 후, 고체를 정제수(약 1500 mL)(pH 5~6)에 혼탁시키고, 임의의 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 DIAION HP-20(500 mL)에 흡착시켰고, 정제수(약 1200 mL)로 세척하며, 탈염 처리하였다. 흡착물(adsorbate)을 에탄올(1500 mL)에 의해 용리시키고, 단일 스폶를 나타내는 분획(약 300 mL)을 농축하여 백색 고체를 산출하였다. 수득한 고체를 2-프로판올:정제수(3:1) 용액(100 mL)을 사용하여 재결정화 처리하였다. 재결정화 후, 수득한 결정을 2-프로판올:정제수(3:1) 용액(50 mL)에 용해시켰다. 4 N 염산/디옥산 용액(3.04 mL)을 결정 용해된 용액에

첨가하였다. 상기 용액을 농축하고, 생성된 잔류물을 아세톤:정제수(2:1) 용액(약 100 mL)을 사용하여 재결정화 처리하였다. 수득한 결정을 실온에서 공기 건조시키고, 감압 하의 실온에서 10 시간 동안 건조시켜 올로파타딘 염산염(2.6 g)을 산출하였다. 수득한 올로파타딘 염산염의 화학 구조, 물리적 특성 및 순도는 핵자기 공명 스펙트럼(¹H-NMR), 융점 측정, 함수율 측정 및 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 확인하였다.

<108> 수득한 올로파타딘 염산염을 아세트산에틸 약 2 mL와 혼합하였다. 혼합물을 1회용 컵에서 약 30 초 동안 초음파 처리하여 올로파타딘 염산염을 용해시키거나 분산시키고, 이소프로필 미리스테이트와 충분히 혼합시켰다. 이어서, 아크릴계 감압 접착제 3.7125 g(PE-300; 아크릴레이트 공중합체; 고체 함량 40 중량%(아세트산에틸/톨루엔 혼합 용매): 1.485 g; 니폰 카바이드 고교 가부시키가이샤(Nippon Carbide Industries Co., Ltd.) 및 가교제 0.015 g(CK401; 금속 퀼레이트; 고체 함량 약 10 중량%(톨루엔 용매): 0.0015 g; 니폰 카바이드 고교 가부시키가이샤)을 상기 혼합물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 충분히 혼합하고 탈기시켰다. 혼합물을 미터링 나이프(metering knife) 또는 베이커 어플리케이터(baker applicator)를 이용하여 박리 라이너 상에 바르고, 유기 용매가 완전히 증발할 때까지 정치시켰다. 이어서, 지지체를 박리 라이너 상에 놓고, 롤러를 이용하여 압착시키며, 항온조에서 8~12 시간 동안 약 40°C에서 가교 처리하여 올로파타딘 염산염을 포함하는 접착 제제를 산출하였다.

<109> (실시예 2: 연고 제제)

<110> 올로파타딘 염산염 0.3 g

<111> 이소프로필 미리스테이트 1.2 g

<112> 백색 페트롤라툼 1.5 g

<113> 총량 3 g

<114> (실시예 3: 겔 제제)

<115> 올로파타딘 염산염 0.3 g

<116> 이소프로필 미리스테이트 1.2 g

<117> 2% 카르복시비닐 중합체 겔 1.5 g

<118> 총량 3 g

<119> (실시예 4: 크림 제제)

<120> 올로파타딘 염산염 1.0 g

<121> 스테아르산 0.2 g

<122> 세틸 알콜 0.3 g

<123> 백색 페트롤라툼 1.0 g

<124> 이소프로필 미리스테이트 4.0 g

<125> 프로필렌 글리콜 0.5 g

<126> 폴리소르베이트 80 0.5 g

<127> 메틸파라벤 0.02 g

<128> 프로필파라벤 0.002 g

<129> 아스코르브산 0.1 g

<130> 칼륨 수화물 적정량

<131> 정제수 적정량

<132> 총량 10 g

<133> (비교예 1: 올로파타딘 함유 접안제)

<134> 시판용 0.1% 올로파타딘 염산염 함유 점안제(PatanolTM 점안제; 알콘(Alcon))를 비교예 1에서 사용하였다.

<135> 2. 시험 방법

<136> 2-1. 동물

<137> 4 개월된 수컷 Slc:Hartley 기니 피그를 재팬 에스엘씨(Japan SLC)로부터 구입하였다. 각각의 기니 피그를 온도 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$ 및 습도 $55\pm 10\%$ 의 조건 하의 통상의 지역 내 사육실에서 보육하였다.

<138> 2-2. 시험 군

<139> 표 1은 시험 군의 구성을 나타낸다.

표 1

군	동물 수(n)
염수 함유 점안제 투여 군(대조군)	7
비교예 1의 점안제 투여 군	7
실시예 1의 접착 제제 적용 군(처치군 A)	8
실시예 1의 접착 제제 적용 군(처치군 B)	7

<141> 2-3. 히스타민 용액의 제조

<142> 2% 히스타민 용액을 제조하기 위해, 히스타민 이염산염(와코 줌야꾸 고교 가부시키가이샤(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.))을 생리식염수에 용해시키고, 임의의 불순물을 공극 크기가 $0.22 \mu\text{m}$ 인 필터(MILLEXTM-GV)를 통해 제거하였다.

<143> 2-4. 염료(Evans blue) 용액의 제조

<144> 2% 염료 용액을 제조하기 위해, Evans blue(머크(Merck))를 생리식염수에 용해시키고, 임의의 불순물을 공극 크기가 $0.22 \mu\text{m}$ 인 필터(MILLEXTM-GV)를 통해 제거하였다.

<145> 2-5. 히스타민에 의한 결막의 결막부종의 유발

<146> 시험 기니 피그를 마취시키기 위해, 50 mg/mL의 케타민 함유 주사 용액(동물용 KetalarTM 50; 산쿄(SANKYO)) 및 20 mg/mL의 크실라진 주사 용액(SelactarTM 2% 주사 용액; 바이엘(Bayer))의 당량 혼합물 0.5 mL/kg을 25G 니들을 갖는 1 mL 시린지를 사용하여 기니 피그의 다리 대퇴부 근육에 근육 내 투여하였다. 근육 내 투여 3~4 분 후, 2% Evans blue 용액 1.0 mL/kg(20 mg/kg)을 30G 니들을 갖는 1 mL 시린지를 사용하여 마취된 기니 피그의 귀에 정맥 내 주사하였다. 근육 내 투여 5 분 후에, 히스타민 수용액(0.2%) 50 μL 을 30G 니들을 갖는 100 μL 시린지를 사용하여 왼쪽 눈의 하부 눈꺼풀을 덮는 결막에 주사한 후, 오른쪽 눈의 하부 눈꺼풀을 덮는 결막에 주사하여, 시험 기니 피그에 결막염을 유발시켰다. 결막염 유발 30 분 후에, 기니 피그를 죽였다. 기니 피그의 두부를 전기 클리퍼(clipper)에 의해 쉐이빙하고, 눈꺼풀의 결막과 관련한 증강된 혈관 투과율로 인해 청색으로 착색된 눈꺼풀 및 결막 부위를 적출하였다.

<147> 2-6. 시험 제제의 투여

<148> 시험 제제의 투여는 하기와 같이 설명된다.

<149> 생리식염수:

<150> 결막염 유발 0.5 시간 전에, 생리식염수를 함유하는 점안제 10 μL 를 마이크로피펫을 이용하여 기니 피그의 한쪽 눈에 투여하였다.

<151> 비교예 1의 점안제:

<152> 결막염 유발 8 시간 전에, 비교예 1의 점안제 10 μL 를 마이크로피펫을 이용하여 기니 피그의 한쪽 눈에 투여하였다.

<153> 실시예 1의 접착 제제:

- <154> (처치군 A) 결막염 유발 8 시간 전에, 실시예 1의 접착 제제 0.5 cm²(0.5 cm x 1 cm)를 기니 피그의 왼쪽 하부 눈꺼풀의 피부(쉐이빙됨)에 적용하였다.
- <155> (처치군 B) 결막염 유발 16 시간 전에, 실시예 1의 접착 제제 0.5 cm²(0.5 cm x 1 cm)를 기니 피그의 왼쪽 하부 눈꺼풀의 피부(쉐이빙됨)에 적용하고, 결막염 유발 8 시간 전에, 적용된 실시예 1의 접착 제제를 제거하였다.
- <156> 2-7. 결막의 결막부종을 앓는 조직의 적출 및 상기 적출된 조직으로부터의 추출 염료의 정량 측정
- <157> 결막의 결막부종을 앓는 조직의 적출 후에, 상기 조직을 1 N 수산화칼륨 용액 0.8 mL에 침지시키고, 37°C에서 밤새 항온 처리하여(CO₂ 항온 처리기 MC0-345; 산요(SANYO)) 상기 조직을 세포 용해시켰다. 0.6 N 인산 및 아세톤의 5:13(v:v) 혼합물 7.2 mL를 상기 세포 용해액에 혼합시켜 수득한 세포 용해액을 중화시키고 염료 추출하였다. 수득한 혼합물을 원심분리 처리(15분 동안 3,000 rpm)하였다. 분광 광도계(U-3010; 히타치(Hitachi))를 이용하여 상층액의 620 nm 흡광도를 측정하였다. 한편, 표준 Evans blue 용액의 흡광도를 측정하고, 각각의 샘플 조직으로부터의 추출 염료의 양을 상기 흡광도로부터 산출하였다.
- <158> 2-8. 평가 방법
- <159> 결막의 결막부종에 미치는 억제 효과는 각 군에서 추출된 염료의 양으로부터 계산한 억제율 및 하기 식에 의해 평가하였다.
- <160> 억제율(%) = {1 - (X/N)} x 100
- <161> X: 시험 군 중의 추출 염료의 평균량
- <162> N: 생리식염수(비교예) 투여 군 중의 추출 염료의 평균량
- <163> 3. 결과
- <164> 표 2는 결막의 히스타민 유발 결막부종을 앓는 기니 피그 모델의 약리학적 영향의 평가 결과를 나타낸다.

표 2

군	억제율(%)	
	처리 눈 (한쪽 눈)	미처리 눈 (반대쪽 눈)
비교예 1의 접안제 투여 군	39.0 ± 8.8	31.7 ± 9.3
실시예 1의 접착 제제 적용 군(처치군 A)	64.1 ± 2.7	35.7 ± 4.8
실시예 1의 접착 제제 적용 군(처치군 B)	43.1 ± 6.0	9.3 ± 7.8

각각의 값은 평균값 ± 표준 오차를 나타냄.

- <166> 표 2에서 나타낸 바와 같이, 실시예 1의 접착 제제가 적용된 2개의 군(처치군 A 및 B)는 비교예 1의 접안제가 투여된 군에 비해 결막의 히스타민 유발 결막부종에 대해 보다 높은 억제 효과를 나타내었다. 구체적으로는, 실시예 1의 접착 제제가 적용된 군(처치군 B)은 피부로부터 상기 제제를 제거한 지 8 시간 후에도 약리학적 효과를 나타내었다.
- <167> 또한, 실시예 1의 접착 제제가 적용된 눈은 제제가 적용되지 않은 다른 쪽 눈에 비해 결막의 히스타민 유발 결막부종에 대해 보다 높은 억제 효과를 나타내었다.
- <168> 상기 결과는 올로파타딘 염산염이 채혈류보다는 눈꺼풀 피부를 통해 전안부에 전달된다는 것을 나타낸다.
- <169> 따라서, 본 발명의 경피 흡수 제제는 장기간 지속적인 약리학적 효과(항알레르기성 효과)를 발휘할 수 있다. 또한, 본 발명의 제제는 치료하고자 하는 눈의 눈꺼풀 표면을 포함하는 피부 표면에 적용함으로써 약리학적 효과를 국소적으로 발휘할 수 있다.
- <170> (시험 실시예 2: 눈 조직으로의 약물 전달의 평가)
- <171> 본 발명의 경피 흡수 제제는 눈의 상부 및/또는 하부 눈꺼풀 피부 상에 적용된다.

<172> 눈 조직(눈물 및 결막) 중의 올로파타딘 염산염의 양은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 측정하였다.

산업상 이용 가능성

<173> 본 발명의 제제는 체혈류보다는 눈꺼풀 피부를 통해 올로파타딘 또는 이의 염의 치료적 유효량을 전안부에 지속적으로 전달시켜 장기간에 걸쳐 상기 부위에 약리학적 효과는 발휘할 수 있으며, 부작용의 위험성을 감소시킬 수 있고, 따라서 알레르기성 안질환의 예방 또는 치료를 위한 제제로서 사용될 수 있다.

<174> 본 발명은 미국에서 출원된 특허 출원 제60/697,368호를 기초로 하며, 이의 내용 전체를 본 발명에서 참조 인용하고 있다.