



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2008-0011310  
 (43) 공개일자 2008년02월01일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.<br/> <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/165</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/542</i> (2006.01) <i>A61K 31/57</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7027974<br/>             (22) 출원일자 2007년11월30일<br/>             심사청구일자 없음<br/>             번역문제출일자 2007년11월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2006/017606<br/>             국제출원일자 2006년05월08일<br/>             (87) 국제공개번호 WO 2006/121963<br/>             국제공개일자 2006년11월16일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>             60/679,332 2005년05월10일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>알콘, 인코퍼레이티드</b><br/>             스위스연방 취렌베르그 시에이취 6331 보쉬 69</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>오웬 제오프레이 로버트</b><br/>             미국 텍사스 76092-2871 사우스레이크 메이페어<br/>             플레이스 1401<br/> <b>브룩스 아미 씨.</b><br/>             미국 텍사스 76028 블레슨 씨알 523 9208<br/> <b>그래프 구스타브</b><br/>             미국 텍사스 76031 슬레번 컨츄리 로드 809 6500</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>이은선, 최규팔</b></p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 18 항

**(54) 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제 및 글리콜을유효성분으로 함유하는 현탁제, 안질환 치료용 의약의제조를 위한 그의 용도**

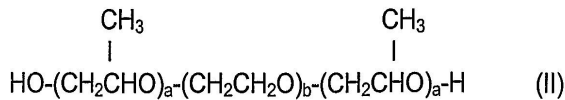
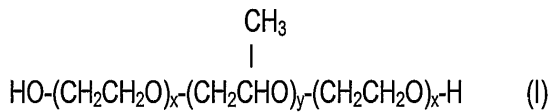
**(57) 요약**

난용성 안과 약제의 국소적 수용성 현탁액 조성물이 기재된다. 상기 조성물은 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제 및 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜 장성-조절제의 배합물을 포함한다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

- a) 25℃에서 수 용해도가 0.001 - 0.05 %(w/v)인 안과 약제;
- b) 0.001 - 0.15 %(w/v) 양의 폴록사머 또는 메록사폴 비이온성 계면활성제;
- c) 적어도 1.0 %(w/v)이지만 4.0 %(w/v) 미만의 양의 프로필렌 글리콜; 글리세롤; 디프로필렌 글리콜; 디에틸렌 글리콜; 트리에틸렌 글리콜; 1,3-부틸렌 글리콜; 2,3-부틸렌 글리콜; 3-메틸-1,3-부틸렌 글리콜; 디글리세롤; 에리스리톨; 펜타에리스리톨; 및 네오펜틸 글리콜로 구성된 그룹으로부터 선택되는 글리콜 장성-조절제; 및
- d) 물을 포함하는 국소적으로 투여가능한 수용성 안과 현탁액 조성물로서, 삼투압이 150 - 500 mOsm/Kg이며, 폴록사머 비이온성 계면활성제는 하기 화학식 (I)을 갖고, 메록사폴 비이온성 계면활성제는 하기 화학식 (II)를 갖는 조성물:



상기 식에서,

x는 2 - 125이고 y는 5 - 235이나, 단 2x는 2x + y의 10 - 80 %이고, 폴록사머 비이온성 계면활성제의 수 평균 분자량은 1,100 - 14,600이며;

a는 4 - 60이고 b는 4 - 120이나, 단 b는 2a + b의 10 - 80 %이고, 메록사폴 비이온성 계면활성제의 수 평균 분자량은 1,900 - 7,000이다.

**청구항 2**

제 1항에 있어서, 안과 약제가 비스테로이드성 항-염증 화합물; 탄산 탈수 효소 억제제; 항진균제; 포스포디에스테라아제 IV 억제제; 수용체 티로신 키나아제 억제제; 및 스테로이드로 구성된 그룹으로부터 선택되는 조성물.

**청구항 3**

제 2항에 있어서, 안과 약제가 네파페낙; 브린졸라마이드; 나타마이신; 로플루밀라스트; 플루오로메톨론; 하이드로코르티손; 텍사메타손; 프레드니솔론; 로테프레드놀; 및 메드리손으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 조성물.

**청구항 4**

제 1항에 있어서, 안과 약제가 네파페낙인 조성물.

**청구항 5**

제 1항에 있어서, 폴록사머 또는 메록사폴 비이온성 계면활성제가 화학식 (I)의 폴록사머 비이온성 계면활성제인 조성물.

**청구항 6**

제 1항에 있어서, 폴록사머 또는 메록사폴 비이온성 계면활성제가 화학식 (II)의 메록사폴 비이온성 계면활성제인 조성물.

**청구항 7**

제 1항에 있어서, 폴록사머 또는 메록사폴 비이온성 계면활성제가 0.005 - 0.12 %(w/v)의 양으로 존재하는 조성물.

**청구항 8**

제 7항에 있어서, 폴록사머 또는 메록사폴 비이온성 계면활성제가 0.1 %(w/v)의 양으로 존재하는 조성물.

**청구항 9**

제 1항에 있어서, 글리콜 장성-조절제가 프로필렌 글리콜; 글리세롤; 및 이의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 조성물.

**청구항 10**

제 1항에 있어서, 글리콜 장성-조절제가 2.0 - 3.5 %(w/v)의 양으로 존재하는 조성물.

**청구항 11**

제 10항에 있어서, 글리콜 장성-조절제가 3.0 %(w/v)의 양으로 존재하는 조성물.

**청구항 12**

제 1항에 있어서, 금속 염화물 염 및 비-이온성 장성 조절제로 구성된 그룹으로부터 선택되는 장성-조절제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 13**

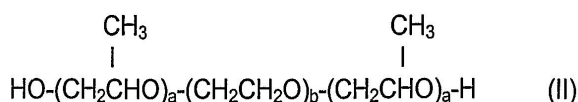
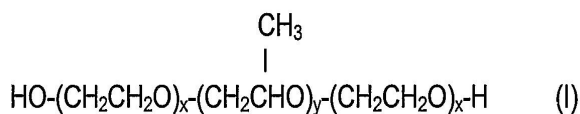
제 1항에 있어서, 완충제; pH-조절제; 킬레이트제; 및 보존제로 구성된 그룹으로부터 선택되는 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 14**

제 1항에 있어서, 중합 현탁화제를 포함하지 않는 조성물.

**청구항 15**

- a) 네파페낙 0.01 - 0.3 %(w/v);
- b) 폴록사머 또는 메록사폴 비이온성 계면활성제 0.001 - 0.15 %(w/v);
- c) 프로필렌 글리콜; 글리세롤; 및 이의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 글리콜 장성-조절제 2.0 - 3.5 %(w/v);
- d) 에데트산 이나트륨 0.001 - 0.1 %(w/v);
- e) 안과적으로 허용되는 보존제 0.001 - 0.01 %(w/v); 및
- f) 물을 포함하는 국소적으로 투여가능한 수용성 안과 현탁액 조성물로서, pH가 7.5 - 8.0이고 삼투압이 250 - 500 mOsm/Kg이며, 폴록사머 비이온성 계면활성제는 하기 화학식 (I)을 갖고, 메록사폴 비이온성 계면활성제는 하기 화학식 (II)를 갖는 조성물:



상기 식에서,

x는 2 - 125이고 y는 5 - 235이나, 단 2x는 2x + y의 10 - 80 %이고, 폴록사머 비이온성 계면활성제의 수 평균 분자량은 1,100 - 14,600이며;

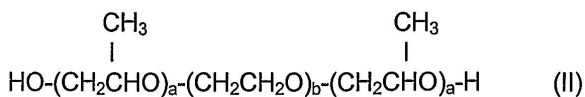
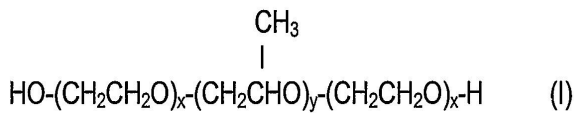
a는 4 - 60이고 b는 4 - 120이나, 단 b는 2a + b의 10 - 80 %이고, 메록사폴 비이온성 계면활성제의 수 평균 분자량은 1,900 - 7,000이다.

**청구항 16**

제 15항에 있어서, 아황산 나트륨; 아황산 칼륨; 아황산 마그네슘; 아황산 칼슘; 중아황산 나트륨; 중아황산 칼륨; 중아황산 마그네슘; 중아황산 칼슘; 메타중아황산 나트륨; 메타중아황산 칼륨; 및 메타중아황산 칼슘으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 아황산염을 추가로 포함하는 조성물.

**청구항 17**

- a) 약제학적 유효량의 네파페낙;
- b) 0.001 - 0.15 %(w/v) 양의 폴록사머 또는 메록사폴 비이온성 계면활성제;
- c) 적어도 1.0 %(w/v)이지만 4.0 %(w/v) 미만의 양의 글리콜 장성-조절제; 및
- d) 물을 포함하며 삼투압이 150 - 500 mOsm/Kg이며, 폴록사머 비이온성 계면활성제는 하기 화학식 (I)을 갖고, 메록사폴 비이온성 계면활성제는 하기 화학식 (II)를 가지며, 글리콜 장성-조절제는 프로필렌 글리콜; 글리세롤; 디프로필렌 글리콜; 디에틸렌 글리콜; 트리에틸렌 글리콜; 1,3-부틸렌 글리콜; 2,3-부틸렌 글리콜; 3-메틸-1,3-부틸렌 글리콜; 디글리세롤; 에리스리톨; 펜타에리스리톨; 및 네오펜틸 글리콜로 구성된 그룹으로부터 선택되는 수용성 현탁액 조성물을 안질환이 있는 눈에 국소적으로 투여하는 것을 포함하는 안질환의 치료 방법으로서, 안질환은 안구 표면 통증; 포도막염; 공막염; 외각막염; 각막염; 외과적으로-유도된 염증; 내안염; 홍채염; 위축성 황반변성; 색소성 망막염; 치료에 기인한 망막증; 망막 열공 및 원공; 낭포황반부종; 당뇨병반부종; 당뇨병성 망막증; 겸상세포 망막증; 망막 정맥 및 동맥 폐쇄; 시신경증; 삼출성 황반변성; 신생혈관성 녹내장; 각막신생혈관; 모양체염; 겸상세포 망막증 및 익상편으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 방법;



상기 식에서,

x는 2 - 125이고 y는 5 - 235이나, 단 2x는 2x + y의 10 - 80 %이고, 폴록사머 비이온성 계면활성제의 수 평균 분자량은 1,100 - 14,600이고;

a는 4 - 60이고 b는 4 - 120이나, 단 b는 2a + b의 10 - 80 %이고, 메록사폴 비이온성 계면활성제의 수 평균 분자량은 1,900 - 7,000이다.

**청구항 18**

제 17항에 있어서, 조성물이

- a) 네파페낙 0.01 - 0.3 %(w/v);
- b) 폴록사머 또는 메록사폴 비이온성 계면활성제 0.001 - 0.15 %(w/v);
- c) 프로필렌 글리콜; 글리세롤; 및 이의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 글리콜 장성-조절제 2.0 - 3.5 %(w/v);

- d) 에테트산 이나트륨 0.001 - 0.1 %(w/v);
- e) 안과적으로 허용되는 보존제 0.001 - 0.01 %(w/v); 및
- f) 물을 포함하고, pH는 7.5 - 8.0인 방법.

## 명세서

### 배경기술

- <1> 본 발명은 안질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 국소적으로 투여가능한 네파페낙 및 다른 안과 약제의 현탁제에 관한 것이다.
- <2> 네파페낙은 2-아미노-3-벤조일페닐아세트아미드로도 공지되어 있다. 안과 염증 및 통증을 치료하는 네파페낙 및 3-벤조일페닐아세트산의 다른 아미드 및 에스테르 유도체의 국소적 사용은 미국 특허 제 5,475,034호에 개시되어 있다. 상기 '034 특허에 따르면, 3-벤조일페닐아세트산 유도체를 함유한 조성물은 국소적으로 투여가능한 다양한 안과 조성물, 예를 들어, 용액, 현탁액, 젤 또는 연고로 제형화될 수 있다. 조성물은 보존제, 이를 테면 염화 벤즈알코늄 및 비후제, 이를 테면 카보머, 하이드록시에틸셀룰로오스 또는 폴리비닐 알코올을 임의로 함유한다. 그러나 상기 '034 특허는 네파페낙의 임의의 제형 또는 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제 및 프로필렌 글리콜의 배합물을 포함하는 다른 안과 약제를 개시하지는 않았다.
- <3> 몇 시간 동안 국소적으로 투여가능한 약제의 각막 배출을 증가시키기 위한 시도가 있었다. 프로필렌 글리콜을 포함하는 많은 글리콜은 "침투 증진제"로 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제 6,765,001호를 참조할 수 있다. 이 특허는 피부에 국소적 적용을 위한 코르티코스테로이드의 제형을 개시한다. 참조 제형은 피부 침투 증진제로서 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- <4> 또한 국소적으로 투여가능한 안과 약제를 위한 각막 침투 증진제도 고려되었다. 예를 들어, 각막 침투 증진제로서 도데실 말토사이드의 이용을 개시한 미국 특허 번호 제 5,369,095호를 참조할 수 있다. 또한, 도데실 말토사이드 외에 점막 조직을 위하여 다른 침투 증진제를 개시한 미국 특허 번호 제 6,630,135호 및 제6,835,392호를 참조할 수 있다. 이들 침투 증진제는 국소적으로 투여가능한 약제의 각막 침투를 증진시킨다.
- <5> 폴록사머, 메록사폴 및 폴록사민 계면활성제가 공지되어 있다. 그들은 항-염증 조성물을 포함하는 콘택트 렌즈 보호 용액 및 치료용 안과 조성물에 이용된다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제 6,037,328호; 제 6,544,953호; 제 6,486,215호; 및 제 5,631,005호를 참조할 수 있다.
- <6> 폴록사머 및 메록사폴 계면활성제(Pluronic<sup>®</sup> 및 Pluronic<sup>®</sup> R 계면활성제로서 상업적으로 이용가능한 이들을 포함) 및 프로필렌 글리콜은 개별적으로 국소적으로 투여가능한 안과 조성물에 유용한 것으로 공지되어 있으며, 그들은 네파페낙과 조합하여 이용되지 않았고 난용성 안과 약제의 각막 투과에서 그들의 조합의 효과는 개시되어 있지 않다.
- <7> 발명의 요약
- <8> 본 발명의 조성물은 수중 난용성인 네파페낙 또는 다른 안과 약제의 수용성 현탁액 조성물이다. 본 발명의 조성물은 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제 및 글리콜 장성-조절제의 배합물을 포함한다. 통상적인 현탁액 조성물과는 달리, 본 발명의 조성물은 가용성 중합체의 현탁화제 또는 카보폴과 같은 점성 증진제를 포함하지 않는다.
- <9> 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제 및 프로필렌 글리콜의 배합물을 포함하는 난용성 안과 약제의 현탁액 조성물은 이러한 부형제의 조합을 포함하고 있지 않은 유사 조성물보다 유의하게 더 나은 각막 투과성을 나타낸다.

### 발명의 상세한 설명

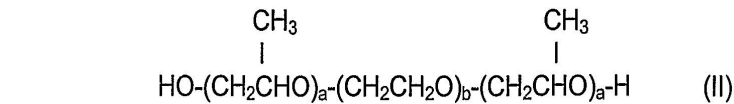
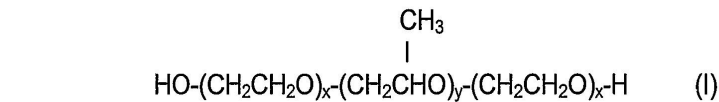
- <10> 달리 지적이 없다면, 모든 성분 농도는 중량/부피 %(w/v %)의 단위로 나타내었다.
- <11> 본원에서 이용된 "수중 난용성" 또는 "난용성 안과 약제"는 25°C에서 0.001 - 0.05 %의 범위로 수중 용해도 한계를 갖는 약제를 의미한다.
- <12> 본 발명의 수용성 조성물은 네파페낙 또는 다른 난용성 안과 약제의 약제학적 유효량을 포함한다. 네파페낙은 공지된 스테로이드성 항-염증 화합물이다. 이것은 공지의 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 참조로서 포

함되는 미국 특허 번호 제 5,475,034호 및 제 4,313,949호의 전체의 내용을 참조할 수 있다. 본 발명의 네과페낙 조성물은 일반적으로 네과페낙 0.01 - 0.3 %(w/v), 바람직하게는 네과페낙 0.03 - 0.1 %(w/v)를 포함한다.

<13> 특히, 본 발명의 조성물은 증진된 각막 투과성을 가짐으로써 네과페낙은 안구 표면의 안질환뿐만 아니라 눈의 후방의 안질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 국소적으로 투여가능한 네과페낙 조성물은 안구 표면 통증, 포도막염, 공막염, 외각막염, 각막염, 외과적으로-유도된 염증, 내안염, 홍채염, 위축성 황반변성, 색소성 망막염, 치료에 기인한 망막증, 망막 열공 및 원공, 낭포황반부종, 당뇨황반부종, 당뇨병성 망막증, 겸상세포 망막증, 망막 정맥 및 동맥 폐쇄, 시신경증, 삼출성 황반변성, 신생혈관성 녹내장, 각막신생혈관, 모양체염, 겸상세포 망막증 및 익상편을 치료하는데 이용될 수 있다.

<14> 조성물은 네과페낙 외에 난용성 약제 화합물 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 난용성 탄산 탈수 효소 억제제, 이를 테면, 브린졸라마이드; 항진균제, 이를 테면, 나타마이신; 포스포디에스테라아제 IV 억제제(PDE-IV 또는 PDE-4) 억제제, 이를 테면, 로플루말라스트; 수용체 티로신 키나아제 억제제; 스테로이드, 이를 테면, 플루오로메톨론, 하이드로코르티손, 텍사메타손, 프레드니솔론, 로테프레드놀 또는 메드리손; 또는 수중 난용성인 비스테로이드성 항-염증 성분을 포함할 수 있다. 상술한 모두는 공지된 화합물이며 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<15> 또한, 본 발명의 조성물은 적어도 하나의 난용성 안과 약제 외에, 화학식 I의 폴록사머 비이온성 계면활성제 또는 화학식 II의 메록사폴 비이온성 계면활성제를 포함한다:



<17>

<18> 상기 식에서,

<19> x는 2 - 125이고 y는 5 - 235이나, 단 2x는 2x + y의 10 - 80 %이고, 폴록사머 비이온성 계면활성제의 수 평균 분자량은 1,100 - 14,600이며;

<20> a는 4 - 60이고 b는 4 - 120이나, 단 b는 2a + b의 10 - 80 %이고, 메록사폴 비이온성 계면활성제의 수 평균 분자량은 1,900 - 7,000이다.

<21> 상기 화학식 I 및 II의 폴록사머 및 메록사폴 비이온성 계면활성제는 폴리(옥시에틸렌) 및 폴리(옥시프로필렌) 블록 공중합체이다. 그들은 공지되어 있고 BASF Corporation, Performance Products, Florham Park, New Jersey로부터 상업적으로 입수가 가능한 Pluronic<sup>®</sup> 및 Pluronic<sup>®</sup> R 계면활성제로 이용가능하다. 폴록사머 및 메록사폴은 CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary에 수록된 이러한 계면활성제에 대한 명칭이다.

<22> 가장 바람직한 폴록사머 계면활성제는 x는 약 23이고, y는 약 67이며, 폴록사머 계면활성제의 수 평균 분자량이 약 5,900인 폴록사머 계면활성제이다. 이 폴록사머 계면활성제는 Pluronic<sup>®</sup> P104로 상업적으로 이용가능하다.

<23> 본 발명의 조성물은 총 0.001 - 0.15 %의 화학식 I의 폴록사머 계면활성제 또는 화학식 II의 메록사폴 계면활성제를 포함한다. 폴록사머 계면활성제의 혼합물, 메록사폴 계면활성제의 혼합물 및 폴록사머 및 메록사폴 계면활성제 둘의 혼합물이 본 발명의 영역 이내에 포함된다. 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제의 더 높은 총 농도는 안과 약제의 유효성을 감소시킬 수 있다. 바람직하게, 본 발명의 조성물은 총 0.005 - 0.12 %의 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제를 포함한다. 가장 바람직하게, 본 발명의 조성물은 총 0.1 %의 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제를 포함한다.

<24> 본 발명의 조성물은 안과 약제 및 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제 이외에도 적어도 1.0 %(w/v)이지만 4.0 %(w/v) 미만의 총 양으로 글리콜 장성-조절제를 포함한다. 글리콜 장성-조절제는 프로필렌 글리콜; 글리세롤; 디프로필렌 글리콜; 디에틸렌 글리콜; 트리에틸렌 글리콜; 1,3-부틸렌 글리콜; 2,3-부틸렌 글리콜; 3-메틸-1,3-부틸렌 글리콜; 디글리세롤; 에리스리톨; 펜타에리스리톨; 및 네오펜틸 글리콜로 구성된 그룹으로부터

선택된다. 글리콜 장성-조절제의 혼합물이 본 발명의 영역 이내에 포함된다. 과도한 글리콜 장성-조절제는 조성물에서 그들의 삼투압이 너무 높아서 투여시 불편함을 초래한다. 본 발명의 조성물은 150 - 500 mOsm/Kg의 삼투압을 갖는다. 바람직하게, 글리콜 장성-조절제의 총 양은 2.0 - 3.5 %이다. 가장 바람직하게, 본 발명의 조성물에서 글리콜 장성-조절제의 총 양은 3.0 %이다. 이 형태의 장성-조절제는 공지되어 있고 상업적으로 널리 이용된다. 바람직한 글리콜 장성-조절제는 프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 이의 혼합물이다.

- <25> 본 발명의 조성물은 추가의 장성-조절제로서 금속 염화 염(이를 테면 염화 나트륨) 또는 비-이온성 장성 조절제(이를 테면 만니톨)을 임의로 포함한다.
- <26> 본 발명의 수용성 조성물은 완충제, pH-조절제, 킬레이트제 및 보존제로 구성된 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 임의로 포함한다. 완충제는 인산염 완충액, 이를 테면, 인산이나트륨 및 인산일나트륨; 붕산염 완충액, 이를 테면, 붕산 및 붕산나트륨; 및 구연산염 완충액을 포함한다. 완충제는 조성물에 대한 표적 pH를 기본으로 하여, 통상 pH 6.5 - 8.5의 범위에서 선택된다. 조성물에 대한 표적 pH는 선택된 안과 약제에 달려있다. 네파페낙의 경우, 바람직한 pH는 7.0 - 8.5이고, 바람직하게 7.5 - 8.0 및 더욱 바람직하게 7.8이다. 안과적으로 허용되는 pH 조절제는 공지되어 있고 한정하는 것은 아니지만, 염산(HCl) 및 수산화나트륨(NaOH)을 포함한다.
- <27> 적절한 킬레이트제는 에데트산 이나트륨; 에데트산 삼나트륨; 에데트산 사나트륨; 및 디에틸렌아민 펜타아세테이트를 포함한다. 에데트산 이나트륨이 가장 바람직하다. 킬레이트제는 포함된다면, 전형적으로 0.001 - 0.1 %의 양으로 존재할 것이다. 킬레이트제가 에데트산 이나트륨일 경우 0.01 %의 농도로 존재하는 것이 바람직하다.
- <28> 안과적으로 허용되는 보존제가 많이 공지되어 있고 한정하는 것은 아니지만, 할로겐화 벤잘코늄 및 폴리쿼터니움-1을 포함한다. 가장 바람직한 보존제는 염화 벤잘코늄(benzalkonium chloride; "BAC") 및 폴리쿼터니움-1이다. 보존제가 염화 벤잘코늄일 경우, 0.001 - 0.01 %의 양으로 존재하는 것이 바람직하며, 0.005 %의 양으로 존재하는 것이 가장 바람직하다.
- <29> 본 발명의 조성물은 아황산염을 임의로 포함한다. 아황산염의 예는 아황산 나트륨; 아황산 칼륨; 아황산 마그네슘; 아황산 칼슘; 중아황산 나트륨; 중아황산 칼륨; 중아황산 마그네슘; 중아황산 칼슘; 메타중아황산 나트륨; 메타중아황산 칼륨; 및 메타중아황산 칼슘을 포함한다. 아황산염이 포함된다면, 전형적으로 0.01 - 1 %의 양으로 존재할 것이다.
- <30> 본 발명의 조성물은 공지된 사이징 기술, 이를 테면 불-밀링을 이용하여 약제를 사이징하는 것을 포함하는, 수용성 약제학적 현탁액 조성물을 제조하는 통상의 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 난용성 약제, 계면활성제 및 사이징 비드를 포함하는 슬러리는 원하는 입자 사이즈의 약제를 수득하기 위하여 충분한 시간 동안 텀블 시킨다. 다음으로 사이징 비드를 슬러리로부터 분리하고 슬러리를 남아있는 수용성 성분에 첨가한다. 그러나, 바람직하게, 본 발명의 조성물은 특정한 방식으로 제조된다. 바람직한 방법에 따라, 우선 약제를 폴록사머 또는 메록사폴 계면활성제 및 프로필렌 글리콜의 혼합물에 첨가한다. 바람직하게, 혼합물을 가온(예를 들어, 50 °C로)시키고 약제를 혼합물과 교반하여 약제의 해리를 빠르게 하고 증진시킨다. 약제의 해리를 최대화한 후, 남아있는 수용성 성분(예: 물, 완충제, pH-조절제, 킬레이트제, 보존제)을 격렬히 교반하면서 용해된 약제에 첨가한다. 남아있는 수용성 성분의 혼합을 형성하기 위한 첨가의 순서는 중요하지 않다. 현탁액 조성물을 제조하는 바람직한 이 방법은 약제의 사이징을 위한 불 밀링의 필요 없이 약제의 우수한 현탁액을 생성한다. 통상, 본 발명의 현탁액 조성물을 위한 표적 입자 사이즈는 0.1 - 100 μm의 범위이며, 바람직하게는 0.5 - 50 μm의 범위이다.
- <31> 한정하는 것은 아니지만, 하기 실시예로 본 발명을 설명하고자 한다.

**실시예**

<32> **실시예 1**

<33> 하기에 나타난 제형은 본 발명의 조성물을 대표한다.

<34>

	1	1A
성분	(w/v) %	(w/v) %
네파페낙	0.1	0.1

폴록사머(Pluronic <sup>®</sup> P104)	0.1	0.1
프로필렌 글리콜	3.0	3.0
에데트산 이나트륨	0.01	0.01
염화 벤잘코늄	0.005	0.005
붕산	0.06	0.06
붕산 나트륨	0.02	0.02
이황산 나트륨	---	0.09
NaOH/HCl	q.s. pH 7.5 - 8.0	q.s. pH 7.5 - 8.0
정제수	q.s. 100	q.s. 100

<35>

**실시예 2**

<36>

하기에 나타난 제형은 본 발명의 조성물을 대표한다.

<37>

	2
<b>성분</b>	<b>%(w/v)</b>
PDE-IV 억제제	1.0
폴록사머(Pluronic <sup>®</sup> P104)	0.1
프로필렌 글리콜	3.0
에데트산 이나트륨	0.01
염화 벤잘코늄	0.005
인산이나트륨	0.1 - 0.2
NaOH/HCl	q.s. pH 7.2 - 8.0
정제수	q.s. 100

<38>

**실시예 3**

<39>

표 1에 나타난 제형을 제조하고 생체 외 각막 침투 모델에서 평가하였다. 또한 각막 침투 결과를 표 1에 나타낸다. 킬록사폴 및/또는 폴리소르베이트 80을 포함하는 슬러리에서 대략 18 시간 동안 네파페낙을 불-밀링함으로써 제형 A - C를 제조하였다. 제형 AA를 Pluronic<sup>®</sup> P-104 및 프로필렌 글리콜의 혼합물 중에 네파페낙을 용해함으로써 제조한 다음 나머지 성분을 첨가하였다. 생체 외 각막 침투 래빗 모델을 하기에 요약하여 설명한다:

<40>

래빗을 케타민(30 mg/Kg) 및 크실라진(6 mg/Kg)으로 우선 마취시키고 귀 가장자리 정맥으로 SLEEPAWAY<sup>®</sup>(펜토바르비탈 나트륨, 26 % 용액 1 ml)을 과량 주사하여 희생시켰다. 눈꺼플 및 결막낭을 따라서 무손상 눈을 적출한 다음 O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>(95:5)가 포화된 신선한 BSS PLUS<sup>®</sup> 관류 용액의 약 70 ml에 즉시 저장하였다. 1 시간 이내에, 적출한 래빗 눈을 Schoenwald, et al., "Corneal Penetration Behavior of  $\beta$ -Blocking Agents I: Physiochemical Factors," Journal of Pharmaceutical Sciences, 72(11) (November 1983)에 기재된 바와 같이 변형된 관류 챔버에 고정시켰다. 챔버에 고정된 후, BSS PLUS<sup>®</sup> 7.5 ml을 교반하고 버블링하면서 챔버의 받는 쪽에 두고 오염을 막기 위하여 즉시 뚜껑을 덮었다. 다음으로 각각의 테스트 제형 7 ml을 5분 동안 교반하고 버블링하면서 챔버의 제공하는 쪽에 두었다. 그 후에, 제공 챔버를 흡입으로 비우고 대략 15초 동안 BSS PLUS<sup>®</sup> 7 ml로 채웠다. 이 흡입 및 BSS PLUS<sup>®</sup>을 이용한 세정을 7회 반복하고 8번째에 PLUS<sup>®</sup>을 채우고 제공 챔버에 남겨두었다. 샘플을 5 시간을 통하여 매 30분 동안 받는 챔버로부터 회수하였고 테스트 약제의 수준을 HPLC를 이용하여 결정하였다. 다음으로 수용체 구획에서 약제 누적률 및 5 시간 누적을 데이터의 그래프로부터 계산하였다.

<41>

테스트 약제의 용해도를 0.25 마이크론 스크린을 통하여 테스트 제형을 여과한 후 HPLC 분석을 이용하여 결정하였다



표 1

<42>

성분	제형(w/v %)			
	A	B	C	AA
네파페낙	0.1	0.1	0.1	0.1
카보플 974P	0.5	0.5	---	---
염화나트륨	0.4	0.4	0.28	---
만니톨	2.4	2.4	---	---
틸록사폴	0.01	0.01	---	---
인산이나트륨	---	---	0.18	---
붕산	---	---	---	0.07
Pluronic <sup>®</sup> P-104	---	---	---	0.1
프로필렌 글리콜	---	---	---	3
폴리에틸렌 글리콜	---	---	5	---
폴리소르베이트 80	---	---	0.5	---
하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC 2910)	---	---	0.5	---
도데실 말토사이드	---	0.05	---	---
에데트산 이나트륨	0.01	0.01	---	0.01
염화 벤잘코늄	0.005	0.005	---	0.005
NaOH/HCl q.s. pH	7.5	7.5	7.5	7.8
삼투압(mOsm)	---	296	330	371
용해도(ppm)	26	16	49	21
누적률( $\mu\text{g}/\text{분}$ )	0.0126	0.011	0.0108	0.049
표준 편차	0.0007	0.002	0.0001	0.006
5 시간 누적( $\mu\text{g}$ )	4.2	3.8	3.5	13.5
표준 편차	0.2	0.6	0.1	1.4

<43> 제형 B는 공지된 침투 증진제 도데실 말토사이드(dodecyl maltoside; "DDM")가 첨가된 제형 A와 동일하다. 결과는 B의 침투가 A보다 다소 낮음을 보여주고, 테스트된 제형에서 DDM은 유효한 침투 증진제가 아님을 보여준다.

<44> 제형 C는 폴리에틸렌 글리콜(5%)을 포함하는 점성이 있는 제형이다. 네파페낙의 용해도는 제형 A와 비교하면 거의 두배이지만 침투 결과는 A보다 낮다.

<45> 제형 AA는 본 발명에 따른 제형이다. 이것은 폴록사머 계면활성제 및 프로필렌 글리콜의 배합물을 포함한다. 침투 결과는 A보다 우수하다.

<46> **실시예 4**

<47> 표 2에 나타난 제형을 제조하고 상기 기재한 바와 같이 생체 외 각막 침투 모델에서 평가하였다. 또한 각막 침투 결과를 표 2에 나타낸다. 모든 제형을 제형 AA와 같은 방식으로 제조하였다.

표 2

성분	제형(w/v %)									
	D	BB	CC	AA	DD	EE	FF	GG	HH	II
네파페낙	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
인산이나트륨	0.16	---	---	---	---	---	---	---	---	---
붕산	---	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07	0.07
Pluronic®P-104	---	0.005	0.05	0.1	0.2	0.5	1	1.5	2	3
프로필렌 글리콜	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
에데트산 이나트륨	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.001	0.001
염화 벤질코늄	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
NaOH/HCl q.s. pH	7.8	7.87	7.88	7.86	7.81	7.82	7.84	7.82	7.84	7.86
삼투압 (mOsm)	439	415	376	371	371	359	370	380	391	403
용해도 (ppm)	15	21	19	21	24	33	26	40	52	70
생체 외 각막 침투 결과										
누적률 (µg/분)	0.035	0.053	0.053	0.049	0.031	0.038	0.029	0.025	0.037	0.035
표준편차	0.004	0.009	0.004	0.006	0.005	0.001	0.002	0.002	0.001	0.01
5 시간 누적 (µg)	9.6	14.9	14.6	13.5	8.6	10.6	8.1	7.0	10.1	9.6
표준편차	1.0	2.1	0.9	1.4	1.5	0.2	0.3	0.6	0.2	2.8

<48>

<49>

표 2에 나타난 각각의 제형은 3 % 프로필렌 글리콜을 포함한다. 폴록사머 계면활성제(Pluronic® P-104)의 양은 0 % (제형 D) 내지 3 % (제형 II)로 다양하다. 결과는 이 범위를 통하여 네파페낙의 용해도를 15 ppm에서 70 ppm까지 증가시킴을 보여준다. 그러나, 약제 침투 데이터는 각막 약제 침투가 폴록사머 농도 0.1 %까지 폴록사머 농도의 증가에 따라 증가된 다음 각막 침투가 폴록사머 농도의 증가에 따라 감소됨을 보여준다.

<50>

실시예 5

<51>

표 3에 나타난 제형을 제조하고 상기 기재한 바와 같이 생체 외 각막 침투 모델에서 평가하였다. 또한 각막 침투 결과를 표 3에 나타낸다. 제형 E를 제형 A와 같은 방식으로 제조하였다. 제형 JJ를 제형 AA와 같은 방식으로 제조하였다.

표 3

성분	제형 (w/v %)	
	E	JJ
브린졸라마이드	1	1
카보머 974P	0.4	---
붕산	---	0.07
만니톨	3.3	---
탈록사폴	0.025	---
염화나트륨	0.25	---
Pluronic®P-104	---	0.1
프로필렌 글리콜	---	3
에데트산 이나트륨	0.01	0.01
염화 벤잘코늄	0.01	0.005
NaOH/HCl q.s. pH	7.5	7.87
삼투압 (mOsm)	300	390
용해도 (ppm)	425	529
생체 외 각막 침투 결과		
누적률 (μg/분)	0.0071	0.20
표준편차	0.0001	0.05
5 시간 누적 (μg)	2.8	50
표준편차	0.3	9

<52>

<53> 표 3에 나타난 침투 결과는 본 발명의 조성물이 약제가 네과페낙이 아닌 다른 난용성 안과 약제일 경우에 우수한 각막 침투를 가졌음을 증명한다. 이 경우, 난용성 안과 약제는 브린졸라마이드로 공지된 탄산 탈수 효소 억제제이다.

<54>

**실시예 6**

<55>

표 4에 나타난 제형을 제조하고 상기 기재한 바와 같이 생체 외 각막 침투 모델에서 평가하였다. 또한 각막 침투 결과를 표 4에 나타낸다. 제형 F를 제형 A와 같은 방식으로 제조하였다. 제형 KK를 제형 AA와 같은 방식으로 제조하였다.

표 4

성분	제형 (w/v %)	
	F	KK
텍사메타손	0.1	0.1
붕산	---	0.07
폴리소르베이트 80	0.05	---
염기이인산나트륨	0.2	---
하이드록시프로필 메틸셀룰로오스	0.5	---
Pluronic®P-104	---	0.1
프로필렌 글리콜	---	3
에테트산 이나트륨	0.01	0.01
염화 벤잘코늄	0.01	0.005
NaOH/HCl q.s. pH	5.4	7.89
삼투압(mOsm)	300	422
용해도(ppm)	85	92
생체 외 각막 침투 결과		
누적률(μg/분)	0.0015	0.019
표준편차	0.0003	0.004
5 시간 누적(μg)	0.59	5.0
표준편차	0.1	1.5

<56>

<57>

표 4에 나타난 침투 결과는 본 발명의 조성물이 약제가 네과페낙이 아닌 다른 난용성 안과 약제일 경우에 우수한 각막 침투를 가졌음을 증명한다. 이 경우, 난용성 안과 약제는 텍사메타손이다.

<58>

본 발명은 특정한 바람직한 구체예를 참조로 하여 기술하였다; 그러나 이는 본 발명의 관점 또는 본질적인 특성으로부터 벗어나지 않고 다른 특정한 형태 또는 그의 변형으로 구체화할 수 있다는 점을 이해하여야 한다. 그러므로 상술한 구체예는 모든 측면에서 제한하려는 것이 아닌 예시적인 것으로 고려되고, 본 발명의 범위는 상술한 설명보다는 첨부한 청구항으로 나타낸다.