



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2012년05월08일  
 (11) 등록번호 10-1144647  
 (24) 등록일자 2012년04월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 47/38* (2006.01) *A61K 47/34* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2006-7008092  
 (22) 출원일자(국제) 2004년11월01일  
 심사청구일자 2009년10월26일  
 (85) 번역문제출일자 2006년04월26일  
 (65) 공개번호 10-2006-0108628  
 (43) 공개일자 2006년10월18일  
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2004/016500  
 (87) 국제공개번호 WO 2005/042026  
 국제공개일자 2005년05월12일  
 (30) 우선권주장  
 JP-P-2003-00371572 2003년10월31일 일본(JP)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 JP2003160473 A\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**와카모토 세이야꾸 가부시끼가이샤**  
 일본국 토오쿄도 츄오구 니혼바시혼쵸 2쵸메 1반 6고  
 (72) 발명자  
**스즈키, 히데카즈**  
 일본 도쿄 103-8330, 츄오-구, 니혼바시-무로마치1-쵸메, 5-3, 와카모토 세이야꾸 가부시끼가이샤  
 (74) 대리인  
**백남훈, 한라특허법인**

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 정세준

**(54) 발명의 명칭 가역성 열 겹화 수성 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은 종래의 가역성 열 겹화 수성 조성물에 요변성(搖變性)을 증대시키는 물질, 바람직하게는 당알콜, 유당, 카멜로오스 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 사이클로덱스트린 중 적어도 어느 1종을 첨가하여 이루어지는 가역성 열 겹화 수성 조성물에 관한 것이다. 이 조성물은 실온 보존이 가능하고, 휴대가 편리하다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

메틸셀룰로오스와 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 유당, 카멜로오스 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염,  $\alpha$ -사이클로덱스트린,  $\beta$ -사이클로덱스트린, 및  $\gamma$ -사이클로덱스트린으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1 종인 요변성을 증대시키는 물질을 함유하는 것을 특징으로 하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

제 1 항에 있어서, 폴리에틸렌글리콜, 아미노산 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염, 및 옥시산 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종을 포함하는 것을 특징으로 하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**청구항 6**

제 5 항에 있어서, 옥시산이 구연산 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**청구항 7**

제 1 항, 제 5 항 및 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 약물을 포함하는 것을 특징으로 하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**청구항 8**

제 7 항에 있어서, 약물이 항진균제, 항생 물질, 항알레르기약, 항염증제, 녹내장 치료약, 비타민약, 면역 억제약, 당뇨병용 약, 아미노산, 각막 보호제, 각막 상피 장애 치료약, 합성 항균제, 항악성종양제 및 항바이러스제 로터 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 것을 특징으로 하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**청구항 9**

제 7 항에 있어서, 약물이 암포테리신 B, 플루코나졸, 질산미코나졸, 콜리스틴메탄술폰산나트륨, 카베니시린나트륨, 황산겐타마이신, 에리스로마이신, 아지스로마이신, 토브라마이신, 카나마이신, 아시타자노라스트, 염산레보카바스틴, 푸말산케토티펜, 크로모글릭산나트륨, 트라니라스트, 인산베타메타존, 텍사메타존, 하이드로콜티존, 디클로페낙나트륨, 프라노프로펜, 인도메타신, 브롬페낙나트륨, 메록시캄, 로낙시캄, 말레인산티모롤, 염산부나조신, 라타노프로스트, 니프티디올, 염산카테올, 이소프로필우노프로스톤, 염산도루졸아미드, 플라빈아데닌디뉴클레오티드, 인산피리독살, 시아노코바라민, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 미코페놀산, 아미노구아니딘, 에팔레스타트, 아미노에틸술폰산, 콘도로이친황산나트륨, 히아루론산나트륨, 염산시프로프록사신, 염산로메플록사신, 오프록사신, 레보프록사신, 토실산파즈프록사신, 개티프록사신, 염산목시프록사신, 마이토마이신 C, 5-플루오로우라실, 아드리아마이신, 아시클로비어, 간시클로비어, 시도포비어, 솔리브진, 및 트리플루오로티미딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 것을 특징으로 하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**청구항 10**

제 7 항에 있어서, 주사제, 경구제, 점이제, 점비제, 점안제 또는 도포제 형태인 것을 특징으로 하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**청구항 11**

제 10 항에 있어서, 점안제의 형태인 것을 특징으로 하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**청구항 12**

제 1 항에 있어서, 인공 눈물액인 것을 특징으로 하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 요변성이 큰 가역성 열 겔화 수성 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 특허 제 2729859호 공보에는 메틸셀룰로오스를 이용한 체온에서 겔화하는 가역성 열 겔화 수성 의약 조성물이 개시되어 있다. 이 조성물은 투여 전에는 액체여서 투여하기 쉬운 동시에, 투여 후 체온으로 겔화하여 점성이 상승하기 때문에 투여 부위에 있어서의 약물의 체류성이 향상하고, 약물의 생물학적 이용 가능성(BA)이 향상한다는 이점을 갖는다. 현재, 이 특징을 활용한 점안제가 실용화되고 있다.

[0003] 또한, 일본 특허공개 제 2003-95924호 공보에는 이 가역성 열 겔화 수성 의약 조성물을 인공 눈물액으로 사용하는 것이 기재되어 있다. 이 가역성 열 겔화 수성 의약 조성물은 종래의 인공 눈물액과 비교하여 눈물액량을 증대시키는 동시에 눈물액 유출을 보호할 수 있어, 인공 눈물액으로서 상당히 유효한 것으로 알려져 있다.

[0004] 이들 특허 문헌에 개시되어 있는 가역성 열 겔화 수성 의약 조성물은 통상적으로 저온(예를 들면 1~10℃)에 보존하도록 되어 있다. 이것은 특히 여름철에 가역성 열 겔화 수성 의약 조성물을 실온에 보존해야 하기 때문에 가지고 다니기에는 부적합하다. 이와 같이 가역성 열 겔화 수성 의약 조성물을 인공 눈물액으로 활용하는 것은 약효면에서는 상당히 유효하지만 저장법 측면에서 난점이 있기 때문에, 아직 실용화되지 못하고 있다.

[0005] 인공 눈물액의 경우, 하루에 수회 점안하는 것이 일반적이기 때문에, 통상적으로는 인공 눈물액을 가지고 다니면서 사용하고 있다. 그러나, 상기한 바와 같이, 가역성 겔화 수성 의약 조성물은 저온에 보존해야 하기 때문에 가지고 다니기에는 부적합하다. 이와 같이 가역성 열 겔화 수성 의약 조성물을 인공 눈물액으로 활용하는 것은 약효면에서는 상당히 유효하지만 저장법 측면에서 난점이 있기 때문에, 아직 실용화되지 못하고 있다.

**발명의 상세한 설명**

[0006] 본 발명의 목적은 실온에서 겔화되어 굳어 투여가 곤란하게 되어 버리는 종래의 가역성 열 겔화 수성 조성물의 문제를 해소하여, 실온에서 가지고 다닐 수 있는 가역성 열 겔화 수성 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명은 가역성 열 겔화 수성 조성물에 요변성을 증대시키는 물질을 첨가함으로써 상기 과제를 달성할 수 있다는 사실에 기초하여 완성된 것으로서, 이하에 나타내는 가역성 열 겔화 수성 조성물을 제공하는 것이다.

- [0008] 1. 메틸셀룰로오스와 요변성을 증대시키는 물질을 함유하는 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0009] 2. 요변성을 증대시키는 물질이 당알코올, 유당, 카멜로오스 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염, 및 사이클로텍스트린으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 상기 1에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0010] 3. 당알코올이 만니톨, 자일리톨 혹은 소르비톨인 상기 2에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0011] 4. 사이클로텍스트린이 α-사이클로텍스트린, β-사이클로텍스트린, 혹은 γ-사이클로텍스트린인 상기 2에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.

- [0012] 5. 폴리에틸렌글리콜, 아미노산 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염, 및 옥시산 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종을 포함하는 상기 1 내지 4 중 어느 한 항에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0013] 6. 옥시산이 구연산 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염인 상기 5에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0014] 7. 약물을 포함하는 상기 1 내지 6 중 어느 한 항에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0015] 8. 약물이 항진균제, 항생 물질, 항알레르기약, 항염증제, 녹내장 치료약, 비타민약, 면역 억제약, 당뇨병용약, 아미노산, 각막 보호제, 각막 상피 장애 치료약, 합성 항균제, 항악성종양제 및 항바이러스제로터 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 상기 7에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0016] 9. 약물이 암포테리신 B, 플루코나졸, 질산미코나졸, 콜리스틴메탄술폰산나트륨, 카베니시린나트륨, 황산겐타마이신, 에리스로마이신, 아지스로마이신, 토브라마이신, 카나마이신, 아시타자노라스트, 염산레보카바스틴, 푸말산케토티펜, 크로모글릭산나트륨, 트라니라스트, 인산베타메타존, 텍사메타존, 하이드로콜티존, 디클로페낙나트륨, 프라노프로펜, 인도메타신, 브롬페낙나트륨, 메록시카, 로녹시카, 말레인산티모롤, 염산부나조신, 라타노프로스트, 니프티디올, 염산카테올, 이소프로필우노프로스톤, 염산도루졸아미드, 플라빈아데닌디뉴클레오티드, 인산피리독살, 시아노코바라민, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 미코페놀산, 아미노구아니딘, 에팔레스타트, 아미노에틸술폰산, 콘도로이친황산나트륨, 히아루론산나트륨, 염산시프로프로카사신, 염산로메플록사신, 오프록사신, 레보프로카사신, 토실산파즈프로카사신, 개티프로카사신, 염산복시프로카사신, 마이토마이신 C, 5-플루오로우라실, 아드리아마이신, 아시클로비어, 간시클로비어, 시도포비어, 솔리브진, 및 트리플루오로티미딘으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인 상기 7에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0017] 10. 주사제, 경구제, 점안제, 점비제, 점안제 또는 도포제 형태인 상기 7 내지 9 중 어느 한 항에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0018] 11. 점안제의 형태인 상기 10항에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.
- [0019] 12. 인공 눈물액인 상기 1 내지 11 중 어느 한 항에 기재된 가역성 열 겔화 수성 조성물.

**실시예**

- [0020] 요변성이라 함은 텍스트로피성이라고도 불리며, 이상 점성의 일종이다. 단순히 것거나 흔들어 섞음으로써 겔이 유동성의 겔로 변하고, 이를 방지해 두면 다시 겔로 되돌아가는 성질이다. 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물은 열에 의해 겔화하지만, 겔화하여도 요변성을 갖기 때문에 가볍게 흔들어 섞음으로써 겔의 유동성이 높아져 용이하게 생체에 투여할 수 있게 된다. 생체에 투여된 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물은 그 체온으로 용이하게 겔화한다.
- [0021] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물의 요변성을 증대시키는 물질로는 당알콜, 유당, 카멜로오스 혹은 그 약학적으로 허용 가능한 염, 혹은 사이클로덱스트린을 들 수 있다. 본 발명의 요변성을 증대시키는 물질의 첨가량은 본 발명의 효과를 얻을 수 있다면 특별히 제한은 없지만, 통상 0.01~10w/v%, 바람직하게는 0.1~5w/v%이다.
- [0022] 당알콜로는 바람직하게는 만니톨, 자일리톨 혹은 소르비톨을 들 수 있다. 사이클로덱스트린으로는 α-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린, γ-사이클로덱스트린을 들 수 있다. 카멜로오스의 약학적으로 허용되는 염으로는 나트륨염, 칼륨염을 들 수 있다.
- [0023] 본 발명에 사용하는 요변성을 증대시키는 물질로서 특히 바람직한 것은 D-만니톨, D-소르비톨, 자일리톨, 유당이다. 이들 물질은 가역성 열 겔화 수성 조성물의 요변성을 증대시킬 뿐만 아니라, 열 겔화 수성 조성물의 겔화 온도를 저하시키는 작용도 함께 갖고 있다.
- [0024] 본 발명의 가역성 겔화 수성 조성물은 서늘한 곳(예를 들면, 15℃ 이하)에서는 액체이고, 포유류의 체온에서 겔화되도록 요구된다는 점에서 그 겔화 온도는 바람직하게는 약 20 ~ 40 ℃, 더욱 바람직하게는 24 ~ 37 ℃이다.
- [0025] 본 발명에 이용되는 메틸셀룰로오스(이하, MC라 약칭한다)의 점도는 특별히 제한은 없지만, 그 w/v% 수용액의 20 ℃에서의 점도가 바람직하게는 3 ~ 12000 밀리파스칼초 범위의 것이 바람직하다. 이 범위의 것이라면 어떠한 MC라도 단독 혹은 혼합하여 사용할 수 있다. 메톡실기의 함유율은 물에 대한 용해성의 관점에서 바람직하게는 26~33% 범위이다. 또한, MC는 그 수용액의 점도에 의해 구별되며, 예를 들어 시판품의 품종으로는

표시 점도 4, 15, 25, 100, 400, 1500, 8000(숫자는 2w/v% 수용액의 20℃ 점도의 밀리파스칼?초)인 것이 있고, 용이하게 입수 가능하다. 바람직하게는 표시 점도 4~400의 MC가 취급하기 쉬우므로 바람직하다. MC의 개요, 규격, 용도, 사용량 및 상품명 등에 대해서는 의약품 첨가물 사전(일본 의약품 첨가물 협회 편집, 약사 일보사 발행)에 상세하게 기재되어 있다.

[0026] 본 발명의 조성물에 있어서의 MC의 사용 농도 범위는 본 발명의 효과를 얻을 수 있다면 제한은 없지만, 바람직하게는 0.2~7w/v%, 더욱 바람직하게는 1~4w/v%이다. MC의 농도가 7w/v% 이하인 경우, 조성물의 점도가 취급하기 쉬운 범위에 있으므로 바람직하며, 또한 MC의 농도가 0.2w/v% 이상인 경우, 체온으로 겔화되기 쉬우므로 바람직하다.

[0027] 본 발명의 조성물에 있어서 겔화 보조제로서 이용되는 폴리에틸렌글리콜(이하, PEG라고 약칭한다)은 PEG-200, -300, -600, -1000, -1540, -2000, -4000, -6000, -20000, -50000, -500000, -2000000 및 -4000000의 상품명으로 Wako Pure Chemical Industries, Ltd에서, 또한 마크로콜-200, -300, -400, -600, -1000, -1540, -4000, -6000, -20000의 상품명으로 일본 유지(주)에서 판매되고 있다. 본 발명의 조성물에 있어서 겔화 보조제로서 이용되는 PEG의 중량 평균 분자량도 특별히 제한은 없지만, 바람직하게는 300~50000, 더욱 바람직하게는 1000~6000이다. 중량 평균 분자량이 300 이상인 경우에는 체온에 의한 액체-겔 상전이를 일으키기 쉽고, 중량 평균 분자량이 50000 이하인 경우에는 액체 상태에서의 점도가 너무 높아지지 않으므로 바람직하다. 또한, 2종 이상의 PEG를 혼합하여 중량 평균 분자량을 상기의 범위 내로 조정하는 것도 가능하다. PEG의 개요, 규격, 용도, 사용량 및 상품명 등에 대해서는 의약품 첨가물 사전(일본 의약품 첨가물 협회 편집, 약사 일보사 발행)에 상세하게 기재되어 있다.

[0028] 본 발명의 조성물에 있어서 겔화 보조제로서 이용되는 PEG의 함유량은 바람직하게는 통상 0.1~13w/v%, 더욱 바람직하게는 1~9w/v%이다.

[0029] 본 발명의 조성물에는 그 외의 겔화 보조제로서 옥시산 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 함유시키는 것이 바람직하다. 옥시산으로는 구연산, 주석산, 사과산, 유산 등을 예시할 수 있다. 또한, 옥시산의 약학적으로 허용 가능한 염으로는 나트륨염, 칼륨염 등을 예시할 수 있다. 본 발명의 조성물 중, 옥시산 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염의 함유량은 통상 0.01~7w/v%, 바람직하게는 0.05~4w/v%이다.

[0030] 본 발명의 조성물에는 겔화 보조제로서 아미노산 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 함유시키는 것이 바람직하다. 본 발명에 이용되는 아미노산으로는 아스파라긴산, 글루타민산, 히스티딘, 리진, 알기닌, 글리신, 알라닌, 세린, 프롤린, 메티오닌 등을 예시할 수 있다. 또한, 약학적으로 허용 가능한 염으로는 염산염, 황산염, 나트륨염, 칼륨염 등을 예시할 수 있다. 본 발명의 조성물 중, 아미노산 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염의 함유량은 통상 0.01~7w/v%, 바람직하게는 0.05~4w/v%이다.

[0031] 따라서, 본 발명의 바람직한 실시예는 0.1~10w/v%의 요변성을 증대시키는 물질, 0.2~7w/v%의 MC, 0.1~13w/v%의 PEG 및 0.01~7w/v%의 옥시산 혹은 아미노산으로 이루어지는 가역성 열 겔화 수성 조성물이다.

[0032] 본 발명의 다른 바람직한 실시예는 0.1~5w/v%의 요변성을 증대시키는 물질, 0.2~7w/v%의 MC, 0.1~13w/v%의 PEG 및 0.05~4w/v%의 옥시산 혹은 아미노산으로 이루어지는 가역성 열 겔화 수성 조성물이다.

[0033] 본 발명의 또 다른 바람직한 실시예는 0.1~5w/v%의 요변성을 증대시키는 물질, 1.0~4.0w/v%의 MC, 1~9.0w/v%의 PEG 및 0.05~4w/v%의 옥시산 혹은 아미노산으로 이루어지는 가역성 열 겔화 수성 조성물이다.

[0034] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물에는 약물을 함유시킬 수 있다. 이러한 약물로는 예를 들면, 암포테리신 B, 플루코나졸, 질산미코나졸 등의 항진균제, 콜리스틴메탄술폰산나트륨, 카베니시린나트륨, 황산겐타마이신, 에리스로마이신, 아지스로마이신, 토브라마이신, 카나마이신 등의 항생 물질, 아시타자노라스트, 염산레보카바스틴, 푸말산케토티펜, 크로모글릭산나트륨, 트라나라스트 등의 항알레르기약, 인산베타메타존, 텍사메타존, 하이드로콜티존, 디클로페낙나트륨, 프라노프로펜, 인도메타신, 브롬페낙나트륨, 메록시감, 로낙시감 등의 항염증제, 말레인산티모롤, 염산부나조신, 라타노프로스트, 니프티디올, 염산카테올, 이소프로필우노프로스톤, 염산도루졸아미드 등의 녹내장 치료약, 플라빈아데닌디뉴클레오티드, 인산피리독살, 시아노코바라민 등의 비타민약, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 미코페놀산 등의 면역 억제약, 아미노구아니딘, 에팔레스타트 등의 당뇨병용약, 아미노에틸술폰산, 아미노산, 콘도로이친황산나트륨 등의 각막 보호제, 히아루론산나트륨 등의 각막 상피장애 치료약, 염산시프로프록사신, 염산로메플록사신, 오프록사신, 레보프록사신, 토실산파즈프록사신, 개티프록사신, 염산목시프록사신 등의 합성 항균제, 마이토마이신 C, 5-플루오로우라실, 아드리아마이신 등의 항악성종양제, 아시클로비어, 간시클로비어, 시도포비어, 솔리브진, 트리플루오로티미딘 등의 항바이러스제 등을 들

수 있다. 이들 약물의 배합량은 기대되는 약효를 얻을 수 있는 농도이면 특별히 제한은 없다.

- [0035] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물은 통상 pH 4~10으로 조정되고, 특히 pH 6~8로 조정되는 것이 바람직하다. 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물의 pH를 조정하기 위하여 통상적으로 첨가되는 각종 pH 조정제가 사용된다. 산류로는 예를 들면, 아스코르빈산, 염산, 글루콘산, 초산, 유산, 붕산, 인산, 황산, 구연산 등을 들 수 있다. 염기류로는 예를 들면, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화나트륨, 수산화마그네슘, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민 등을 들 수 있다. 그 외의 pH 조정제로는 글리신, 히스티딘, 이프시론아미노카프론산 등의 아미노산류 등도 들 수 있다.
- [0036] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제함에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 등장화제, 가용화제, 보존제 및 방부제 등을 필요에 따라 본 발명의 효과를 잃지 않는 범위에서 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물에 첨가할 수 있다. 등장화제로는 포도당 등의 당류, 프로필렌글리콜, 글리세린, 염화나트륨, 염화칼륨 등을 들 수 있다. 가용화제로는 폴리솔베이트 80, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 등을 들 수 있다. 보존제로는 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄 및 글루콘산클로르헥시딘 등의 역성 비누류, 파라하이드록시 안식향산메틸, 파라하이드록시 안식향산 프로필, 파라하이드록시 안식향산 부틸 등의 파라벤류, 클로로부탄올, 페닐에닐알콜 및 벤질알콜 등의 알콜류, 디하이드로초산나트륨, 솔빈산 및 솔빈산칼륨 등의 유기산 및 그 염류를 사용할 수 있다. 또한, 그 외의 첨가제로는 하이드록시에틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜, 프로필렌글리콜, 디에틸렌글리콜 혹은 폴리아크릴산나트륨 등의 증점제, EDTA(에틸렌디아민사초산) 및 그들의 약학적으로 허용 가능한 염, 토코페롤 및 그 유도체, 아황산나트륨 등의 안정화제를 들 수 있다.
- [0037] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물의 제법을 예시한다. MC와 PEG를 70℃ 이상의 열수에 분산시키고, 빙냉한다. 여기에, 요변성을 증대시키는 물질, 옥시산 혹은 아민산, 약물, 첨가제 등을 첨가 용해하고, 잘 혼합한다. pH를 조정하고, 멸균 정제수로 메스업하여 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제한다. 조제한 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 멤브레인 필터에 의한 여과 멸균 후, 유리제 앰플 등의 용기에 충전한다.
- [0038] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물은 큰 요변성을 갖기 때문에, 실온에서 겔화되어도 가볍게 흔드는 것만으로 액상화되어 용이하게 투여할 수 있다. 그 때문에, 종래의 가역성 열 겔화 수성 조성물에서는 냉소 보존이 필수였지만, 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물은 실온 보존이 가능하기 때문에 항상 휴대할 수 있다는 이점이 있다.
- [0039] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물은 그 특성을 살려 인공 눈물액으로서, 또한 주사제, 경구제, 점안제, 점비제, 점안제, 도포제 등의 형태로 사용할 수 있다.
- [0040] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다.
- [0041] 실시예 1
- [0042] 메틸 셀룰로오스(신에쓰 카가쿠 코교(주)제, 메트로오즈(등록 상표) SM-4) 및 폴리에틸렌글리콜(마크로콜 4000, 일본 유지(주)제)을 소정량 혼합하고, 여기에 85℃로 가열한 멸균 정제수를 첨가하여 교반함으로써 분산시켰다. 균일하게 분산한 것을 확인 후, 교반하면서 빙냉하였다. 전체가 투명하게 된 것을 확인하고, 구연산나트륨, 및 본 발명의 요변성을 증대시키는 물질(D-만니톨, D-소르비톨, 자일리톨, 유당, 카멜로오스나트륨, α-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린, γ-사이클로덱스트린)을 소정량 서서히 첨가하여 용해 후 균일하게 혼합하였다. 또한, 1N의 NaOH 혹은 1N의 HCl로 pH를 7.0으로 조정 후, 멸균 정제수로 소정의 용량(100mL)으로 하여, 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제하였다.
- [0043] 또한, 비교예로서 요변성을 증대시키는 물질을 첨가하지 않은 비교용 가역성 열 겔화 수성 조성물을 동일한 방법으로 조제하였다.
- [0044] [시험예]
- [0045] 실시예에서 조제한 가역성 열 겔화 수성 조성물의 겔화 온도와 요변성을 평가하였다.
- [0046] 겔화 온도
- [0047] 주식회사 토키벡사제 B형 점도계의 BL 어댑터에 조제한 가역성 열 겔화 수성 조성물 25mL를 주입하고, 이 용기마다 10분간 빙냉하였다. 어댑터를 B형 점도계에 세트하고, 소정의 온도로 조정한 수조에 BL 어댑터 부분을 담가 그대로 3분간 유지하였다. 그 후, B형 점도계의 동기 전동기 스위치를 On으로 하고(로우터 회전 개

시), 2분 후의 지시값(점도 단위 밀리파스칼초(mPa/s))을 읽어 냈다. 이 지시값을 그 온도의 점도로 하였다. 20 ℃부터 2 ℃마다의 점도를 40 ℃까지 측정하였다. 점도가 0.3 mPa/s 이상 증가한 온도 전의 측정 온도를 겔화 온도로 하였다.

[0048] **요변성**

[0049] 조제한 가역성 열 겔화 수성 조성물 5 mL를 시판하는 플라스틱제 점안병(내경 17 mm, 높이 35 mm)에 충전하였다. 이것을 40 ℃에서 4시간 유지하여 가역성 열 겔화 수성 조성물을 겔화시켰다. 그리고, 바로 점안 병을 천천히 7회 반전 교반하였다. 이 때, 겔이 흐트러져 점안병에서 가역성 열 겔화 수성 조성물을 용이하게 배출할 수 있는 경우를 요변성 '유'로 하였다. 한편, 반전 교반 후에 겔이 파괴되지 않는, 혹은 겔이 파괴되어도 점안병으로부터 가역성 열 겔화 수성 조성물이 용이하게 배출되지 않는 경우를 요변성 '무'로 하였다.

[0050] 표 1에 조제한 가역성 열 겔화 수성 조성물의 처방과, 그 겔화 온도, 및 요변성을 나타내었다.

[0051] [표 1]

[0052] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물의 겔화 온도와 요변성

[0053]

| 구분             | 본발명 | 비교예 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 처방 No.         | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   |
| SM-4 (w/v%)    | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| 마크로골4000(w/v%) | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 |
| 구연산나트륨(w/v%)   | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 | 3.5 |

[0054]

|                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| D-만니톨(w/v%)      | 0.8 | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| D-소르비톨(w/v%)     | -   | 0.8 | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| 자일리톨(w/v%)       | -   | -   | 0.8 | -   | -   | -   | -   | -   | -   |
| 유당(w/v%)         | -   | -   | -   | 0.8 | -   | -   | -   | -   | -   |
| 카멜로오스나트륨(w/v%)   | -   | -   | -   | -   | 0.8 | -   | -   | -   | -   |
| α-사이클로덱스트린(w/v%) | -   | -   | -   | -   | -   | 0.8 | -   | -   | -   |
| β-사이클로덱스트린(w/v%) | -   | -   | -   | -   | -   | -   | 0.8 | -   | -   |
| γ-사이클로덱스트린(w/v%) | -   | -   | -   | -   | -   | -   | -   | 0.8 | -   |
| NaOH or HCl      | 적량  |
| 물                | 적량  |
| pH               | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 겔화 온도(℃)         | 28  | 28  | 28  | 30  | 32  | 32  | 32  | 32  | 32  |
| 요변성              | 유   | 유   | 유   | 유   | 유   | 유   | 유   | 유   | 무   |

[0055] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물은 어느 처방이라도 체온 부근에서 겔화하고, 요변성을 갖는 것으로 나타났다. 한편, 요변성을 증대하는 물질을 첨가하지 않은 비교예의 제제는 체온 부근에서 겔화하지만, 반전 교반하여도 단단한 겔을 유지하여 요변성을 갖지 않는 것으로 나타났다.

[0056] 또한, 요변성을 증대시키는 물질로서 D-만니톨, D-소르비톨, 자일리톨, 유당을 첨가한 경우에는 가역성 열 겔화 수성 조성물의 겔화 온도도 저하하여 체온에서 보다 겔화되기 쉬워지는 것으로 나타났다.

[0057] **실시예 2**

[0058] 메틸셀룰로오스(SM-4) 및 폴리에틸렌글리콜(마크로골 4000)을 소정량 혼합하고, 여기에 85 ℃로 가열한 멸균 정제수를 첨가하여 교반함으로써 분산시켰다. 균일하게 분산한 것을 확인 후, 교반하면서 냉각하였다. 전체가 투명하게 된 것을 확인하고, 구연산나트륨, 글리신, D-만니톨, 아미노에틸술폰산, 콘드로이친황산나트륨, 및 염화벤잘코늄을 소정량 서서히 첨가하여 용해 후 균일하게 혼합하였다. 또한, 1N의 HCl로 pH를 7.4로 조정

후, 멸균 정제수로 소정의 용량(100mL)으로 하여, 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제하였다.

[0059] 표 2에 조제한 가역성 열 겔화 수성 조성물의 처방과, 그 겔화 온도 및 요변성을 나타내었다.

[0060] [표 2]

[0061] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물의 겔화 온도와 요변성

[0062]

| 처방 No.           | 10    | 11    | 12    |
|------------------|-------|-------|-------|
| 아미노에틸술폰산(w/v%)   | 0.1   | -     | -     |
| 콘드로이친황산나트륨(w/v%) | -     | 0.1   | 0.1   |
| SM-4(w/v%)       | 1.0   | 1.3   | 4.0   |
| 마크로골 4000(w/v%)  | 2.0   | 2.0   | 4.0   |
| 구연산나트륨(w/v%)     | 2.0   | 1.5   | -     |
| 글리신(w/v%)        | -     | -     | 1.8   |
| D-만니톨(w/v%)      | 1.5   | 2.0   | 1.0   |
| 염화벤잘코늄(w/v%)     | 0.005 | 0.005 | 0.005 |
| HCl              | 적량    | 적량    | 적량    |
| 물                | 적량    | 적량    | 적량    |
| pH               | 7.4   | 7.4   | 7.4   |
| 겔화 온도(℃)         | 32    | 32    | 34    |
| 요변성              | 유     | 유     | 유     |

[0063] 실시예 3

[0064] 메틸셀룰로오스(SM-4)와 본 발명의 요변성을 증대시키는 물질로서 D-만니톨을 소정량 혼합하고, 여기에 85℃로 가열한 멸균 정제수를 첨가하여 교반함으로써 분산시켰다. 균일하게 분산한 것을 확인 후, 교반하면서 냉각하였다. 전체가 투명하게 된 것을 확인하고, 처방에 따라서는 구연산나트륨, 주석산나트륨 혹은 글루타민산나트륨을 소정량 서서히 첨가하여 용해 후 균일하게 혼합하였다. 또한, 1N의 NaOH 혹은 1N의 HCl로 pH를 7.4로 조정 후, 멸균 정제수로 소정의 용량(100mL)으로 하여 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제하였다.

[0065] 또한, 비교예로서 D-만니톨(요변성을 촉진시키는 물질)을 첨가하지 않은 비교용 가역성 열 겔화 수성 조성물을 동일한 방법으로 각각 조제하였다.

[0066] 그리고, 조제한 가역성 열 겔화 수성 조성물의 겔화 온도와 요변성을 평가하였다.

[0067] 표 3에 조제한 가역성 열 겔화 수성 조성물의 처방과 겔화 온도, 및 요변성을 나타내었다.

[0068] [표 3]

[0069] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물의 겔화 온도와 요변성

[0070]

| 구분             | 본발명 | 비교예 | 본발명 | 비교예 | 본발명 | 비교예 | 본발명 | 비교예 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 처방 No.         | 13  | 14  | 15  | 16  | 17  | 18  | 19  | 20  |
| SM-4(w/v%)     | 6.0 | 6.0 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| D-만니톨(w/v%)    | 1.5 | -   | 1.5 | -   | 1.5 | -   | 1.5 | -   |
| 구연산나트륨(w/v%)   | -   | -   | 3.0 | 3.0 | -   | -   | -   | -   |
| 주석산나트륨(w/v%)   | -   | -   | -   | -   | 3.2 | 3.2 | -   | -   |
| 글루타민산나트륨(w/v%) | -   | -   | -   | -   | -   | -   | 3.5 | 3.5 |
| NaOH or HCl    | 적량  |
| 물              | 적량  |
| pH             | 7.4 | 7.4 | 7.4 | 7.4 | 7.4 | 7.4 | 7.4 | 7.4 |
| 겔화 온도(℃)       | 32  | 34  | 30  | 32  | 32  | 34  | 34  | 34  |
| 요변성            | 유   | 무   | 유   | 무   | 유   | 무   | 유   | 무   |

[0071] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물은 어느 처방이라도 체온 부근에서 겔화하고, 요변성을 갖는 것으로 나타났다. 한편, 요변성을 증대시키는 물질을 첨가하지 않은 비교 제제는 체온 부근에서 겔화하지만, 반전 교반하여도 단단한 겔을 유지하여 요변성을 나타내지 않는 것으로 나타났다.

- [0072] 실시예 4(주사제)
- [0073] 11g의 메틸셀룰로오스(SM-4), 20g의 폴리에틸렌글리콜(마크로콜 4000) 및 15g의 D-만니톨을 혼합하고, 여기에 85 °C로 가열한 800mL의 멸균 정제수를 첨가하여 교반함으로써 분산시켰다. 균일하게 분산한 것을 확인 후, 교반하면서 냉각하였다. 전체가 투명하게 된 것을 확인하고, 20g의 구연산나트륨 및 1g의 레보프록사신을 서서히 첨가하여 용해 후 균일하게 혼합하였다. 또한, 1N의 HCl로 pH를 7.4로 조정 후, 멸균 정제수로 1000 mL로 하여 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제하였다.
- [0074] 이것을 멤브레인 필터로 여과하고, 5 mL의 유리제 앰플에 충전, 용접 밀봉하여 주사제로 하였다.
- [0075] 실시예 5(점비제)
- [0076] 14g의 메틸셀룰로오스(SM-4), 20g의 폴리에틸렌글리콜(마크로콜 4000) 및 15g의 D-만니톨을 혼합하고, 여기에 85°C로 가열한 800 mL의 멸균 정제수를 첨가하여 교반함으로써 분산시켰다. 균일하게 분산한 것을 확인 후, 교반하면서 냉각하였다. 전체가 투명하게 된 것을 확인하고, 20g의 구연산나트륨 및 3g의 레보프록사신을 서서히 첨가하여 용해 후 균일하게 혼합하였다. 또한, 1N의 HCl로 pH를 7.4로 조정 후, 멸균 정제수로 1000 mL로 하여 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제하였다.
- [0077] 이것을 멤브레인 필터로 여과하고, 플라스틱제 점비용 용기에 충전하여 점비제로 하였다.
- [0078] 실시예 6(점이제)
- [0079] 실시예 5에서 얻어진 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 멤브레인 필터로 여과하고, 플라스틱제 점이용 용기에 충전하여 점이제로 하였다.
- [0080] 실시예 7(도포제)
- [0081] 실시예 5에서 얻어진 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 멤브레인 필터로 여과하고, 플라스틱 용기에 충전하여 도포제로 하였다.
- [0082] 실시예 8(경구제)
- [0083] 실시예 4에서 얻어진 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 멤브레인 필터로 여과하고, 유리 용기에 충전하여 경구제로 하였다.
- [0084] 실시예 9(점안제)
- [0085] 실시예 5에서 얻어진 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 멤브레인 필터로 여과하고, 5mL의 플라스틱제 점안 용기에 충전하여 점안제로 하였다.
- [0086] 실시예 10(인공 눈물액)
- [0087] 10g의 메틸셀룰로오스(SM-4), 20g의 폴리에틸렌글리콜(마크로콜 4000) 및 15g의 D-만니톨을 혼합하고, 여기에 85°C로 가열한 800mL의 멸균 정제수를 첨가하여 교반함으로써 분산시켰다. 균일하게 분산한 것을 확인 후, 교반하면서 냉각하였다. 전체가 투명하게 된 것을 확인하고, 20g의 구연산나트륨 및 5g의 아미노에틸술포산을 서서히 첨가하여 용해 후 균일하게 혼합하였다. 또한, 1N의 HCl로 pH를 7.4로 조정 후, 멸균 정제수로 1000mL로 하여 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제하였다.
- [0088] 이것을 멤브레인 필터로 여과하고, 5mL의 플라스틱제 점안 용기에 충전하여 인공 눈물액으로 하였다.
- [0089] 실시예 11(인공 눈물액)
- [0090] 13g의 메틸셀룰로오스(SM-4), 20g의 폴리에틸렌글리콜(마크로콜 4000) 및 10g의 D-만니톨을 혼합하고, 여기에 85°C로 가열한 800 mL의 멸균 정제수를 첨가하여 교반함으로써 분산시켰다. 균일하게 분산한 것을 확인 후, 교반하면서 냉각하였다. 전체가 투명하게 된 것을 확인하고, 20g의 구연산나트륨 및 2g의 NaCl을 서서히 첨가하여 용해 후 균일하게 혼합하였다. 또한, 1N의 HCl로 pH를 7.4로 조정 후, 멸균 정제수로 1000 mL로 하여 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제하였다.
- [0091] 이것을 멤브레인 필터로 여과하고, 5 mL의 플라스틱제 점안 용기에 충전하여 인공 눈물액으로 하였다.
- [0092] 실시예 12(인공 눈물액)
- [0093] 11g의 메틸셀룰로오스(SM-4), 20g의 폴리에틸렌글리콜(마크로콜 4000) 및 15g의 D-만니톨을 혼합하고, 여기에

85℃로 가열한 800 mL의 멸균 정제수를 첨가하여 교반함으로써 분산시켰다. 균일하게 분산한 것을 확인 후, 교반하면서 냉각하였다. 전체가 투명하게 된 것을 확인하고, 22g의 구연산나트륨을 서서히 첨가하여 용해 후 균일하게 혼합하였다. 또한, 1N의 HCl로 pH를 7.4로 조정 후, 멸균 정제수로 1000 mL로 하여 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물을 조제하였다.

[0094] 이것을 멤브레인 필터로 여과하고, 5mL의 플라스틱제 점안 용기에 충전하여 인공 눈물액로 하였다.

### 산업상 이용 가능성

[0095] 본 발명의 가역성 열 겔화 수성 조성물은 유연성이 커 실온에서 겔화되어도 흔들어 움직임으로써 간단하게 유동화하기 때문에 실온에서 휴대 가능하며, 그 특성을 살려 인공 눈물액으로서, 또한 주사제, 경구제, 점안제, 점비제, 점안제, 도포제 등의 형태로 사용할 수 있다.