



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2014-0081925

(43) 공개일자

2014년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/573 (2006.01) A61K 31/335 (2006.01)

A61P 11/02 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2012-0144524

(22) 출원일자

2012년12월12일

심사청구일자

없음

(71) 출원인

한미약품 주식회사

경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

(72) 발명자

김진철

서울 은평구 불광로 122-10, 3104동 201호 (불광동, 북한산힐스테이트3차아파트)

김재호

경기 수원시 장안구 율전로101번길 37, 303호 (율전동, 우민빌)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 코르티코스테로이드, 항히스타민제 및 스테비아를 포함하는 고미 차폐된 약학 제제

(57) 요약

본 발명은 코르티코스테로이드 또는 약학적으로 허용 가능한 염; 올로파타딘, 아젤라스틴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 항히스타민제; 및 스테비아를 포함하는 고미 차폐된 약학 제제에 관한 것으로, 본 발명에 따른 약학 제제는 활성성분의 고미 차폐 효과가 우수하여 환자의 복약 편의성을 높일 수 있으므로 알레르기성 비염 환자의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

(72) 발명자

김요한

서울특별시 관악구 청룡동 1546-52

김용일

경기 수원시 팔달구 화산로 57, 147동 2201호 (화서동, 꽃피버들마을진흥아파트)

박재현

경기 수원시 영통구 영통로 460, 311동 404호 (영통동, 청명마을3단지아파트)

우중수

경기 수원시 장안구 화산로 85, 120동 2303호 (천천동, 천천푸르지오아파트)

특허청구의 범위

청구항 1

코르티코스테로이드(Corticosteroid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

올로파타딘(Olopatadine), 아젤라스틴(Azelastine) 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 항히스타민제; 및

스테비아를 포함하는, 고미 차폐된 약학 제제.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 코르티코스테로이드가 모메타손(Mometasone), 플루티카손(Fluticasone), 부데소니드(Budesonide), 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 자유염기인 것을 특징으로 하는, 약학 제제.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

상기 코르티코스테로이드가 모메타손인 것을 특징으로 하는, 약학 제제.

청구항 4

청구항 1에 있어서,

상기 코르티코스테로이드가 제제 총 중량을 기준으로 0.01 내지 1중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는, 약학 제제.

청구항 5

청구항 1에 있어서,

상기 항히스타민제가 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 20중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는, 약학 제제.

청구항 6

청구항 1에 있어서,

상기 스테비아가 스테비올 배당체, 효소처리 스테비아 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는, 약학 제제.

청구항 7

청구항 6에 있어서,

상기 효소처리 스테비아가 스테비아 추출물에 α -글루코실 전이효소(α -glucosyltransferase)를 처리하여 제조되는 α -글루코실스테비오시드 및 α -글루코실라바우디오시드 A를 정제하여 수득된 것을 특징으로 하는, 약학 제제.

청구항 8

청구항 1에 있어서,

상기 스테비아가 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는, 약학 제제.

청구항 9

청구항 1에 있어서,

상기 약학 제제가 액제의 형태인 것을 특징으로 하는, 약학 제제.

청구항 10

청구항 9에 있어서,

상기 액제가 비강 분무용 액제인 것을 특징으로 하는, 약학 제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 코르티코스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 올로파타딘, 아젤라스틴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 항히스타민제; 및 스테비아를 포함하는 고미 차폐된 약학 제제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 알레르기성 비염에서 알레르겐(allergen)은 비만세포(mast cell) 및 호염기성 세포(basophil cell)상의 표면 IgE 항체와 상호작용하고 가교를 형성한다. 비만 세포-항체-항원 복합체가 형성되면 세포-탈과립(cell-degranulation)이 발생하고, 비만세포 또는 호염기성 세포로부터 히스타민이 분비되어 알레르기 반응을 일으킨다.

[0003] H1-수용체에 작용하는 히스타민은 소양증(pruritis), 혈관 확장, 저혈압, 홍조(flushing), 두통, 빈맥 및 기관지수축 등을 유발하고, 혈관 투과성을 증가시키며, 통증을 강화한다. 따라서, H1-항히스타민제는 임상적으로 히스타민-매개 알레르기 상태, 예를 들면, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 알레르기성 접촉성 피부염, 두드러기, 혈관부종, 소양증(아토피소양증) 등의 치료에 이용될 수 있다. 이러한 항히스타민제는 피부, 코, 눈 등의 국소 투여가 가능하며, 전신으로도 투여가 가능하다.

[0004] 계절성 알레르기성 비염의 증상의 치료 및 증상 완화를 위하여 주로 사용되는 항히스타민제로는 아젤라스틴(Azelastine), 올로파타딘(Olopatadine), 클로르페니라민(Chlorpheniramine), 로라타딘(Loratadine) 및 이의 이성체, 펙소페나딘(Fexofenadine), 아스테미졸(Astemizole), 테르페나딘(Terfenadine), 디펜하이드라민(Diphenhydramine), 세티리진(Cetirizine) 및 이의 이성체, 슈도에페드린(Pseudoephedrine) 등의 약물을 들 수 있다. 이들 중 특히 비강 흡입제로 현재 시판중인 약물은 아젤라스틴(Astepro[®], MEDA pharm사) 및 올로파타딘(Patanase[®], Alcon사) 등이 있다.

[0005] 코르티코스테로이드(Corticosteroid)는 부신피질에서 천연적으로 생성되는 호르몬인 코르티솔과 밀접하게 관련된 약물로서, 예를 들면, 베타메타손(Betamethasone), 부테소니드(Budesonide), 코르티손(Cortisone), 텍사메타손(Dexamethasone), 하이드로코르티손(Hydrocortisone), 메틸프레드니솔론(Methylprednisolone), 프레드니솔론(Prednisolone), 프레드니손(Prednisone), 델타손(Deltasone), 트리암시놀론(Triamcinolone), 모메타손(Mometasone), 플루티카손(Fluticasone) 등이 있다.

[0006] 코르티코스테로이드는 프로스타글란딘과 같은 알레르기성 및 염증성 작용을 유발하는 물질의 생성을 차단하도록 작용하지만, 외래 개체(foreign body)를 파괴하고 면역계가 제대로 기능할 수 있게 하는 백혈구의 기능은 방해하여 감염에 대한 증가된 감수성과 같은 부작용을 초래한다.

[0007] 코르티코스테로이드는 다른 약물과 함께 이용될 수 있고, 단기 및 장기용으로 처방된다. 그러나, 코르티코스테로이드를 장기간 사용하여 전신으로 흡수될 경우, 식욕 및 체중 증가, 가슴, 안면 등 지방의 침적, 부종 및 수종을 초래하는 물 및 염의 축적, 고혈압, 당뇨, 골다공증, 백내장 등의 부작용을 초래할 수 있다. 따라서, 비염과 같은 비강 질환의 치료를 위해 코르티코스테로이드를 사용할 경우에는 일반적으로 전신 흡수를 줄일 수 있는 비강 스프레이 및 점적제(drop) 형태로 투약하며, 천식 또는 기관지 질환의 치료를 위해서는 흡입제(inhaler) 형태로 투약가능하다. 현재 시판중인 비강 스프레이 제품으로는 모메타손, 플루티카손, 부테소니드 등이 알려져 있다.

- [0008] 항히스타민제 및 코르티코스테로이드의 복합제를 비강을 통해 적용할 경우 계절성 알레르기성 비염의 치료에 있어 높은 시너지 효과를 얻을 수 있을 것으로 예상된다. 모메타손은 알러지성 비염 치료에 사용되는 스테로이드로, 지속성으로 증상을 개선하며, 아젤라스틴은 즉각적으로 반응하여 속효성으로 증상을 개선한다. 그러므로 이들 두가지 약물 복합제는 지속성 및 속효성을 동시에 가지는 효과적인 알러지성 비염 치료제이다.
- [0009] 그러나, 복합제를 개발함에 있어 아젤라스틴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 가지는 본래의 쓴 맛은 제품을 재사용하기 어렵게 만든다. 이러한 아젤라스틴 염산염의 쓴 맛은 비강투여용 스프레이를 통해 비강으로 투여된 후 인두로 흘러 내려가고 이는 불쾌한 미각 및 자극을 유발한다. 아젤라스틴 비강 스프레이 제제 개발사인 메다사에서는 수크랄로스를 고미 차폐제로 사용하여 아젤라스틴의 쓴 맛을 개선하는 조성물을 개발한 바 있다(대한민국 특허공개 2007-0104884호). 그러나 상기 조성물을 이용하여 개발한 아스테프로 나잘 스프레이(Astebro 0.15%, Azelastine HCl)는 여전히 아젤라스틴의 쓴 맛이 불쾌감을 유발하였다.
- [0010] 한편, 스테비아(*Stevia Rebaudiana*)는 남미 파라과이 원산지의 국화과 다년초로서, 감미 성분은 주로 잎에 존재하며 그 주요성분은 스테비올 배당체(Steviol glycoside)인데, 상기 성분은 설탕의 약 200~300배의 감미도를 가지며 칼로리는 거의 없다고 알려져 있다.
- [0011] 이에 본 발명자들은 감미제로 스테비아를 특정량 사용함으로써 고미가 개선되고 복약 순응도를 증대시킨 복합 비강 분무용 스프레이를 개발함으로써 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

- [0012] [특허문헌 1] 대한민국 특허공개 2007-0104884호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 따라서, 본 발명의 목적은 코르티코스테로이드 및 항히스타민제를 포함하는, 고미가 개선되고 복약 순응도를 증대시킨 약학 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0014] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명은 코르티코스테로이드(Corticosteroid) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 올로파타딘(Olopatadine), 아젤라스틴(Azelastine) 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 항히스타민제; 및 스테비아(*Stevia Rebaudiana*)를 포함하는, 고미 차폐된 약학 제제를 제공한다.

발명의 효과

- [0015] 본 발명의 약학 제제는 감미제로서 스테비아를 포함함으로써 아젤라스틴 및 올로파타딘의 고미를 효과적으로 차단하고 비강 투여시 양호한 점비감을 나타내므로 환자의 복약 편의성을 높일 수 있어 알레르기성 비염 환자의 비강 투여용 약학 제제로서 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 발명은 코르티코스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 올로파타딘, 아젤라스틴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택되는 항히스타민제; 및 스테비아를 포함하는, 고미 차폐된 약학 제제를 제공한다.

- [0017] 본 발명에서 코르티코스테로이드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 모메타손(Mometasone), 플루티카손

(Fluticasone), 부테소니드(Budesonide), 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 자유염기일 수 있으며, 바람직하게는 모메타손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용할 수 있다.

- [0018] 상기 코르티코스테로이드는 제제 총 중량을 기준으로 0.01 내지 1중량%의 양으로 포함될 수 있다.
- [0019] 본 발명에서 항히스타민제는 올로파타딘, 아젤라스틴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 구체적인 예로는 올로파타딘 염산염 또는 아젤라스틴 염산염을 사용할 수 있다.
- [0020] 상기 항히스타민제는 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 20중량%, 바람직하게 0.1 내지 10중량%의 양으로 포함될 수 있다.
- [0021] 또한, 본 발명에서 스테비아는 당업계에서 사용 가능한 것이면 어느 것이나 사용가능하나, 예를 들어, 스테비올 배당체, 효소처리 스테비아 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 스테비올 배당체는 스테비아 식물의 감미성분을 추출, 정제하여 제조된 감미료로, 예를 들어 스테비아(*Stevia Rebaudiana*)를 에탄올 또는 정제수를 용매로 하여 통상적인 방법에 따라 추출 및 정제한 것이다. 또한 상기 효소처리 스테비아는 스테비아(*Stevia Rebaudiana*)에 효소 처리하여 수득되는 감미질이 개선된 성분으로서, 바람직하게는 스테비아를 에탄올 또는 정제수를 용매로 하여 추출하여 제조한 스테비아 추출물에 α -글루코실 전이효소(α -glucosyltransferase)와 같은 효소를 처리함으로써 제조되는 α -글루코실스테비오시드 및 α -글루코실리바우디오시드 A를 정제한 것으로서, 감미의 주성분은 α -글루코실스테비오시드이다.
- [0022] 상기 스테비아는 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5중량%, 바람직하게는 0.5 내지 2.0중량%, 예를 들어 1.0중량%의 양으로 포함되는 것이 바람직하다. 만일 상기 스테비올 배당체 및 효소처리 스테비아의 함량이 0.1중량% 미만인 경우 고미 차폐의 효과가 없으며, 5중량%를 초과하는 경우 비강 점막에 심각한 자극을 주기 때문에 사용이 어렵다.
- [0023] 또한, 본 발명의 약학 제제는 감미제로 토마틴을 추가적으로 더 포함하여 사용할 수 있다.
- [0024] 본 발명에 따른 약학 제제는 액제의 형태일 수 있으며, 비강 분무용 액제가 바람직하다.
- [0025] 본 발명에 따른 약학 제제는 약학적으로 허용 가능한 첨가제(예를 들어 담체 또는 부형제)를 포함할 수 있으며, 특히 스프레이 분사를 통한 비강 내 전달하는 형태로 제제화하는 데 유용한 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 하나 이상 포함할 수 있다.
- [0026] 또한, 본 발명에 따른 약학 제제는 아젤라스틴 및 올로파타딘과 같이 쓴 맛을 나타내는 항히스타민제의 쓴 맛을 차폐하는 감미제 외에도 약학 제제의 비강내 투여시 약학 제제의 인두로의 후비루를 감소 또는 예방하는 부형제로서, 점도증가제를 더 포함할 수 있으며, 상기 점도 증가제로는 미결정 셀룰로오스 및 카복시메틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체, 검류, 포비돈 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 본 발명에 따른 비강 분무용 액제는 비강 내 전달하는 형태로 제제화하는 데 유용한 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제로서, 예를 들어 용매, 보존제, 점도증가제, pH 조절제, 추가 감미제, 용해보조제 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 포함할 수 있다.
- [0028] 상기 용매로는 정제수를 사용할 수 있다.
- [0029] 상기 보존제로는 벤잘코늄염화물, 소르빈산칼륨, 안식향산나트륨 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0030] 상기 pH 조절제로는 구연산, 호박산, 말산, 구연산나트륨 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0031] 상기 추가 감미제로는 토마틴, 사카린, 자일리톨, 아스파탐, 아세설팜칼륨, 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0032] 상기 용해보조제로는 폴리소르베이트, 글리세린 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 사용할 수

있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0033] 본 발명의 약학 제제는 감미제로서 스테비아를 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5중량%로 포함함으로써 아젤라스틴 및 올로파타딘의 고미를 효과적으로 차단하고 비강 투여시 양호한 점비감을 나타내므로, 알레르기성 비염 환자의 비강 투여용 약학 제제로서 유용하게 사용될 수 있다.

[0034] [실시예]

[0035] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들 만으로 한정되는 것은 아니다.

[0036] **실시예 1: 모메타손을 포함하는 아젤라스틴염산염 비강 분무용 현탁액**

[0037] 하기 표 1에 기재된 조성 및 함량을 이용하여 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

[0038] 멸균 정제수에 점도 증가제인 Avicel RC-591(FMC, USA)과 글리세린(서진화학)을 가하여 분산시켰다(혼합물 1). 별도의 용기에 멸균정제수를 첨가하고 아젤라스틴 염산염(Aarti), 벤잘코늄염화물(Dolder AG), 구연산수화물(DSM), 구연산나트륨수화물(JUNGBUNZLAUER GMBH), 에데트산나트륨수화물(RIDEL-DEHAEN), D-소르비톨(ROQUETTE), 토마틴(NATEX) 및 스테비올 배당체(조흥화학)를 투입하여 교반 용해하였다(혼합물 2). 별도의 용기에 멸균정제수를 투입한 후 모메타손 푸로에이트(Cipla) 및 폴리소르베이트80(Croda)을 첨가한 후 분산시켰다(혼합물 3). 상기에서 제조된 혼합물 1 및 2를 혼합하고 교반한 후, 여기에 혼합물 3을 혼합하고 교반하였다. 얻어진 최종 혼합물에 멸균정제수를 가하여 최종 부피를 맞추어 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

[0039] **실시예 2: 모메타손을 포함하는 아젤라스틴염산염 비강 분무용 현탁액**

[0040] 하기 표 1에 기재된 조성 및 함량을 이용하여 스테비올 배당체 대신 효소처리 스테비아(조흥화학, 뉴수가골드)를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방식으로 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

표 1

[0041]

성분(w/v%)	실시예 1	실시예 2
모메타손푸로에이트	0.05	0.05
아젤라스틴염산염	0.14	0.14
Avicel RC-591	2.0	2.0
글리세린	2.1	2.1
에데트산나트륨수화물	0.1	0.1
구연산수화물	0.2	0.2
구연산 나트륨 수화물	0.28	0.28
폴리소르베이트80	0.01	0.01
벤잘코늄염화물	0.02	0.02
D-소르비톨	6.6	6.6
토마틴	0.25	0.25
스테비올 배당체	1.0	-
효소처리 스테비아	-	1.0
정제수	잔량	잔량

[0042]

[0043] **실시예 3: 모메타손을 포함하는 올로파타딘염산염 비강 분무용 현탁액**

[0044] 하기 표 2에 기재된 조성 및 함량을 이용하여 아젤라스틴염산염 대신 올로파타딘 염산염을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방식으로 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

[0045] 실시예 4: 모메타손을 포함하는 올로파타딘염산염 비강 분무용 현탁액

[0046] 하기 표 2에 기재된 조성 및 함량을 이용하여 아젤라스틴염산염 대신 올로파타딘 염산염을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 2와 동일한 방식으로 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

표 2

[0047]

성분 (w/v%)	실시예 3	실시예 4
모메타손푸로에이트	0.05	0.05
올로파타딘염산염	6.65	6.65
Avicel RC-591	2.0	2.0
글리세린	2.1	2.1
에데트산나트륨수화물	0.1	0.1
구연산수화물	0.2	0.2
구연산 나트륨 수화물	0.28	0.28
폴리소르베이트80	0.01	0.01
벤잘코늄염화물	0.02	0.02
D-소르비톨	6.6	6.6
토마틴	0.25	0.25
스테비올 배당체	1.0	-
효소처리 스테비아	-	1.0
정제수	잔량	잔량

[0048]

[0049] 실시예 5: 모메타손을 포함하는 아젤라스틴염산염 비강 분무용 현탁액

[0050] 토마틴을 첨가하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방식으로 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

[0051] 비교예 1: 모메타손을 포함하는 아젤라스틴염산염 비강 분무용 현탁액

[0052] 하기 표 3에 기재된 조성 및 함량을 이용하여 스테비올 배당체를 첨가하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방식으로 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

[0053] 비교예 2 내지 4: 모메타손을 포함하는 아젤라스틴염산염 비강 분무용 현탁액

[0054] 하기 표 3에 기재된 조성 및 함량을 이용하여 스테비올 배당체 대신 인공 감미료인 사카린, 자일리톨 및 아스파탐을 각각 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방식으로 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

[0055] 비교예 5: 모메타손을 포함하는 올로파타딘염산염 비강 분무용 현탁액

[0056] 하기 표 3에 기재된 조성 및 함량을 이용하여 아젤라스틴염산염 대신 올로파타딘염산염을 사용하고, 스테비올 배당체 대신 아스파탐을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방식으로 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

표 3

[0057]

성분(w/v%)	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5
모메타손푸로에이트	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
아젤라스틴염산염	0.14	0.14	0.14	0.14	-
올로파타딘염산염	-	-	-	-	6.65
Avicel RC-591	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
글리세린	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
에데트산나트륨수화물	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
구연산수화물	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
구연산 나트륨 수화물	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28

폴리소르베이트80	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
벤잘코늄염화물	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
D-소르비톨	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6
토마틴	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
사카린	-	1.0	-	-	-
자일리톨	-	-	1.0	-	-
아스파탐		-	-	1.0	1.0
정제수	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량

[0058]

[0059] **비교예 6 및 7: 모메타손을 포함하는 아젤라스티닌산염 비강 분무용 현탁액**

[0060] 상기 실시예 1 및 2에서 스테비올 배당체 및 효소처리 스테비아를 각각 0.05중량%로 사용한 것을 제외하고는 각각 상기 실시예 1 및 2와 동일한 방식으로 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

[0061] **비교예 8 및 9: 모메타손을 포함하는 아젤라스티닌산염 비강 분무용 현탁액**

[0062] 상기 실시예 1 및 2에서 스테비올 배당체 및 효소처리 스테비아를 각각 10중량%로 사용한 것을 제외하고는 각각 상기 실시예 1 및 2와 동일한 방식으로 비강 분무용 현탁액을 제조하였다.

[0063] **시험예 1: 고미 평가 (점비감 테스트)**

[0064] 상기 실시예 1, 2 및 5, 및 비교예 1 내지 4 및 6 내지 9에서 제조한 비강 분무용 현탁액을 100메쉬의 체로 여과한 후, 비강내 분무되는 부피가 0.1 ml가 되도록 고안된 계량-용량 분무 펌프(Valois)를 포함하는 고밀도 폴리에틸렌 용기 내로 패키징하여 비강 분무용 제제를 제조하였다.

[0065] 다양한 감미제들의 고미 차폐 효과를 비교하기 위한 감각 평가를 수행하고자, 16명의 관능요원을 대상으로 비강당 상기 비강 분무용 제제를 1회 투여시키고 고미의 정도 및 고미의 지속 시간을 복합적으로 평가하였다.

[0066] 고미의 정도 평가 기준은 쓴 맛이 거의 나지 않음을 1, 약간 쓴 맛을 느낌 을 2, 쓴 맛을 느낌을 3, 매우 쓴 맛을 느낌을 4, 사용하지 못 할 정도의 쓴 맛을 느낌을 5로 하여 평균값을 계산하였다. 또한, 고미의 지속시간의 평가 기준은 쓴 맛의 지속 시간이 거의 없음을 1, 쓴 맛의 지속 시간이 10초 이내를 2, 쓴 맛의 지속 시간이 60초 이내를 3, 쓴 맛의 지속 시간이 5분 이내를 4, 쓴 맛의 지속 시간이 1시간 이상 지속됨을 5로 하여 평균값을 계산하였다.

[0067] 고미의 정도 및 지속 시간에 대한 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

표 4

[0068]

	고미의 정도 평가	고미의 지속 시간
실시예 1	1.1	1.2
실시예 2	1.1	1.3
실시예 5	1.2	1.2
비교예 1	4.1	3.6
비교예 2	4.3	3.3
비교예 3	4.5	3.8
비교예 4	4.0	3.8
비교예 6	4.0	3.7
비교예 7	4.0	3.7

[0069] 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 스테비올 배당체 또는 효소처리 스테비아를 감미제로 사용하는 본 발명의 비강 분무용 제제가 감미제를 사용하지 않거나 기존의 인공 감미료를 사용하는 제품에 비하여 고미의 정도는 약 4배 정도 낮았고, 고미의 지속시간은 약 3배 정도 적게 유지되어 고미 차폐 효과가 우수한 것으로 나타났다. 또한, 감미제로서 스테비아만을 포함하는 실시예 5의 비강 분무용 제제 역시 실시예 1과 유사한 고미 차폐를 나타냄을

알 수 있었다.

[0070] 한편, 스테비아를 제제 총 중량을 기준으로 0.05중량%로 포함하는 비교예 6 및 7의 비강 분무용 제제는 평균적으로 비교예 1과 유사한 고미의 정도(4.0) 및 고미의 지속시간(3.7)을 나타내었으며, 스테비아를 제제 총 중량을 기준으로 10중량%로 포함하는 비교예 7 및 8의 비강 분무용 제제는 관능요원 전원이 비강 점막의 자극을 호소하여 사용이 불가능한 것으로 나타났다.

[0071] **시험예 2: 고미 평가 (점비감 테스트)**

[0072] 상기 시험예 1과 동일한 방식으로 실시예 3 및 4 및 비교예 5에서 제조한 비강 분무용 제제의 고미 차폐 효과를 비교하기 위하여 점비감 테스트를 수행하였으며, 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

	고미의 정도 평가	고미의 지속 시간
실시예 3	1.1	1.2
실시예 4	1.2	1.4
비교예 5	3.8	3.6

[0074] 상기 표 5에 나타난 바와 같이, 스테비올 배당체 또는 효소처리 스테비아를 감미제로 사용하는 본 발명의 비강 분무용 제제는 기존의 인공 감미료를 사용하는 제제에 비하여 고미의 정도 및 고미의 지속시간이 약 3배 정도 적게 나타나 고미 차폐 효과가 우수한 것을 알 수 있었다.

[0075] 따라서, 모메타손과 아젤라스틴 또는 올로파타딘의 복합 비강 분무용 제제를 개발함에 있어 스테비아로부터 수득한 스테비올 배당체 또는 효소처리 스테비아를 감미제로 사용하면 기존의 인공 감미료를 사용하는 경우에 비하여 고미 차폐 효과가 우수하므로, 환자의 복약 편의성을 높일 수 있으므로 알레르기성 비염 환자의 치료에 유용하게 사용될 수 있다.