



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0124624
(43) 공개일자 2023년08월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/06 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)
 A61K 47/06 (2017.01) A61K 47/10 (2017.01)
 A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/14 (2017.01)
 A61K 47/44 (2017.01) A61K 9/107 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01) A61P 27/14 (2006.01)
 A61P 37/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
 A61K 9/06 (2013.01)
 A61K 31/55 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7024025
- (22) 출원일자(국제) 2021년12월23일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년07월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2021/047886
- (87) 국제공개번호 WO 2022/138826
 국제공개일자 2022년06월30일
- (30) 우선권주장
 JP-P-2020-215231 2020년12월24일 일본(JP)
 JP-P-2021-146903 2021년09월09일 일본(JP)

- (71) 출원인
 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤
 일본국 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카초 4방
 20고
- (72) 발명자
 오구라 나오키
 일본 나라켄 이코마시 다카야마초 8916-16 산텐
 세이야꾸가부시키가이샤 내
- 가지와라 유
 일본 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카초 4-20 산
 텐 세이야꾸가부시키가이샤 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 발명의 명칭 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 도포 투여용 의약조성물

(57) 요약

본 발명은, 저농도의 투여량이어도 안 조직 중의 유효 성분의 농도를 장시간에 걸쳐서 유지할 수 있는, 유효 성분으로서 0.05~1%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는, 도포 투여용 의약 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/06 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/14 (2013.01)
A61K 47/44 (2013.01)
A61K 9/107 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 27/14 (2018.01)
A61P 37/08 (2018.01)

(72) 발명자

후지사와 고지

일본 나라켄 이코마시 다카야마초 8916-16 산텐 세
이야꾸가부시키키가이샤 내

에사키 요시히코

일본 나라켄 이코마시 다카야마초 8916-16 산텐 세
이야꾸가부시키키가이샤 내

사카나카 고지

일본 나라켄 이코마시 다카야마초 8916-16 산텐 세
이야꾸가부시키키가이샤 내

후지사와 도요미

일본 나라켄 이코마시 다카야마초 8916-16 산텐 세
이야꾸가부시키키가이샤 내

도네 유코

일본 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카초 4-20 산
텐 세이야꾸가부시키키가이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

유효 성분으로서 0.05~1%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는, 도포 투여용 의약 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

안검 피부에의 투여에 이용되는, 의약 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

환자에게 1일 1회 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는, 의약 조성물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

알레르기성 결막염을 치료하기 위한, 의약 조성물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

20℃에 있어서 150Pa·s 이하의 점도를 갖는, 의약 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

연고제, 크림제 또는 겔제인, 의약 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

크림제인, 의약 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서,

유중수형 에멀션인, 의약 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

0.05%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염인, 의약 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

0.5%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염인, 의약 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,

에피나스틴 또는 그의 염이, 에피나스틴 염산염인, 의약 조성물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서,
에피나스틴 또는 그의 염이, 에피나스틴인, 의약 조성물.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,
탄화수소, 왁스, 유지, 지방족 카복실산 또는 그의 염, 지방산 에스터 및 고급 알코올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 유(油) 성분을 함유하는, 의약 조성물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,
계면활성화제를 함유하는, 의약 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서,
계면활성화제가 글리세린 지방산 에스터인, 의약 조성물.

청구항 16

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서,
계면활성화제가 3.0~6.0의 HLB를 갖는, 의약 조성물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서,
파라벤류를 함유하지 않는, 의약 조성물.

청구항 18

유효 성분으로서 0.05~0.5%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는, 도포 투여용 의약 조성물로서, 안검 피부에 1일 1회 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는 유중수형 에멀션의 크림제인, 의약 조성물.

청구항 19

유효 성분으로서 0.5%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는, 도포 투여용 의약 조성물로서, 안검 피부에 1일 1회 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는 유중수형 에멀션의 크림제인, 의약 조성물.

청구항 20

유효 성분으로서 0.05~1%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 의약 조성물을 안검 피부에 투여하는 것에 의해, 치료 유효량의 에피나스틴을 안 조직으로 이행시키는 방법.

청구항 21

유효 성분으로서 0.05~1%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 의약 조성물을 안검 피부에 투여하는 것에 의해, 치료 유효량의 에피나스틴을 안검 피부로부터 안 조직으로 서방(徐放)시키는 방법.

청구항 22

제 20 항 또는 제 21 항에 있어서,
환자에게 1일 1회 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 23

제 20 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,
안 조직이 결막인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 도포 투여용 의약 조성물(이하, 「본 발명의 의약 조성물」이라고도 한다)에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 현재, 에피나스틴 또는 그의 염을 포함하는 의약품으로서는, 예를 들어, 알레르기성 결막염 치료제인, 에피나스틴 염산염을 유효 성분으로 하는 알레지온^(등록상표) LX 점안액 0.1%가 출시되어 있고, 이러한 점안액은 통상 1회 1적, 1일 2회 점안의 용법·용량으로 사용되고 있다(비특허문헌 1). 점안액에서는, 복약 어드하이어런스의 관점에서, 점안 횟수를 줄이는 것이 바람직하다고 여겨지고 있지만, 점안 횟수를 줄이면 안 조직 중의 유효 농도를 유지할 수 없어 약효를 저감시킬 가능성이 있어, 약효를 발휘하기 위해서는 안 조직 중의 유효 농도를 유지할 필요가 있다. 안 조직 중의 유효 농도를 유지하는 방법으로는, 유효 성분의 배합 농도를 증대시키는 방법이 있지만, 유효 성분의 배합 농도를 증대시키면 부작용 발생의 위험이 높아질 가능성이 있다. 실제로, 비특허문헌 1에서는, 에피나스틴 염산염의 배합 농도를 높게 할수록 안 자극성을 일으키는 것이 시사되어 있어, 점안액에서는 안전하게 투여할 수 있는 유효 성분의 배합 가능한 농도에는 상한이 있다고 생각되고 있다.

[0003] 그래서, 근년, 안 조직 중의 유효 농도를 유지하는 시도로서, 점안 이외의 투여 방법을 선택하는 것이 검토되고 있다. 예를 들어, 특허문헌 1에서는, 지지체 상에 안 질환 치료약을 함유하는 고체(膏體)층이 마련된 구조를 갖고, 안검(眼瞼)의 전(前)표면을 포함하는 피부 표면에 첩부하여, 고체층 중의 안 질환 치료약을, 실질적으로 전신 혈류를 개재시키지 않고서, 피부 투과에 의해 눈의 국소 조직에 투여하기 위한 안 질환 치료용 경피 흡수형 제제(구체적으로는 첩부제)에 대해 기재되어 있다. 또한, 에피나스틴 또는 그의 염에 대해서도, 점안액 이외의 제제로서 안과용 경피 흡수형 제제가 보고되어 있다(특허문헌 2). 특허문헌 2에서는, 0.05%(w/v)의 염산 에피나스틴을 포함하는 점안제에 비하여, 10%(w/w)의 고농도의 염산 에피나스틴을 포함하는 첩부제 적용군이 장시간에 걸쳐서 항알레르기 효과를 나타내는 것이 보고되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) W02004/064817
(특허문헌 0002) W02007/007851

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) 알레지온(등록상표) LX 점안액 0.1% 의약품 인터뷰 폼

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 경피 흡수형의 제제는, 첩부제, 도포제, 에어졸제 등으로 대별되지만, 그 중에서도 첩부제는 유효 성분을 포함하는 기체를 피부 표면에 장시간 점착시켜 이용하기 때문에, 피부 표면의 환부 또는 피부 표면을 통해서 국소 환부에 유효 성분을 지속적으로 송달하는 것에 적합하다. 그 한편으로, 첩부제는 장시간 피부에 접촉시키기 때문에 피부염(오름) 등을 일으키는 경우가 있고, 특히 피부가 얇고 자극에 민감한 안검 피부이면, 그 염려는 보

다 높아질 가능성이 있다. 또한, 특허문헌 1에 있어서, 도포제의 일종인 안연고는, 점안액에 비해 약효의 지속성이 양호하지만, 유효 성분의 투여량을 정확하게 조정하는 것이 어려운 것, 그리고, 시용 시에 시력 저하를 야기하는 것이 기재되어 있어, 안 질환의 치료에 있어서는 부작용 발생의 위험이 높은 제제임이 나타나 있다. 더욱이, 도포제의 일종인 연고제는, 유지성 기재만으로 구성되기 때문에, 끈적임이 있고, 수세 제거가 곤란하고 피부 상에서 피기 어려워, 사용감의 점에 있어서 충분하지 않고, 도포제의 일종인 크림제는, 연고제와 비교하면 매끄럽고, 수세 제거가 용이하고 피부 상에서 피기 쉬워, 사용감은 우수하지만, 친수성 물질을 포함하므로 방부제나 계면활성화제 등, 다양한 첨가제를 포함하기 때문에 피부 자극성이 염려된다.

[0007] 이상을 감안하면, 경피 흡수형의 제제, 예를 들어 도포 투여용 제제를 개발하는 데 있어서, 부작용의 관점에서 유효 성분의 배합 농도를 저감하고, 또한 복약 어드하이어런스의 관점에서 투여 횟수를 보다 적게 하는 것이 바람직하다. 그렇지만, 지금까지 피부 자극성이 낮고, 저농도이고 또한 1일 1회의 투여로 효과를 발휘하는 도포 투여용 알레르기성 결막염 치료제는 알려져 있지 않고, 의약품으로서도 출시되어 있지 않다.

[0008] 따라서, 저농도이고 또한 1일 1회의 투여로 효과를 발휘하는 도포 투여용 알레르기성 결막염 치료제, 특히 유효 성분으로서 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 새로운 의약 조성물을 제공하는 것은 흥미로운 과제이다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명자들은, 유효 성분으로서 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는, 새로운 의약 조성물에 대해 예의 연구를 행하는 과정에 있어서, 저농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 포함하는 의약 조성물을 안검 피부에 투여했을 경우에, 안검 피부 조직에 체류한 유효 성분이 안 조직으로 서서히 이행하는 것에 의해, 안 조직 중의 유효 성분의 농도가 장시간에 걸쳐서 유지되고, 더욱이, 알레르기성 결막염 치료제로서의 치료 효과를 발휘함을 발견했다. 더하여, 저농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 포함하는 의약 조성물은 피부 자극성이 낮아, 피부가 얇고 자극에 민감한 안검 피부에의 투여여도 안전성면에서의 염려를 최소화할 수 있고, 또한, 제제 점도를 조정하는 것에 의해 사용감이 우수함을 발견하여, 본 발명의 완성에 이르렀다.

[0010] 구체적으로, 본 발명은 이하를 제공한다.

[0011] (1) 유효 성분으로서 0.05~1%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 도포 투여용 의약 조성물.

[0012] (2) 안검 피부에의 투여에 이용되는, (1)에 기재된 의약 조성물.

[0013] (3) 환자에게 1일 1회 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는, (1) 또는 (2)에 기재된 의약 조성물.

[0014] (4) 알레르기성 결막염을 치료하기 위한, (1)~(3) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0015] (5) 20℃에 있어서 150Pa·s 이하의 점도를 갖는, (1)~(4) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0016] (6) 연고제, 크림제 또는 겔제인, (1)~(5) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0017] (7) 크림제인, (1)~(5) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0018] (8) 유중수형 에멀션인, (1)~(7) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0019] (9) 0.05%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염인, (1)~(8) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0020] (10) 0.5%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염인, (1)~(8) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0021] (11) 에피나스틴 또는 그의 염이, 에피나스틴 염산염인, (1)~(10) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0022] (12) 에피나스틴 또는 그의 염이, 에피나스틴인, (1)~(10) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0023] (13) 탄화수소, 왁스, 유지, 지방족 카복실산 또는 그의 염, 지방산 에스터 및 고급 알코올로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상의 유(油) 성분을 함유하는, (1)~(12) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0024] (14) 계면활성화제를 함유하는, (1)~(12) 중 어느 한 항에 기재된 의약 조성물.

[0025] (15) 계면활성화제가 글리세린 지방산 에스터인, (14)에 기재된 의약 조성물.

[0026] (16) 계면활성화제가 3.0~6.0의 HLB를 갖는, (14) 또는 (15)에 기재된 의약 조성물.

[0027] (17) 파라벤류를 함유하지 않는, (1)~(16) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물.

[0028] (18) 유효 성분으로서 0.05~0.5%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는, 도포 투여용 의약 조성물

로서, 안검 피부에 1일 1회 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는 유중수형 에멀션의 크림제인, 의약 조성물.

- [0029] (19) 유효 성분으로서 0.5%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는, 도포 투여용 의약 조성물로서, 안검 피부에 1일 1회 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는 유중수형 에멀션의 크림제인, 의약 조성물.
- [0030] (20) 유효 성분으로서 0.05~1%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 의약 조성물을 안검 피부에 투여하는 것에 의해, 치료 유효량의 에피나스틴을 안 조직으로 이행시키는 방법.
- [0031] (21) 유효 성분으로서 0.05~1%(w/w) 농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 의약 조성물을 안검 피부에 투여하는 것에 의해, 치료 유효량의 에피나스틴을 안검 피부로부터 안 조직으로 서방(徐放)시키는 방법.
- [0032] (22) 환자에게 1일 1회 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는, (20) 또는 (21)에 기재된 방법.
- [0033] (23) 안 조직이 결막인, (20)~(22) 중 어느 하나에 기재된 방법.
- [0034] 더욱이, 본 발명은 이하를 제공한다.
- [0035] (24) 치료가 필요한 환자에게, 치료 유효량의 (1)~(19) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물을 투여하는 것을 특징으로 하는, 알레르기성 결막염의 치료 방법.
- [0036] (25) 알레르기성 결막염을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한, (1)~(19) 중 어느 하나에 기재된 의약 조성물의 사용.
- [0037] 한편, 상기 (1) 내지 (25)의 각 구성은, 임의로 2 이상을 선택하여 조합할 수 있다.

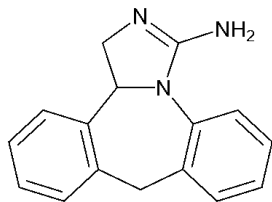
발명의 효과

- [0038] 본 발명에 의하면, 저농도이고 또한 투여 횟수를 줄여도 충분한 치료 효과를 갖는, 유효 성분으로서 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 도포 투여용 의약 조성물을 제공할 수 있다.
- [0039] 본 발명은, 에피나스틴을 저농도로 사용할 수 있기 때문에, 의약품으로서 충분한 안전성을 담보할 수 있다. 또한, 본 발명은, 피부 자극성이 낮으므로, 자극에 민감한 조직(예를 들어, 안검 피부)에 투여해도 안전성면에서의 염려를 최소화할 수 있다.
- [0040] 본 발명은, 의약 조성물의 점도를 조정하는, 예를 들어, 20℃에 있어서의 점도를 150Pa·s 이하로 하는 것에 의해, 의약 조성물의 사용감을 좋게 할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 이하에, 본 발명에 대해 상세하게 설명한다.
- [0042] 본 발명에 있어서, 「에피나스틴」이란, 화학명 (±)-3-Amino-9,13b-dihydro-1H-dibenz[c,f]imidazo[1,5-a]azepine으로 표시되는 화합물이며, 또한 하기 식:

[0043] [화학식 1]



- [0044] 으로 표시되는 화합물이다.
- [0045] 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 함유되는 에피나스틴은 라세미체여도 되고, 광학 이성체여도 된다.
- [0047] 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 함유되는 에피나스틴은 염이어도 되고, 의약으로서 허용되는 염이면 특별히 제한은 없다. 염으로서서는 예를 들어, 무기산과의 염, 유기산과의 염 등을 들 수 있다.
- [0048] 무기산과의 염으로서서는, 염산, 브로민화 수소산, 아이오딘화 수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염을 들 수 있다.

- [0049] 유기산과의 염으로서, 아세트산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 석신산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 아디프산, 글루콘산, 글루코헵토산, 글루쿠론산, 테레프탈산, 메테인설폰산, 알라닌, 락트산, 마노산, 1,2-에테인다이설폰산, 이세티온산, 락토비온산, 올레산, 몰식자산, 파모산, 폴리갈락투론산, 스테아르산, 타닌산, 트라이플루오로메테인설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 황산 라우릴, 황산 메틸, 나프탈렌설폰산, 설포살리실산 등과의 염을 들 수 있다.
- [0050] 에피나스틴의 염으로서, 일염산염(에피나스틴 염산염)이 특히 바람직하다.
- [0051] 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 함유되는 에피나스틴 또는 그의 염은, 수화물 또는 용매화물의 형태를 취해도 된다.
- [0052] 본 발명의 의약 조성물을 조제하는 경우에는, 해당 의약 조성물 중의 에피나스틴의 형태는 에피나스틴의 염이어도 되지만, 경피 흡수성을 보다 효율적으로 높이기 위해서는, 유리형의 에피나스틴인 것이 보다 바람직하다. 본 발명의 의약 조성물의 제조 공정에 있어서, 유리형의 에피나스틴을 사용하여 의약 조성물을 조제해도 되지만, 에피나스틴의 염(예를 들어, 에피나스틴 염산염)과 적량의 염기(예를 들어, 수산화 나트륨)를 사용하여 공정 중에 탈염을 행하여, 해당 의약 조성물 중에 유리형의 에피나스틴을 발생시켜도 된다.
- [0053] 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 에피나스틴 또는 그의 염은, 의약으로서 소망하는 치료 효과를 발휘하는 데 충분한 양이면 되지만, 함유량이 지나치게 낮으면 소망의 약효를 얻기가 어렵다. 또한 함유량이 지나치게 높으면, 예를 들어 피부에 투여했을 경우, 투여 부위의 피부 조직 중에 다량의 성분이 체류하는 것에 의해 예기치 못한 부작용의 발생의 위험이 높아질 뿐만 아니라, 부작용이 발생했을 경우에 피부 조직 중에 체류하는 성분을 제거하는 것은 용이하지 않다. 에피나스틴 또는 그의 염의 함유량에 대해서는, 그 하한은, 예를 들어 0.01%(w/w)이며, 0.03%(w/w)가 바람직하고, 0.05%(w/w)가 보다 바람직하다. 그 상한은, 예를 들어 3%(w/w)이며, 2%(w/w)가 바람직하고, 1%(w/w) 또는 1%(w/w) 미만인 것이 보다 바람직하다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 에피나스틴 또는 그의 염의 함유량은, 0.03~2%(w/w)가 바람직하고, 0.05~1%(w/w) 또는 0.05~1%(w/w) 미만이 보다 바람직하고, 0.05~0.5%(w/w)가 더 바람직하고, 0.1~0.5%(w/w)가 특히 바람직하다. 더욱이 에피나스틴 또는 그의 염의 함유량은, 구체적으로는, 0.05%(w/w), 0.1%(w/w), 0.2%(w/w), 0.25%(w/w), 0.3%(w/w), 0.4%(w/w), 0.5%(w/w), 0.6%(w/w), 0.7%(w/w), 0.75%(w/w), 0.8%(w/w), 0.9%(w/w), 또는 1%(w/w)가 바람직하고, 0.5%(w/w)가 특히 바람직하다.
- [0054] 한편, 본 발명에 있어서, 「%(w/w)」는, 본 발명의 의약 조성물 100g 중에 포함되는 대상 성분의 질량(g)을 의미한다. 본 발명에 있어서 에피나스틴의 염이 함유되는 경우, 그 값은 에피나스틴의 염의 함유량이다. 또한, 본 발명에 있어서 에피나스틴 또는 그의 염이, 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하여 배합되는 경우, 그 값은 에피나스틴 또는 그의 염의, 수화물 또는 용매화물의 함유량이다. 이하, 특별히 예외가 없는 한 마찬가지로 한다.
- [0055] 본 발명의 의약 조성물은, 도포에 의한 경피 투여(도포 투여)에서 이용하는 것이 바람직하지만, 도포 투여 이외의 경피 투여 등의 비경구(예를 들어, 국소) 투여에서 이용해도 된다.
- [0056] 본 발명의 의약 조성물은, 외용제로서 조제할 수 있고, 또한 경피 투여용 외용제로서도 조제할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은, 도포 투여용 외용제로서 조제하는 것이 바람직하다. 더욱이, 본 발명의 의약 조성물은, 안과용 외용제가 바람직하고, 안과용 경피 흡수형 제제가 보다 바람직하고, 안과용 도포 투여용 제제가 더 바람직하다.
- [0057] 본 발명의 의약 조성물의 제형은, 의약품으로서 사용 가능한 것이면 특별히 제한되는 것은 아니고, 예를 들어, 연고제, 크림제, 겔제, 외용 액제(로션제, 리니먼트제), 외용 고형제(외용 산제) 등을 들 수 있다. 본 발명의 의약 조성물은, 연고제, 크림제, 겔제 및 외용 액제가 바람직하고, 연고제, 크림제 및 겔제가 보다 바람직하고, 크림제가 특히 바람직하다.
- [0058] 이들은 당해 기술 분야에 있어서의 통상의 방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 의약 조성물은, 눈의 근방에 투여하는 것이 바람직하다. 「눈의 근방」이란 상안검, 하안검 등의 안검 및 그 근방, 혹은 안와의 주위이며, 안검 피부 및 그 근방의 피부, 혹은 안와 주위의 피부도 포함된다. 눈의 근방에의 투여에는, 예를 들어, 상안검, 하안검 또는 그 양쪽의 안검 피부 및 그 근방에의 도포, 혹은 안와 주위의 피부에의 도포가 포함된다. 한편, 안검 가장자리는 눈의 근방에 포함되더라도 되지만, 눈 깜박임에 의해 안검 가장자리에 투여된 의약 조성물의 일부가 민감한 눈 표면에 접촉하는 것에 의해 안 자극성을 발생시키기 쉬워질 가능성이 높아지므로, 안검 가장자리에는 투여하지 않는 것이 보다 바람직하고, 또한 안 내에 투여하지 않

는 것도 더 바람직하다.

- [0060] 본 발명의 의약 조성물을 눈의 근방에 투여하는 경우, 안검 피부는 조직이 매우 얇고 부드럽고, 또한 안검 피부를 강하게 압박하면 직하에 있는 안구의 통증이나 시야에 영향을 미칠 염려가 있다. 따라서, 본 발명의 의약 조성물을 투여하는 경우에는, 강하게 압박하면서 안검 피부 상에 펼쳐서 도포하는 것은 아니고, 매끄럽게 퍼지는 것에 의해 용이하게 균일하게 안검 피부 상에 도포할 수 있는 것이 바람직하다. 또한, 약액이 예를 들어 물과 같은 액체인 경우에는, 압박하지 않고 안검 피부에 용이하게 도포할 수 있는 한편으로, 약액이 늘어지는 것에 의해 눈이나 입에 들어가 버려, 자극이나 불쾌를 느낄 염려가 있다. 따라서, 본 발명의 의약 조성물은 안검 피부에 투여해도 늘어지지 않을 정도로 점도를 갖는 것이 바람직하다.
- [0061] 본 발명의 의약 조성물에 있어서, 20℃에 있어서의 점도는, 예를 들어 300Pa·s(파스칼·초) 이하이며, 200Pa·s 이하인 것이 바람직하고, 150Pa·s 이하인 것이 보다 바람직하고, 100Pa·s 이하인 것이 더 바람직하고, 80Pa·s 이하인 것이 특히 바람직하다. 또한, 예를 들어 0.001Pa·s 이상이며, 0.01Pa·s 이상인 것이 바람직하고, 0.1Pa·s 이상인 것이 보다 바람직하고, 1Pa·s 이상인 것이 더 바람직하고, 10Pa·s 이상인 것이 특히 바람직하다. 또한, 예를 들어 0.001~300Pa·s이며, 0.01~200Pa·s인 것이 바람직하고, 0.1~150Pa·s인 것이 보다 바람직하고, 1~100Pa·s인 것이 더 바람직하고, 10~80Pa·s인 것이 특히 바람직하다. 또한, 예를 들어 5~150Pa·s, 5~100Pa·s, 10~150Pa·s, 10~100Pa·s인 것도 보다 바람직하다.
- [0062] 또한 본 발명의 의약 조성물의 점도는, 예를 들어, 제17개정 일본 약국방의 일반 시험법에 기재된 점도 측정법에 의해, 측정할 수 있다.
- [0063] 본 발명의 의약 조성물에는, 필요에 따라서 의약품의 첨가제를 이용할 수 있고, 예를 들어, pH 조절제, 완충제, 등장화제, 점조화제, 안정화제, 향산화제, 방부제, 계면활성화제, 청량화제, 유 성분 등을 가할 수 있다. 이들은, 각각 단독으로 이용해도 되고, 또한, 2종 이상을 적절히 조합하여 이용해도 되고, 적량을 배합할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 의약 조성물에 pH 조절제를 배합하는 경우의 pH 조절제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 pH 조절제를 적절히 배합할 수 있다. pH 조절제로서는, 예를 들어, 산 또는 염기가 있다. 산으로서, 예를 들어, 염산, 인산, 아세트산, 시트르산, 그들의 염 등을 들 수 있고, 염기로서, 예를 들어, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산수소 나트륨 등을 들 수 있다. 또한, 이들은, 수화물 또는 용매화물이어도 된다. 한편, 염기이면, 에피나스틴의 염을 탈염하여 에피나스틴의 유리체를 생성시키는 것을 목적으로 하여 첨가되어도 된다.
- [0065] 본 발명의 의약 조성물의 pH는, 의약품으로서 허용되는 범위 내에 있으면 되고, 예를 들어 4.0~8.5 또는 4.0~8.0의 범위 내이며, 6.0~8.0이 바람직하고, 6.5~7.5가 보다 바람직하다. 특히 바람직한 pH는, 6.7~7.3이다. 예를 들어, 그 pH는, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2 또는 7.3이어도 된다.
- [0066] 본 발명의 의약 조성물에 완충제를 배합하는 경우의 완충제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 완충제를 적절히 배합할 수 있다. 완충제로서는, 예를 들어, 인산 또는 그의 염, 붕산, 붕사, 트로메타몰, 유기산 또는 그의 염 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 된다.
- [0067] 인산 또는 그의 염으로서, 예를 들어, 인산, 인산 나트륨, 인산이수소 나트륨, 인산수소 이나트륨, 인산 칼륨, 인산이수소 칼륨, 인산수소 이칼륨 등을 들 수 있다.
- [0068] 유기산으로서, 예를 들어, 시트르산, 아세트산, ε-아미노카프로산, 글루콘산, 푸마르산, 락트산, 아스코르브산, 석신산, 말레산, 말산, 아미노산류 등을 들 수 있고, 그의 염으로서, 예를 들어, 나트륨염, 칼륨염 등을 들 수 있다.
- [0069] 본 발명의 의약 조성물에 완충제를 배합하는 경우의 완충제의 함유량은, 완충제의 종류 등에 따라 적절히 조정할 수 있고, 예를 들어 0.01~5%(w/w)이며, 0.05~3%(w/w)가 바람직하고, 0.1~2%(w/w)가 보다 바람직하고, 0.1~1%(w/w)가 더 바람직하지만, 완충제 이외의 작용도 갖는 경우에는 이에 한정되지 않는다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 완충제를 배합하는 경우에는, 완충제를 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 된다.
- [0070] 본 발명의 의약 조성물에 배합되는 인산 또는 그의 염 및 유기산 또는 그의 염은, pH 조절제 및 완충제로서의 작용을 갖는 경우가 있다.
- [0071] 본 발명의 의약 조성물에 등장화제를 배합하는 경우의 등장화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 등장화제를 적절히 배합할 수 있다. 등장화제로서는, 예를 들어, 이온성 등장화제, 비이온성 등장화제 등을 들 수 있다.

바람직하게는 이온성 등장화제이다.

- [0072] 이온성 등장화제로서는, 예를 들어, 염화 나트륨, 염화 칼륨, 염화 칼슘, 염화 마그네슘 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 된다.
- [0073] 비이온성 등장화제로서는, 예를 들어, 글리세린(진한 글리세린), 프로필렌 글라이콜, 1,3-부틸렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 소르비톨, 만니톨, 트레할로스, 말토스, 수크로스, 자일리톨 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 된다.
- [0074] 본 발명의 의약 조성물에 등장화제를 배합하는 경우의 등장화제의 함유량은, 등장화제의 종류 등에 따라 적절히 조정할 수 있고, 예를 들어 0.01~5%(w/w)이며, 0.05~3%(w/w)가 바람직하고, 0.1~2%(w/w)가 보다 바람직하고, 0.1~1%(w/w)가 더 바람직하지만, 등장화제 이외의 작용도 갖는 경우에는 이에 한정되지 않는다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 등장화제를 배합하는 경우에는, 등장화제를 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 된다.
- [0075] 본 발명의 의약 조성물에 점조화제를 배합하는 경우의 점조화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 점조화제를 적절히 배합할 수 있다. 점조화제로서는, 예를 들어, 셀룰로스계 고분자, 폴리바이닐 피롤리돈, 카복시바이닐 폴리머, 뮤코 다당류 또는 다가 알코올을 들 수 있고, 더욱이 그들의 염, 그들의 수화물 또는 용매화물이어도 된다. 셀룰로스계 고분자로서는, 예를 들어, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시에틸메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로스, 아세트산 프탈산 셀룰로스 등을 들 수 있다. 카복시바이닐 폴리머로서는, 예를 들어, 카보폴 등을 들 수 있다. 다가 알코올로서는, 예를 들어, 폴리바이닐 알코올, 폴리에틸렌 글라이콜 등을 들 수 있다. 뮤코 다당류로서는, 예를 들어, 히알루론산, 히알루론산 나트륨, 콘드로이틴 황산 등을 들 수 있다. 바람직하게는 셀룰로스계 고분자이다.
- [0076] 본 발명의 의약 조성물에 점조화제를 배합하는 경우의 점조화제의 함유량은, 점조화제의 종류 등에 따라 적절히 조정할 수 있고, 예를 들어 0.01~20%(w/w)이며, 0.1~10%(w/w)가 바람직하고, 1~10%(w/w)가 보다 바람직하지만, 점조화제 이외의 작용도 갖는 경우에는 이에 한정되지 않는다. 또한, 본 발명의 의약 조성물의 제형이 겔제이면, 예를 들어 20%(w/w) 이상 포함되어 있어도 된다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 점조화제를 배합하는 경우에는, 점조화제를 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 된다.
- [0077] 본 발명의 의약 조성물에 안정화제를 배합하는 경우의 안정화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 안정화제를 적절히 배합할 수 있다. 안정화제로서는, 예를 들어, 에데트산 또는 그의 염, 사이클로덱스트린 등을 들 수 있고, 더욱이 그들의 수화물 또는 용매화물이어도 된다. 바람직하게는 에데트산 또는 그의 염이다.
- [0078] 에데트산 또는 그의 염으로서, 예를 들어, 에데트산, 에데트산 이나트륨(에데트산 나트륨), 에데트산 사나트륨 등을 들 수 있다.
- [0079] 본 발명의 수성 의약 조성물에 안정화제를 배합하는 경우의 안정화제의 함유량은, 안정화제의 종류 등에 따라 적절히 조정할 수 있고, 예를 들어 0.01~5%(w/w)이며, 0.01~3%(w/w)가 바람직하고, 0.01~1%(w/w)가 보다 바람직하지만, 안정화제 이외의 작용도 갖는 경우에는 이에 한정되지 않는다. 또한 본 발명의 의약 조성물에 안정화제를 배합하는 경우에는, 안정화제를 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 된다.
- [0080] 본 발명의 의약 조성물에 향산화제를 배합하는 경우의 향산화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 향산화제를 적절히 배합할 수 있다. 향산화제로서는, 예를 들어, 아스코르브산, 아스코르브산 나트륨, 토코페롤, 토코페롤 아세트산 에스터, 시트르산, 시트르산 나트륨, 시트르산 칼륨, 다이부틸하이드록시톨루엔, 몰식자산 프로필, 시스테인, N-아세틸시스테인, 메티오닌, 아황산수소 나트륨, 아황산 나트륨, 싸이오황산 나트륨, 벤조트리아아졸, 2-머캅토벤즈이미다졸 등을 들 수 있고, 더욱이 그들의 수화물 또는 용매화물이어도 된다. 또한, 함유되는 향산화제가 키랄 중심을 갖는 경우, 그것들은, 라세미체여도 광학 이성체여도 된다. 바람직하게는 다이부틸하이드록시톨루엔, 2-머캅토벤즈이미다졸이다.
- [0081] 본 발명의 수성 의약 조성물에 향산화제를 배합하는 경우의 향산화제의 함유량은, 향산화제의 종류 등에 따라 적절히 조정할 수 있고, 예를 들어 0.01~2%(w/w)이며, 0.01~1%(w/w)가 바람직하고, 0.01~0.5%(w/w)가 보다 바람직하지만, 향산화제 이외의 작용도 갖는 경우에는 이에 한정되지 않는다. 또한 본 발명의 의약 조성물에 향산화제를 배합하는 경우에는, 향산화제를 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 된다.

- [0082] 본 발명의 의약 조성물에 방부제를 배합하는 경우의 방부제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 방부제를 적절히 배합할 수 있고, 예를 들어, 염화 벤잘코늄, 브로민화 벤잘코늄, 염화 벤제토늄, 글루콘산 클로르헥시딘, 염산 클로르헥시딘, 파라벤, 아염소산 나트륨, 페녹시에탄올, 티몰, 소르브산 또는 클로로부탄올 등을 들 수 있다.
- [0083] 파라벤으로서는, 파라옥시벤조산 메틸, 파라옥시벤조산 에틸, 파라옥시벤조산 프로필 등을 들 수 있다.
- [0084] 본 발명의 의약 조성물에 방부제를 배합하는 경우의 방부제의 함유량은, 방부제의 종류 등에 따라 적절히 조정할 수 있고, 예를 들어 0.001~1%(w/w)이지만, 방부제 이외의 작용도 갖는 경우에는 이에 한정되지 않는다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 방부제를 배합하는 경우에는, 방부제를 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 된다.
- [0085] 본 발명의 의약 조성물이, 방부제를 함유하지 않아도 의약품에 요구되는 보존 효력을 발휘할 수 있는 경우에는, 방부제를 배합하지 않는 것이 바람직하고, 예를 들어, 파라벤을 배합하지 않는 것이 바람직하다. 의약품에 요구되는 보존 효력은, 예를 들어, 제17개정 일본 약국방에 있어서 제제 구분별로 판정 기준이 정해져 있고, 각 제제는 그 판정 기준을 만족시키면, 보존 효력을 갖는 것이라고 인정된다. 또한, 에피나스틴 또는 그의 염은 배합되는 농도에 따라서는 보존 효력을 발휘하므로, 본 발명의 의약 조성물은 그 제제의 종류에 따라서 파라벤을 배합하지 않아도 소망의 보존 효력을 발휘할 수 있다. 소망의 보존 효력이란, 예를 들어, 제17개정 일본 약국방에 기재되는 보존 효력 시험법에 적합하는 것을 가리킨다. 또한, 방부제를 함유하지 않는 것에 의해, 본 발명의 의약 조성물을 피부에 도포했을 경우의 자극성이 저감될 수 있다.
- [0086] 본 발명의 의약 조성물에 계면활성화제를 배합하는 경우의 계면활성화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 계면활성화제를 적절히 배합할 수 있다. 계면활성화제로서는, 예를 들어, 양이온성 계면활성화제, 음이온성 계면활성화제, 비이온성 계면활성화제 등을 들 수 있다.
- [0087] 양이온성 계면활성화제로서는, 예를 들어, 알킬아민염, 알킬아민 폴리옥시에틸렌 부가물, 지방산 트라이에탄올아민 모노에스터염, 아실아미노에틸 다이에틸아민염, 지방산 폴리아민 축합물, 알킬이미다졸린, 1-아실아미노에틸-2-알킬이미다졸린, 1-하이드록시에틸-2-알킬이미다졸린 등을 들 수 있다.
- [0088] 음이온성 계면활성화제로서는, 예를 들어, 알킬벤젠설포산 나트륨, 도데실황산 나트륨, 레시틴 등의 인지질 등을 들 수 있다.
- [0089] 비이온성 계면활성화제로서는, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스터, 소르비탄 지방산 에스터, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥실 피마자유, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글라이콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 세틸 에터, 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 글리세린 지방산 에스터, 자당 지방산 에스터 등을 들 수 있다.
- [0090] 폴리옥시에틸렌 지방산 에스터로서는, 예를 들어, 스테아르산 폴리옥실 40, 스테아르산 폴리옥실 45, 스테아르산 폴리옥실 55, 미리스틴산 폴리옥시에틸렌 글라이콜, 모노올레산 폴리옥시에틸렌 글라이콜, 모노스테아르산 폴리옥시에틸렌 글라이콜, 모노아이소스테아르산 폴리옥시에틸렌 글라이콜, 모노라우르산 폴리옥시에틸렌 글라이콜 등을 들 수 있다.
- [0091] 소르비탄 지방산 에스터로서는, 예를 들어, 카프릴산 소르비탄, 라우릴산 소르비탄, 스테아르산 소르비탄, 아이소스테아르산 소르비탄, 트라이스테아르산 소르비탄, 베헨산 소르비탄, 트라이베헨산 소르비탄, 올레산 소르비탄, 트라이올레산 소르비탄 등을 들 수 있다.
- [0092] 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터로서는, 예를 들어, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 20, 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트라이올레레이트, 폴리소르베이트 65 등을 들 수 있다.
- [0093] 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유로서는, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 5, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 10, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 20, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 40, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 50, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 100 등을 들 수 있다.
- [0094] 폴리옥실 피마자유로서는, 예를 들어, 폴리옥실 5 피마자유, 폴리옥실 9 피마자유, 폴리옥실 15 피마자유, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유 등을 들 수 있다.
- [0095] 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 글라이콜로서는, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌(3) 폴리옥시프로필렌(17) 글라이콜, 폴리옥시에틸렌(20) 폴리옥시프로필렌(20), 폴리옥시에틸렌(42) 폴리옥시프로필렌(67) 글라이콜, 폴리옥시에틸렌(54) 폴리옥시프로필렌(39) 글라이콜, 폴리옥시에틸렌(105) 폴리옥시프로필렌(5) 글라이콜, 폴리옥시에틸

렌(120) 폴리옥시프로필렌(40) 글라이콜, 폴리옥시에틸렌(160) 폴리옥시프로필렌(30) 글라이콜, 폴리옥시에틸렌(196) 폴리옥시프로필렌(67) 글라이콜 등을 들 수 있다.

[0096] 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 세틸 에터로서는, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌(20) 폴리옥시프로필렌(4) 세틸 에터, 폴리옥시에틸렌(20) 폴리옥시프로필렌(8) 세틸 에터 등을 들 수 있다.

[0097] 폴리옥시에틸렌 알킬 에터로서는, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 세틸 에터, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터, 폴리옥시에틸렌 베헨일 에터, 폴리옥시에틸렌 아르알킬 에터 등을 들 수 있다.

[0098] 글리세린 지방산 에스터로서는, 예를 들어, 모노카프릴산 글리세릴, 다이카프릴산 글리세릴, 트라이카프릴산 글리세릴, 모노카프릴산 폴리글리세릴, 다이카프릴산 폴리글리세릴, 트라이카프릴산 폴리글리세릴, 모노카프르산 글리세릴, 다이카프르산 글리세릴, 트라이카프르산 글리세릴, 모노카프르산 폴리글리세릴, 다이카프르산 폴리글리세릴, 트라이카프르산 폴리글리세릴, 모노라우르산 글리세릴, 다이라우르산 글리세릴, 트라이라우르산 글리세릴, 모노라우르산 폴리글리세릴, 다이라우르산 폴리글리세릴, 트라이라우르산 폴리글리세릴, 모노미리스트산 글리세릴, 지미리스트산 글리세릴, 트라이미리스트산 글리세릴, 모노미리스트산 폴리글리세릴, 다이미리스트산 폴리글리세릴, 트라이미리스트산 폴리글리세릴, 모노팔미트산 글리세릴, 다이팔미트산 글리세릴, 트라이팔미트산 글리세릴, 모노스테아르산 글리세릴, 다이스테아르산 글리세릴, 트라이스테아르산 글리세릴, 모노스테아르산 폴리글리세릴, 다이스테아르산 폴리글리세릴, 트라이스테아르산 폴리글리세릴, 모노아이소스테아르산 글리세릴, 다이아이소스테아르산 글리세릴, 트라이아이소스테아르산 글리세릴, 모노아이소스테아르산 폴리글리세릴, 다이아이소스테아르산 폴리글리세릴, 트라이아이소스테아르산 폴리글리세릴, 모노베헨산 글리세릴, 다이베헨산 글리세릴, 트라이베헨산 글리세릴, 모노베헨산 폴리글리세릴, 다이베헨산 폴리글리세릴, 트라이베헨산 폴리글리세릴, 모노올레산 글리세릴, 다이올레산 글리세릴, 트라이올레산 글리세릴, 모노올레산 폴리글리세릴, 다이올레산 폴리글리세릴, 트라이올레산 폴리글리세릴, 모노리놀레산 글리세릴, 다이리놀레산 글리세릴, 트라이리놀레산 글리세릴, 모노리놀레산 폴리글리세릴, 다이리놀레산 폴리글리세릴, 트라이리놀레산 폴리글리세릴, 모노리놀렌산 글리세릴, 다이리놀렌산 글리세릴, 모노리놀렌산 폴리글리세릴, 다이리놀렌산 폴리글리세릴, 트라이리놀렌산 폴리글리세릴, 모노리시놀산 글리세릴, 다이리시놀산 글리세릴, 트라이리시놀산 글리세릴, 모노리시놀산 폴리글리세릴, 다이리시놀산 폴리글리세릴, 트라이리시놀산 폴리글리세릴, 축합 리시놀산 폴리글리세릴(폴리리시놀산 폴리글리세릴, 축합 리시놀레산 폴리글리세릴 또는 폴리로리시놀레산 폴리글리세릴이라고도 한다), 모노아라키돈산 글리세릴, 다이아라키돈산 글리세릴, 트리아라키돈산 글리세릴, 모노아라키돈산 폴리글리세릴, 다이아라키돈산 폴리글리세릴, 트리아라키돈산 폴리글리세릴 등을 들 수 있다.

[0099] 자당 지방산 에스터로서는, 예를 들어, 자당 스테아르산 에스터, 자당 팔미트산 에스터, 자당 올레산 에스터 등을 들 수 있다.

[0100] 보다 바람직하게는 비이온성 계면활성제이며, 더 바람직하게는 글리세린 지방산 에스터이다. 예를 들어, 축합 리시놀산 폴리글리세릴이다.

[0101] 본 발명의 의약 조성물에 계면활성화제를 배합하는 경우의 계면활성화제의 함유량은, 계면활성화제의 종류 등에 따라 적절히 조정할 수 있고, 예를 들어 0.1~20%(w/w)이며, 0.5~10%(w/w)가 바람직하고, 1~5%(w/w)가 보다 바람직하지만, 계면활성화제 이외의 작용도 갖는 경우에는 이에 한정되지 않는다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 계면활성화제를 배합하는 경우에는, 계면활성화제를 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 되고, 또한, 2종 이상의 계면활성화제의 혼합물로서 이용해도 된다.

[0102] 계면활성화제는, 그들 분자의 친수성 부분과 친유성 부분의 밸런스에 의해 특성붙여져, 친수성·친유성 밸런스(HLB)수를 갖는다. HLB는 친수성의 증가에 수반하여 증가하고, 동일한 성분명이어도 제조 회사에 따라 HLB는 상이한 경우가 있다.

[0103] 본 발명의 의약 조성물에 계면활성화제를 배합하는 경우의 계면활성화제의 HLB는, 도포 투여용의 제제로서 조절할 수 있으면 특별히 제한은 없고, 예를 들어 1~20이며, 1.0~10.0이 바람직하고, 2.0~8.0이 보다 바람직하고, 3.0~6.0이 더 바람직하다. 또한 HLB 1.0~10.0의 비이온성 계면활성화제가 바람직하고, 2.0~8.0의 비이온성 계면활성화제가 보다 바람직하고, 3.0~6.0의 비이온성 계면활성화제가 더 바람직하다. 또한 HLB 1.0~10.0의 글리세린 지방산 에스터가 바람직하고, 2.0~8.0의 글리세린 지방산 에스터가 보다 바람직하고, 3.0~6.0의 글리세린 지방산 에스터가 더 바람직하다. HLB 3.0~6.0의 글리세린 지방산 에스터란, 예를 들어, 모노스테아르산 글리세릴, 모노스테아르산 다이글리세릴(스테아르산 폴리글리세릴-2), 모노스테아르산 테트라글

리세틸(스테아르산 폴리글리세릴-4), 모노아이소스테아르산 글리세릴, 모노아이소스테아르산 다이글리세틸(아이소스테아르산 폴리글리세릴-2), 펜타스테아르산 데카글리세틸(펜타스테아르산 폴리글리세릴-10), 펜타아이소스테아르산 데카글리세틸(펜타아이소스테아르산 폴리글리세릴-10), 미리스트산 글리세릴, 리시놀산 폴리글리세틸, 축합 리시놀산 폴리글리세틸, 모노올레산 다이글리세틸(올레산 폴리글리세틸-2), 모노올레산 테트라글리세틸(올레산 폴리글리세틸-4), 펜타올레산 데카글리세틸(펜타올레산 폴리글리세틸-10) 등을 들 수 있다.

- [0104] 본 발명의 의약 조성물에 청량화제를 배합하는 경우의 청량화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 청량화제를 적절히 배합할 수 있다. 청량화제로서는, 예를 들어, 테르페노이드, 테르페노이드를 함유하는 정유 등을 들 수 있다.
- [0105] 테르페노이드로서는, 예를 들어, 멘톨, 캄페, 보르네올, 게라니올, 네롤, 시네올, 시트로네롤, 카르본, 아네톨, 유게놀, 리모넨, 리나롤, 아세트산 리나릴 등을 들 수 있고, d체, l체 및 dl체의 어느 것이어도 된다.
- [0106] 테르페노이드를 함유하는 정유로서는, 예를 들어, 유칼리유, 베르가못유, 페퍼민트유, 회향유, 로즈유, 계피유, 스피어민트유, 장뇌유, 콜민트, 박하유 등을 들 수 있다.
- [0107] 본 발명의 의약 조성물에 청량화제를 배합하는 경우의 청량화제의 함유량은, 청량화제의 종류 등에 따라 적절히 조정할 수 있고, 예를 들어 0.001~1%(w/w)이다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 청량화제를 배합하는 경우에는, 청량화제를 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 된다.
- [0108] 본 발명의 의약 조성물에 유 성분을 배합하는 경우의 유 성분의 함유량은, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 유 성분을 적절히 배합할 수 있다. 유 성분으로서는, 예를 들어, 탄화수소, 왁스, 유지, 지방족 카복실산 또는 그의 염, 지방산 에스터, 중쇄 지방산 트라이글리세라이드(MCT), 고급 알코올 등을 들 수 있다.
- [0109] 탄화수소로서는, 예를 들어, 바셀린, 백색 바셀린, 유동 파라핀(경질 유동 파라핀, 중질 유동 파라핀), 고형 파라핀(파라핀), 스쿠알렌, 스쿠알렌, 세레신, 마이크로크리스탈린 왁스 등을 들 수 있고, 이들의 혼합물이어도 되고, 예를 들어, 파라핀과 마이크로크리스탈린 왁스의 혼합물 등을 들 수 있다.
- [0110] 왁스로서는, 예를 들어, 밀랍, 표백 밀랍, 라놀린 등을 들 수 있다.
- [0111] 유지로서는, 예를 들어, 올리브유, 피마자유, 참기름, 대두유 등을 들 수 있다.
- [0112] 지방족 카복실산으로서는, 예를 들어, 뷰티르산, 발레르산, 카프로산 등의 단쇄 지방산류, 카프릴산, 카프르산 등의 중쇄 지방산류, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 베헨산, 올레산, 리놀레산, 리놀렌산, 리시놀산(리시놀레산), 아라키돈산 등의 장쇄 지방산류, 석신산, 글루타르산, 아디프산, 세바스산 등의 지방족 다이카복실산류 등을 들 수 있고, 분지된 지방족 카복실산도 포함된다. 지방족 카복실산의 염으로서는, 예를 들어, 이들의 나트륨염 등을 들 수 있다.
- [0113] 본 발명에 있어서, 지방산 에스터란, 지방족 카복실산의 카복실기와 알코올이 에스터 결합한 화합물을 가리킨다. 지방족 카복실산의 카복실기와 에스터 결합해도 되는 알코올로서는, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, n-뷰탄올, n-펜탄올, n-헥산올, n-헵탄올, n-옥탄올, 아이소프로판올, 아이소뷰탄올, sec-뷰탄올, 아이소헵탄올 등의 1가 알코올, 에틸렌 글라이콜, 다이에틸렌 글라이콜, 프로필렌 글라이콜, 뷰틸렌 글라이콜, 글리세린 등의 다가 알코올, 다이폴리에틸렌 글라이콜, 폴리에틸렌 글라이콜, 다이프로필렌 글라이콜, 폴리프로필렌 글라이콜, 다이글리세린, 트라이글리세린, 폴리글리세린 등의 다가 알코올의 다량체(중합체) 등을 들 수 있다. 예를 들어, 라우르산 폴리에틸렌 글라이콜, 미리스트산 아이소프로필, 미리스트산 옥틸, 팔미트산 글라이콜, 스테아르산 폴리에틸렌 글라이콜, 올레산 아이소프로필, 리놀레산 프로필렌 글라이콜, 리놀렌산 에틸, 리시놀산(리시놀레산) 에틸렌 글라이콜, 아디프산 다이아이소프로필 등을 들 수 있다. 지방족 에스터가 2 이상의 에스터 결합을 갖는 경우, 그의 에스터 결합을 구성하는 알코올은 동일해도 상이해도 된다.
- [0114] 고급 알코올로서는, 예를 들어, 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 팔미틸 알코올(세틸 알코올), 스테아릴 알코올, 베헨일 알코올, 올레일 알코올, 리놀틸 알코올, 리놀렌일 알코올, 옥틸도데칸올 등을 들 수 있다.
- [0115] 본 발명의 의약 조성물에 배합되는 유 성분이 계면활성화제로서의 작용을 갖는 경우에는, 유 성분을 계면활성화제라고 바꿔 읽어도 된다.
- [0116] 본 발명의 의약 조성물에 배합되는 유 성분이 용해제(가용화제)로서의 작용을 갖는 경우에는, 유 성분을 용해제로서 바꿔 읽어도 된다.
- [0117] 본 발명의 의약 조성물에 유 성분을 배합하는 경우의 유 성분의 함유량은, 유 성분의 종류 등에 따라 적절히 조

정할 수 있고, 예를 들어 0.1~50%(w/w)이며, 1~40%(w/w)가 바람직하고, 10~30%(w/w)가 보다 바람직하지만, 본 발명의 의약 조성물의 제형이 연고제이면, 예를 들어 50%(w/w) 이상 포함되어 있어도 된다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 유 성분을 배합하는 경우에는, 유 성분을 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 된다.

- [0118] 본 발명의 의약 조성물은, 용매 및/또는 분산매를 추가로 포함하고 있어도 된다. 용매 및/또는 분산매를 포함하는 본 발명의 의약 조성물은, 구성 성분이 모두 용해 또는 일부 현탁되어 있어도 되고, 또한 에멀션 또는 반고체상의 형태여도 된다. 용매 및/또는 분산매는, 한정되는 것은 아니지만, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세린(글리세롤), 프로필렌 글라이콜, 1,3-부틸렌 글라이콜, 액체 폴리에틸렌 글라이콜, 매크로골 등) 등을 들 수 있다.
- [0119] 본 발명의 의약 조성물에 용매 및/또는 분산매를 배합하는 경우의 용매 및/또는 분산매의 함유량은, 그들의 종류 등에 따라 적절히 조절할 수 있지만, 예를 들어 의약 조성물의 총 중량에 대해서, 10%(w/w) 이상이 바람직하고, 30%(w/w) 이상이 보다 바람직하다. 또한, 본 발명의 의약 조성물에 용매 및/또는 분산매를 배합하는 경우에는, 용매 및/또는 분산매는, 1종 또는 2종 이상 함께 이용해도 된다.
- [0120] 본 발명의 의약 조성물을 에멀션으로서 사용하는 경우는, 본 발명의 의약 조성물은, 수중유형 에멀션(수상을 연속상으로 하여, 수상과 분산된 유성 액적으로 구성되는 에멀션)이어도 유중수형 에멀션(유상을 연속상으로 하여, 기름과 분산된 수상 액적으로 구성되는 에멀션)이어도 된다. 본 발명의 의약 조성물은, 바람직하게는 유중수형 에멀션이다.
- [0121] 유성 액적 또는 수상 액적의 평균 사이즈는, 예를 들어, 20~3000nm이고, 바람직하게는 50~2000nm이며, 보다 바람직하게는 100~1000nm이고, 더 바람직하게는 200~800nm이다.
- [0122] 본 발명의 의약 조성물은, 당해 기술 분야에 있어서 범용되는 통상의 방법에 따라 제조할 수 있다. 예를 들어, 유효 성분 외에, 안정화제, 항산화제, 방부제, 계면활성화제, 유 성분 등의 첨가제 및 물 등의 용매 및/또는 분산매를 혼합하여 제조할 수 있다. 또한 필요에 따라서, 당해 기술 분야에 있어서 범용되는 통상의 멸균 방법에 따라 무균 제제로서 제조할 수 있다. 멸균 방법으로는, 제조 공정 중에 사용 가능한 방법이면 특별히 제한은 없고, 예를 들어, 고압 증기 멸균, 여과 멸균, 건열 멸균, 전자선(EB) 멸균, 감마선 멸균, 에틸렌 옥사이드 가스(EOG) 멸균, 과산화 수소 가스 멸균이다.
- [0123] 본 발명의 의약 조성물은, 특별히 예고가 없는 한, 에피나스틴 또는 그의 염 이외의 의약 활성 성분을 포함하고 있어도 된다. 다른 의약 활성 성분으로서, 예를 들어, 항염증제, 항균제, 항바이러스제, 비타민제, 혈관수축제, 산동제(散瞳劑), 축동제(縮瞳劑), 안압 강하제, 안구건조증 치료제, 국소 마취제 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 의약 조성물은, 에피나스틴 또는 그의 염을 유일한 유효 성분으로서 포함하고 있어도 된다.
- [0124] 본 발명의 의약 조성물은, 특히 알레르기성 결막염의 치료제로서 유용하다. 본 발명에 있어서, 「알레르기성 결막염의 치료」란, 알레르기성 결막염 및 그 증상의 모든 치료(예를 들어, 개선, 경감, 진행의 억제 등) 및 그 예방이 포함된다.
- [0125] 본 발명에 있어서, 「안 조직」이란, 예를 들어, 결막, 각막, 누액, 방수, 전방 등을 들 수 있다. 특히 알레르기성 결막염의 치료를 위해서는, 에피나스틴 또는 그의 염은 결막 중으로 이행하는 것이 바람직하다.
- [0126] 본 발명에 있어서, 「환자」란, 인간에만 한정되지 않고 그 외의 동물, 예를 들어, 개, 고양이, 말 등도 의미한다. 환자는, 바람직하게는 포유동물이며, 보다 바람직하게는 인간이다. 본 발명에 있어서, 「치료 유효량」이란, 미치료 대상과 비교하여, 질환 및 그 증상의 치료 효과를 가져오는 양, 또는 질환 및 그 증상의 진행의 지연을 가져오는 양 등을 가리킨다.
- [0127] 본 발명의 의약 조성물은, 1일 1회 투여로 이용하는 것이 바람직하지만, 소망의 약효를 발휘하는 데 충분하면 용법 용량은 특별히 제한되지 않는다.
- [0128] 본 발명의 의약 조성물을 연고제, 크림제 또는 겔제로서 사용하는 경우, 그 투여량은 소망의 약효를 발휘하는 데 충분하면 특별히 제한은 없고, 또한 함유하는 유효 성분의 함유량이나 환자에 따라서 상이하다. 예를 들어 크림제에서는, 예를 들어 성인의 경우, 1회당 적량, 구체적으로는 약 1mg~약 5g, 바람직하게는 약 5mg~약 1g, 보다 바람직하게는 약 10mg~약 500mg, 특히 바람직하게는 약 20mg~약 100mg을 피부에 도포하여 투여할 수 있다. 예를 들어, 그 투여량은 30mg이다. 투여의 일례로서, 본 발명의 의약 조성물을 안과용 도포 투여용 제제로서 사용하는 경우, 환자 스스로가 의약 조성물을 적량, 예를 들어 약 20~약 40mg을 손가락에 꺼내, 한쪽 눈의 상안검 피부와 하안검 피부에 약 반분씩 되도록 분배하여 각각 도포하고, 다른 쪽 눈에 대해서도 마찬가지로 도

포한다. 한편, 실제의 사용에 있어서는, 의약 조성물을 칭량하지 않고, 1안 1회당의 상기 투여량을 기준으로 하여 환자 스스로가 의약 조성물을 눈대중으로 꺼내 사용해도 된다. 또한 본 발명의 의약 조성물이 수용되는 용기의 사이즈나 형상에도 따르지만, 투여량의 기준으로서, 성인의 집게손가락의 끝으로부터 제1 관절까지 약제를 놓은 양을 1FTU(1 핑거 팁 유닛)로 하여 예를 들어 0.5FTU 또는 1FTU를 꺼내 사용해도 된다.

[0129] 피부에 도포했을 경우의 적용 시간은, 0.5~24시간이 바람직하고, 2~12시간이 보다 바람직하고, 4~8시간이 더 바람직하다. 적용 시간을 경과한 후에는, 피부 상의 의약 조성물을 제거했다고 해도 피부 조직 중에 충분히 양의 유효 성분이 체류하고 있어, 이것이 서방되는 것에 의해 약효의 지속을 기대할 수 있다. 용법의 일례로서, 본 발명의 의약 조성물을 취침 전에 안검 피부에 투여하고, 기상 후에 제거하는 것에 의해, 낮 동안에 투여하지 않 고도 알레르기성 결막염을 치료 및 예방하는 효과의 지속을 기대할 수 있다.

[0130] 본 발명의 의약 조성물을 연고제, 크림제 또는 겔제로서 사용하는 경우, 수용되는 용기에는 특별히 제한은 없고, 튜브, 보틀, 캔 등의 어느 것에 수용되어 있어도 된다. 용기의 재질에 특별히 제한은 없고, 폴리에틸렌 (PE)제, 폴리프로필렌(PP)제, 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET)제, 폴리부틸렌 테레프탈레이트(PBT)제, 폴리프로 필렌-폴리에틸렌 코폴리머제, 폴리염화 바이닐제, 아크릴제, 폴리스타이렌제, 폴리환상 올레핀 코폴리머제 등의 수지제 용기, 알루미늄 등의 금속제 용기, 수지, 종이, 알루미늄박 등의 복수의 재료를 첩합하여 가공된 라미네 이트 용기여도 된다. 또한, 수지제 용기의 재질이, 예를 들어 폴리에틸렌이면, 폴리에틸렌은 그 밀도에 의해 분 류되고, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제, 직쇄상 저밀도 폴리에틸렌(LLDPE)제, 중밀도 폴리에틸렌(MDPE)제, 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)제 등의 용기를 이용할 수 있다.

[0131] 본 발명의 의약 조성물은, 하드 콘택트 렌즈 장용 시에 있어서도, 소프트 콘택트 렌즈 장용 시에 있어서도 사용 할 수 있다.

[0132] 이하에, 제제예 및 실시예를 나타내지만, 이들은 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것이고, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0133] 이하의 실시예에 있어서, 축합 리시놀레산 폴리글리세릴, 폴리옥시에틸렌 아르알킬 에터·스테아릴 알코올 혼합 물, 모노스테아르산 글리세롤, 모노올레산 폴리글리세릴, 모노스테아르산 폴리에틸렌 글라이콜, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60 및 폴리소르베이트 80은 하기의 것을 사용했지만, 본 발명은 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0134] · 축합 리시놀레산 폴리글리세릴: NIKKOL Hexaglyn PR-15

[0135] · 폴리옥시에틸렌 아르알킬 에터·스테아릴 알코올 혼합물: NIKKOL WAX230

[0136] · 모노스테아르산 글리세롤: 후지필름 와코 케미컬사제 모노스테아르산 글리세롤

[0137] · 모노올레산 폴리글리세릴: NIKKOL DGMO-CV

[0138] · 모노스테아르산 폴리에틸렌 글라이콜: NIKKOL MYS-2V

[0139] · 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60: NIKKOL HCO-60

[0140] · 폴리소르베이트 80: NIKKOL TO-10MV

[0141] 제제예

[0142] 이하에 본 발명의 대표적인 제제예를 나타낸다. 한편, 하기 제제예에 있어서 각 성분의 배합량은 제제 100g 중 의 함량이다. 또한, 「%(w/w)」는, 제제 100g 중의 각 성분의 함량(g)을 의미한다.

[0143] [제제예 1]

[0144] 에피나스틴 1.0g

[0145] 스쿠알렌 5.0g

[0146] 경질 유동 파라핀 5.0g

[0147] 세레신 3.0g

[0148] 백색 바셀린 10.0g

[0149] 표백 밀랍 1.0g

| | | |
|--------|---------------------------------|--------|
| [0150] | 글리세린 지방산 에스터 | 5.0g |
| [0151] | 다이뷰틸하이드록시톨루엔 | 0.1g |
| [0152] | 에데트산 나트륨 수화물 | 0.5g |
| [0153] | 진한 글리세린 | 15.0g |
| [0154] | 정제수 | 적량 |
| [0155] | [제제예 2] | |
| [0156] | 에피나스틴 염산염 | 0.75g |
| [0157] | 세틸 알코올 | 0.5g |
| [0158] | 백색 바셀린 | 8.0g |
| [0159] | 미리스트산 아이소프로필 | 4.0g |
| [0160] | 폴리소르베이트 | 800.5g |
| [0161] | 다이뷰틸하이드록시톨루엔 | 0.2g |
| [0162] | 2-머캅토벤즈이미다졸 | 0.05g |
| [0163] | 프로필렌 글라이콜 | 5.0g |
| [0164] | 수산화 나트륨 | 적량 |
| [0165] | 정제수 | 적량 |
| [0166] | [제제예 3] | |
| [0167] | 에피나스틴 염산염 | 0.5g |
| [0168] | 세틸 알코올 | 2.0g |
| [0169] | 스쿠알렌 | 10.0g |
| [0170] | 글리세린 지방산 에스터 | 4.0g |
| [0171] | 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 | 0.5g |
| [0172] | 2-머캅토벤즈이미다졸 | 0.3g |
| [0173] | 옥틸도데칸올 | 5.0g |
| [0174] | 에데트산 나트륨 수화물 | 0.5g |
| [0175] | 수산화 나트륨 | 적량 |
| [0176] | 정제수 | 적량 |
| [0177] | 추가로, 제제예 4~19를 표 1 및 표 2에 나타낸다. | |

표 1

| 성분 [% (w/w)] | 조제예 | | | | | | | | |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | |
| 에피나스틴 염산염 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | |
| 백색 바셀린 | 15 | 5.0 | 10 | 8.0 | 10 | 10 | 8.0 | 5.0 | |
| 경질 유동 파라핀 | 3.0 | 5.0 | 5.0 | 8.0 | 10 | 8.0 | 13 | 8.0 | |
| 스쿠알렌 | 5.0 | 5.0 | 8.0 | 8.0 | - | 8.0 | 3.0 | 8.0 | |
| 파라핀과 마이크로크리스탈린 왁스의 혼합물 | 3.5 | 4.0 | 3.5 | 2.5 | 5.0 | 3.0 | 5.0 | 3.0 | |
| 표백 밀랍 | 1.0 | 1.0 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.0 | 1.0 | |
| 축합 리시놀레산 폴리글리세릴 | 4.0 | 5.5 | 5.0 | 4.5 | 5.5 | 5.0 | 6.0 | 4.0 | |
| 2-머캅토벤조이미다졸 | 0.05 | 0.1 | - | 0.05 | 0.1 | 0.05 | 0.1 | 0.05 | |
| 다이뷰틸하이드록시틀루엔 | 2.0 | - | 2.0 | - | 1.0 | - | - | - | |
| 에데트산 나트륨 수화물 | 0.1 | 0.05 | 0.03 | 0.05 | 0.03 | 0.1 | 0.05 | 0.03 | |
| 진한 글리세린 | 10 | 15 | 10 | 12 | 10 | 8.0 | 15 | 13 | |
| 염화 나트륨 | 0.5 | 0.25 | 0.3 | 0.4 | 0.2 | 0.5 | 0.45 | 0.35 | |
| 수산화 나트륨 | 적량 | | | | | | | | |
| 정제수 | 적량 | | | | | | | | |

[0178]

표 2

| 성분 [% (w/w)] | 조제예 | | | | | | | | |
|---------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|--|
| | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | |
| 에피나스틴 염산염 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | |
| 백색 바셀린 | 10 | 10 | 15 | 5.0 | 8.0 | 10 | 15 | 15 | |
| 경질 유동 파라핀 | 5.0 | 8.0 | - | 10 | 8.0 | 5.0 | 5.0 | - | |
| 스쿠알렌 | 8.0 | - | 8.0 | 5.0 | - | 5.0 | 3.0 | 5.0 | |
| 표백 밀랍 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | - | 2.0 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | |
| 스테아르산 폴리옥실 40 | 5.0 | - | - | 5.0 | - | - | - | - | |
| 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60 | - | 5.0 | 5.0 | - | - | - | - | - | |
| 폴리옥시에틸렌 (20) 폴리옥시프로필렌 (4) 세틸 에터 | 1.0 | - | 3.0 | 3.0 | - | - | - | - | |
| 올레산 소르비탄 | - | - | - | - | 4.0 | - | - | - | |
| 스테아르산 글리세릴 | - | - | - | - | - | 5.0 | - | - | |
| 모노올레산 폴리글리세릴 | - | - | - | - | - | - | 5.0 | 5.0 | |
| 2-머캅토벤조이미다졸 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 1.0 | |
| 다이뷰틸하이드록시틀루엔 | 2.0 | 2.0 | 2.0 | - | 2.0 | 2.0 | 2.0 | - | |
| 세틸 알코올 | 5.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | 8.0 | - | - | 5.0 | |
| 에데트산 나트륨 수화물 | - | - | - | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 1.0 | 1.0 | |
| 진한 글리세린 | 5.0 | - | - | - | 15 | 20 | 10 | 20 | |
| 매크로골 400 | 20 | 20 | 20 | 20 | - | - | - | - | |
| 염화 나트륨 | - | - | - | - | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | |
| 시트르산 나트륨 수화물 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | - | - | - | - | |
| 수산화 나트륨 | 적량 | | | | | | | | |
| 정제수 | 적량 | | | | | | | | |

[0179]

[0180] 실시예

[0181] 1. 알레르기성 결막염 모델을 이용한 약효 평가 시험(1)

[0182] 알레르기성 결막염에 대한 항알레르기 작용을 평가하기 위해, 모르모트를 이용하여 알레르기성 결막염 모델을 제작하고, 본 발명의 의약 조성물의 치료 효과를 검토했다.

[0183] (1) 피험 제제의 조제

[0184] 범용적인 방법을 이용하여, 유효 성분인 에피나스틴 염산염과 백색 바셀린, 경질 유동 파라핀, 스쿠알렌, 파라핀과 마이크로크리스탈린 왁스의 혼합물, 표백 밀랍, 글리세린 지방산 에스터의 유 성분과, 에테트산 나트륨 수화물, 2-머캅토벤조이미다졸, 수산화 나트륨, 염화 나트륨, 진한 글리세린 및 정제수를 혼합하여, 유중수형 에멀션의 형태의 피험 제제 1~3을 조제했다. 피험 제제 1~3의 유효 성분인 에피나스틴 염산염의 양은, 각각 0.005%(w/w), 0.05%(w/w), 0.5%(w/w)가 되도록 조정하고, 수산화 나트륨의 첨가량은 에피나스틴 염산염의 양에 맞추어 적절히 조정하고, 나머지의 첨가제에 대해서는 각 제제에 있어서 동량씩 첨가했다. 또한, 에피나스틴 염산염 및 수산화 나트륨을 첨가하는 것을 제외하고, 피험 제제 1~3과 마찬가지로의 방법을 이용하여, 에피나스틴 염산염 및 수산화 나트륨을 포함하지 않는 유중수형 에멀션의 형태의 피험 제제 4를 조제했다. 또한, 일본에서 출시되어 있는 「알레지온^(등록상표) LX 점안액 0.1%」를 피험 제제 5로서 이용했다.

[0185] (2) 결막염 모델의 제작 및 평가 시험 방법

[0186] 모르모트(웅성, Hartley계)를 무작위로 에멀션의 피험 제제 투여군(피험 제제 1~4의 투여군) 및 점안액의 피험 제제 투여군(피험 제제 5의 투여군)으로 분류했다(각 군: 복수 마리). 에멀션의 피험 제제 투여군(피험 제제 1~4의 투여군)에서는, 모르모트에게 케타랄 및 셀라탈의 혼합 마취액을 근육내 투여하여 전신 마취를 실시하고, 오른쪽 안검 주위의 체모를 바리칸 및 전동 면도기로 체모했다. 각 피험 제제 투여군에 있어서의 모르모트의 우안에 히스타민 용액을 점안하여 결막염을 야기시켜, 알레르기성 결막염 모델을 제작했다.

[0187] 에멀션의 피험 제제 투여군(피험 제제 1~4의 투여군)에서는, 모르모트에게 전신 마취를 실시한 후, 히스타민 용액 점안의 24시간 전에 피험 제제를 우안의 상하 안검에 15 μL씩 도포하고, 엘리자베스 칼라를 장착했다. 한편, 점안액의 피험 제제 투여군(피험 제제 5의 투여군)에서는, 히스타민 용액 점안의 8시간 전에 모르모트의 우안에 피험 제제를 10 μL 점안했다. 히스타민 용액 점안 전에, 각 피험 제제 투여군의 모르모트에 아이소플루레인 흡입 마취하에서 에반스 블루 용액을 귀 정맥내 투여했다.

[0188] 히스타민 용액 점안 후에, 각 피험 제제 투여군의 모르모트를 아이소플루레인 흡입 마취하에서 안락사시키고, 오른쪽 안구 및 안검 조직을 적출했다. 각 적출 조직의 중량을 측정 후에, 적출 조직을 색소 추출액(황산 나트륨 함유 아세톤 용액)에 침지하여 색소를 추출했다.

[0189] 적출 조직을 침지한 색소 추출액을 원심분리하고, 상청을 샘플로 하여, 분광 광도계를 이용하여 620nm의 흡광도를 측정했다. 범용되는 수법으로 각 피험 제제 투여군에 있어서의 결막 조직 중량당의 색소 누출량(μg/g)의 평균치 및 표준오차를 구했다.

[0190] (3) 시험 결과 및 고찰

[0191] 시험 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

| 투여군 | 색소 누출량(μg/g) |
|---------|--------------|
| 피험 제제 1 | 10.9±0.3 |
| 피험 제제 2 | 7.3±0.3 |
| 피험 제제 3 | 3.7±0.1 |
| 피험 제제 4 | 13.8±0.1 |
| 피험 제제 5 | 6.0±0.1 |

[0192]

[0193] 유효 성분인 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하지 않는 피험 제제 4에 대해서, 안검 피부에 도포한 피험 제제 1~3은, 모두 색소 누출량이 저하되어 있어, 피험 제제 1~3이 알레르기 결막염의 치료 효과를 가짐이 나타났다.

[0194] 또한, 피험 제제 5에 있어서의 점안 투여 후 8시간의 시점과, 피험 제제 2 및 3에 있어서의 도포 투여 후 24시간의 시점에서, 동일한 정도 이상의 치료 효과를 나타냈다. 즉, 피험 제제 2 및 3의 치료 효과는, 피험 제제 5에 비해 장시간 지속됨이 나타났다.

[0195] 따라서, 실제로, 알레르기성 결막염 치료제로서 사용되고 있는 피험 제제 5의 점안 횟수가 1일 2회인 것을 감안하면, 본 발명의 의약 조성물은, 1일 1회의 도포 투여로 충분히 알레르기성 결막염 치료제로서의 효과를 발휘함

이 시사되었다.

[0196] 2. 알레르기성 결막염 모델을 이용한 약효 평가 시험(2)

[0197] 상기 「1. 알레르기성 결막염 모델을 이용한 약효 평가 시험(1)」과 마찬가지로, 본 발명의 의약 조성물의 치료 효과를 검토했다.

[0198] (1) 피험 제제의 조제

[0199] 범용적인 방법을 이용하여, 아래 표 4의 농도가 되도록, 유효 성분인 에피나스틴 염산염과 각 첨가제 성분 및 정제수를 혼합하여 피험 제제 6~13을 조제했다. 한편, 피험 제제 6, 7, 10 및 11은 유중수형 에멀션의 형태이며, 또한 피험 제제 8, 9, 12 및 13은 수중유형 에멀션의 형태이다.

표 4

| 성분 [% (w/w)] | 피험 제제 | | | | | | | |
|------------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| 에피나스틴 염산염 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 백색 바셀린 | 3.0 | 5.0 | 3.0 | 3.0 | - | 5.0 | - | - |
| 경질 유동 파라핀 | - | 8.0 | - | 5.0 | 13 | 8.0 | - | - |
| 스쿠알렌 | - | - | 5.0 | - | - | 8.0 | - | - |
| 파라핀과 마이크로크리스탈린 왁스의 혼합물 | - | - | - | - | - | 3.0 | - | - |
| 표백 밀랍 | - | - | - | - | - | 30 | - | - |
| 축합 리시놀레산 폴리글리세릴 리세릴 | 5.0 | 4.0 | - | - | - | - | - | - |
| 중쇄 지방산 트라이글리세라이드 | 5.0 | - | - | - | - | - | 20 | - |
| 폴리옥시에틸렌 아르알킬 에터-스테아릴 알코올 혼합물 | - | - | 5.0 | - | - | - | - | - |
| 모노스테아르산 글리세롤 | - | - | - | 5.0 | - | - | - | - |
| 모노올레산 폴리글리세릴 | - | - | - | - | - | 4 | - | - |
| 모노스테아르산 폴리옥시에틸렌 글라이콜 | - | - | - | - | 5 | - | - | - |
| 세바스산 다이에틸 | - | - | - | - | - | - | - | 20 |
| 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60 | - | - | - | - | - | - | 5.0 | - |
| 폴리소르베이트 80 | - | - | - | - | - | - | - | 5.0 |
| 카보폴 | - | - | - | - | - | - | 2.0 | - |
| 하이드록시에틸셀룰로스 | - | - | - | - | - | - | - | 5.0 |
| 진한 글리세린 | 15 | 13 | 15 | 15 | - | 13 | - | - |
| 1, 3-부틸렌 글라이콜 | - | - | - | - | 15 | - | 10 | 10 |
| 수산화 나트륨 | 적량 | | | | | | | |
| 정제수 | 적량 | | | | | | | |

[0200]

[0201] (2) 결막염 모델의 제작 및 평가 시험 방법

[0202] 상기 「1. 알레르기성 결막염 모델을 이용한 약효 평가 시험(1)」과 마찬가지로의 방법에 따라, 알레르기성 결막염 모델을 제작하여(각 피험 제제: 복수 마리), 피험 제제 6~13에 대한 결막 조직 중량당의 색소 누출량($\mu\text{g/g}$)의 평균치 및 표준오차를 구했다.

[0203] (3) 시험 결과 및 고찰

[0204] 시험 결과를 표 5에 나타낸다.

표 5

| 투여군 | 색소 누출량(μg/g) |
|----------|--------------|
| 피험 제제 6 | 3.9±0.2 |
| 피험 제제 7 | 3.3±0.3 |
| 피험 제제 8 | 3.9±0.2 |
| 피험 제제 9 | 5.0±0.3 |
| 피험 제제 10 | 3.7±0.2 |
| 피험 제제 11 | 5.1±0.4 |
| 피험 제제 12 | 7.6±0.4 |
| 피험 제제 13 | 5.2±0.2 |

[0205]

[0206]

상기의 피험 제제 4(유효 성분인 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하지 않는 제제)에 대한 색소 누출량(μg/g)과 비교하면, 안검 피부에 도포한 피험 제제 6~13은, 첨가물의 성분은 상이하지만, 모두 색소 누출량이 저하됨이 나타났다. 따라서, 본 발명의 의약 조성물은, 1일 1회의 도포 투여로 충분히 알레르기성 결막염 치료제로서의 효과를 발휘함이 시사되었다.

[0207]

3. 피부 자극성 평가 시험

[0208]

토끼를 이용하여, 유효 성분으로서 에피나스틴 또는 그의 염을 포함하는 조성물을 안검 피부에 투여했을 때의 피부 자극성의 유무를 검토했다.

[0209]

(1) 피험 제제의 조제

[0210]

피험 제제로서, 피험 제제 3 및 피험 제제 4와, 상기 「1. 알레르기성 결막염 모델을 이용한 약효 평가 시험(1)」과 마찬가지로의 방법으로 조제한 유중수형 에멀션의 형태의 피험 제제 14를 이용했다. 피험 제제 3 및 4는, 상기 「1. 알레르기성 결막염 모델을 이용한 약효 평가 시험(1)」과 마찬가지로의 방법으로 재차 조제하고, 피험 제제 14는, 에피나스틴 염산염의 양을 1%(w/w)가 되도록 조정하고, 수산화 나트륨의 첨가량은 에피나스틴 염산염의 양에 맞추어 적절히 조정하고, 나머지의 첨가제에 대해서는 피험 제제 3 및 피험 제제 4와 동량씩 첨가하여, 조제했다.

[0211]

(2) 평가 시험 방법

[0212]

적절히 순화를 행한 토끼(웅성, Kbl: JW)에게, 케타랄 및 셀락탈의 혼합 마취액을 근육내 투여하여 전신 마취를 실시한 후, 바리칸, 전기 전기 면도기 혹은 눈썹 면도기를 이용하여, 토끼의 눈꺼풀의 가장자리보다 약 5mm 떨어진 상안검의 부위의 털깎기를 행했다. 추가로, 속눈썹이나 투여 부위에 접촉할 가능성이 있는 털을 제거했다. 이들 토끼에게 엘리자베스 칼라를 장착하고, 무치치군, 피험 제제 3, 4 및 14의 각 투여군에 할당했다. 각 투여군에 있어서, 마이크로맨을 이용하여, 각 피험 제제 30μL를 상안검 상에 도포했다. 정기적으로 토끼 상태를 관찰함과 함께, 투여 후 약 3, 6, 및 24시간에 있어서 Draize법에 의한 피부 반응 판정 기준에 따라 피험 물질 도포 부위의 피부 반응을 판정했다.

[0213]

한편, Draize법에 의한 피부 반응의 판정 기준은, 하기의 증상에 기초하여 스코어 붙인 것이다.

[0214]

<홍반 가피(痂皮) 형성(홍반 스코어)>

[0215]

0: 홍반 없음

[0216]

1: 매우 경도의 홍반(겨우 인정될 정도)

[0217]

2: 분명한 홍반

[0218]

3: 중등도 내지 강한 홍반

[0219]

4: 심홍색의 강한 홍반에 가벼운 가피 형성(장애는 심부)

[0220]

<부종 형성(부종 스코어)>

[0221]

0: 부종 없음

[0222]

1: 매우 경도의 부종(겨우 인정될 정도)

- [0223] 2: 분명한 부종(주위와 분명하게 구분 가능)
- [0224] 3: 중등도 부종(1mm 정도 솟아 있음)
- [0225] 4: 강한 부종(1mm 이상 솟아 있고, 주위에도 퍼진다)
- [0226] (3) 시험 결과 및 고찰
- [0227] 무처치군(n=2) 및 피험 제제 4의 투여군(n=4)에 대해서는, 각 시점(투여 후 3, 6 및 24시간)의 홍반 스코어 및 부종 스코어는 0이며, 피부 자극성을 나타내는 명확한 소견은 인정되지 않았다. 그 때문에, 본 시험에서 이용된 유중수형 에멀션의 형태의 제제의 기체에 대해서는 안전성에의 염려가 극히 낮음이 나타났다.
- [0228] 피험 제제 3의 투여군(n=5)에 있어서는, 각 시점(투여 후 3, 6 및 24시간)의 부종 스코어는 0이며, 투여 후 3 및 6시간의 홍반 스코어는 0이었지만, 투여 후 24시간에 있어서 1안검에 홍반 스코어 1이 인정되었다. 피험 제제 14의 투여군(n=5)에 있어서는, 각 시점(투여 후 3, 6 및 24시간)의 부종 스코어는 0이었지만, 투여 후 3, 6, 및 24시간에 있어서 5안검 모두에 홍반 스코어 1이 인정되었다.
- [0229] 따라서, 유효 성분으로서 에피나스틴 또는 그의 염을 포함하는 조성물을 안검 피부에 투여했을 경우, 에피나스틴 또는 그의 염의 농도가 높을수록 피부 자극성을 나타내는 경향이 있는 것, 안전성의 관점에서 에피나스틴 또는 그의 염의 농도는 1%(w/w) 미만이 바람직한 것, 그리고, 에피나스틴 또는 그의 염의 농도는 0.5%(w/w)가 특히 바람직한 것이 나타났다. 한편, 피험 제제 3 및 14에서 인정된 피부 자극성은 모두 경도이므로, 양 제제 모두 임상상, 안전성에의 염려는 낮다고 생각된다.
- [0230] 4. 인간에 있어서의 약효 평가 시험
- [0231] 인간에 있어서의 알레르기성 결막염에 대한 항알레르기 작용을 평가하기 위해, 임상 시험을 실시하여, 본 발명의 의약 조성물의 치료 효과를 검토했다.
- [0232] (1) 피험 제제의 조제
- [0233] 범용적인 방법을 이용하여, 유효 성분인 에피나스틴 염산염과, 백색 바셀린, 경질 유동 파라핀, 스쿠알렌, 파라핀과 마이크로크리스탈린 왁스의 혼합물, 표백 밀랍, 글리세린 지방산 에스터의 유 성분과, 에테트산 나트륨 수화물, 2-머캅토벤조이미다졸, 수산화 나트륨, 염화 나트륨, 진한 글리세린 및 정제수를 혼합하여, 크림 제제 1 및 2를 조제했다. 크림 제제 1 및 2의 유효 성분인 에피나스틴 염산염의 양은, 각각 0.05%(w/w) 및 0.5%(w/w)가 되도록 조정하고, 수산화 나트륨의 첨가량은 에피나스틴 염산염의 양에 맞추어 적절히 조정하고, 나머지의 첨가제에 대해서는 각 제제에 있어서 동량씩 첨가했다. 또한, 에피나스틴 염산염 및 수산화 나트륨을 첨가하는 것을 제외하고, 크림 제제 1 및 2와 마찬가지로의 방법을 이용하여, 에피나스틴 염산염 및 수산화 나트륨을 포함하지 않는 플라시보용의 크림 제제 3을 조제했다.
- [0234] (2) 시험 방법
- [0235] 삼나무 화분 향원 유발에 의해 알레르기 반응이 인정되는 건강 성인 지원자(각 코호트 8명)를 대상으로 하여, 미리 피험자마다의 지적(至適) 향원 농도를 결정한 후, 크림 제제(코호트 1: 크림 제제 1, 코호트 2: 크림 제제 2) 또는 플라시보용의 크림 제제 3을 좌우에 무작위로 할당했다. 이중맹검법하에서 한쪽 안검(상하 안검)에 크림 제제 1 또는 2를, 다른 안검(상하 안검)에 플라시보용의 크림 제제 3을 도포하고, 도포 후 25시간(1일 1회 투여하는 경우의 투여 간격에 상당)에 향원 유발을 행했다.
- [0236] (3) 향원 유발에 의한 알레르기 증상의 평가 방법
- [0237] 안 소양감(癢痒感) 및 결막 충혈(안구 결막 충혈 및 안검 결막 충혈)에 대해, 증상의 증증도에 기초한 판정 기준을 이용하여 스코어를 붙이는 것에 의해 평가했다. 한편, 안 소양감의 스코어는 0~4의 5단계, 결막 충혈의 스코어는 0~6(안구 결막 충혈 0~3과 안검 결막 충혈 0~3의 합계 스코어)의 7단계이다.
- [0238] (4) 시험 결과 및 고찰
- [0239] 향원 유발 후의 3시점(3분, 5분 및 10분 후)의 평균의 안 소양감 스코어, 및 향원 유발 후의 3시점(5분, 10분 및 20분 후)의 평균의 결막 충혈 스코어를 표 6에 나타낸다. 한편, 표 중의 평균치, 표준 편차에 대해서는 범용적인 통계 처리에 의해 산출되는 것이다.

표 6

| 코호트 | 투여군 | 평균치 (표준 편차) | |
|-----|----------------|-------------|-------------|
| | | 안 소양감 스코어 | 결막 충혈 스코어 |
| 1 | 크림 제제 1 | 0.63(0.653) | 2.50(1.808) |
| | 크림 제제 3 (플라시보) | 1.17(0.873) | 3.00(0.617) |
| 2 | 크림 제제 2 | 0.71(0.375) | 1.67(1.425) |
| | 크림 제제 3 (플라시보) | 1.92(0.154) | 3.00(0.713) |

[0240]

[0241]

표 6에 나타나는 바와 같이, 크림 제제 1 및 2는, 모두 1일 1회 상당의 투여에 있어서 안 소양감 스코어 및 결막 충혈 스코어에 크림 제제 3(플라시보)과의 차이가 인정되고, 특히, 0.5%(w/w) 에피나스틴 염산염을 함유하는 크림 제제 2는, 양 스코어 모두 현저하게 큰 차이를 나타냈다.

[0242]

따라서, 본 발명의 의약 조성물은, 인간에 있어서 알레르기성 결막염 치료제로서의 효과를 가짐이 나타났다. 또한, 본 시험에 있어서 어느 피험 제제도 안검 도포했을 때에 부작용의 발현은 인정되지 않아, 의약품으로서 충분히 인용(忍容)할 수 있는 것이었다.

[0243]

알레르기성 결막염은, 화분 등의 알레르겐에 의해, 결막, 즉, 안검(눈꺼풀)의 이측과 흰자위의 부분을 덮고 있는 점막에 염증을 일으키는 병이다. 그리고, 현재의 알레르기성 결막염의 치료는 점안약을 눈의 표면에 직접 투여하는 것이 기본이다. 한편, 안검 피부는, 얼굴의 피부로부터 연속하여 안구를 상하로부터 덮어 보지(保持)하는 기관이지만, 상기의 시험 결과에 나타나는 바와 같이, 저농도의 에피나스틴 또는 그의 염을 포함하는 크림제를 1일 1회 안검 피부에 투여했을 경우에도, 알레르기성 결막염의 치료제로서 치료 효과를 발휘한 것, 더하여, 피부가 얇고 자극에 민감한 안검 피부에의 투여여도 안전성면에서의 염려를 최소화할 수 있었던 것은 놀랄 만한 결과이다.

[0244]

5. 제제 특성 평가 시험

[0245]

본 발명의 의약 조성물을 안과용 도포 투여용 제제로서 이용하는 경우의 제제의 사용감에 주목하여, 본 발명의 의약 조성물의 제제 특성의 평가를 실시했다.

[0246]

(1) 피험 제제의 조제

[0247]

피험 제제로서, 상기 「2. 알레르기성 결막염 모델을 이용한 약효 평가 시험(2)」의 피험 제제 6~13을 이용했다. 추가로, 범용적인 방법을 이용하여, 아래 표 7~9의 농도가 되도록, 유효 성분인 에피나스틴 염산염과, 각 첨가제 성분 및 정제수를 혼합하여, 유중수형 에멀션의 형태의 피험 제제 15~20 및 수중유형 에멀션의 형태의 피험 제제 21~29를 조제했다.

표 7

| 성분 [% (w/w)] | 피험 제제 | | | | | |
|------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
| 에피나스틴 염산염 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 백색 바셀린 | - | - | - | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 경질 유동 파라핀 | 13 | 13 | 13 | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| 스쿠알렌 | - | - | - | 8.0 | 8.0 | 8.0 |
| 파라핀과 마이크로크리스탈린 왁스의 혼합물 | 10 | 20 | 30 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 표백 밀랍 | - | - | - | 5.0 | 10 | 20 |
| 모노스테아르산 폴리메틸렌 글라이콜 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | - | - | - |
| 모노올레산 폴리글리세릴 | - | - | - | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| 진한 글리세린 | - | - | - | 13 | 13 | 13 |
| 1, 3-뷰틸렌 글라이콜 | 15 | 15 | 15 | - | - | - |
| 수산화 나트륨 | 적량 | | | | | |
| 정제수 | 적량 | | | | | |

[0248]

표 8

| 성분 [% (w/w)] | 시험 제제 | | | | | |
|------------------------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 |
| 에피나스틴 염산염 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 백색 바셀린 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 | 3.0 |
| 경질 유동 파라핀 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | - | - | - |
| 스쿠알렌 | - | - | - | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 파라핀과 마이크로크리스탈린 왁스의 혼합물 | - | 25 | - | - | - | - |
| 표백 밀랍 | - | - | 25 | - | - | - |
| 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | - | - | - |
| 폴리옥시에틸렌 아르알킬 에터 스테아릴 알코올 혼합물 | - | - | - | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| 세틸 알코올 | - | - | - | 10 | 20 | 30 |
| 하이드록시에틸셀룰로스 | 10 | 5.0 | 10 | - | - | - |
| 진한 글리세린 | 10 | 10 | 10 | 15 | 15 | 15 |
| 수산화 나트륨 | 적량 | | | | | |
| 정제수 | 적량 | | | | | |

[0249]

표 9

| 성분 [% (w/w)] | 시험 제제 | | |
|--------------------|-------|-----|-----|
| | 27 | 28 | 29 |
| 에피나스틴 염산염 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| 백색 바셀린 | 3.0 | - | - |
| 경질 유동 파라핀 | - | 13 | - |
| 스쿠알렌 | 5.0 | - | - |
| 중쇄 지방산 트라이글리세라이드 | - | - | 20 |
| 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| 진한 글리세린 | 13 | 13 | 15 |
| 수산화 나트륨 | 적량 | | |
| 정제수 | 적량 | | |

[0250]

[0251] (2) 평가 시험 방법

[0252] 안검 피부는 조직이 매우 얇고 부드럽고, 또한 안검 피부를 강하게 압박하면 직하에 있는 안구의 통증이나 시야에 영향을 미칠 염려가 있기 때문에, 본 발명의 의약 조성물을 안검 피부에 투여하는 경우를 상정하여, 피험자 4명을 대상으로, 각 시험 제제를 인공 피부에 도포했을 때의 사용감을 평가했다. 또한 추가로, 각 시험 제제의 점도를 측정했다.

[0253] 피험자는, 연고 단지에 들어간 각 시험 제제를 집게 손가락으로 적량(쌀알 크기를 기준) 꺼내, 인공 피부에 2cm × 2cm 정도의 범위에서 좌우로 퍼서 도포 조작을 실시했다. 도포 시의 사용감에 대해서는, 압박의 강도와 제제의 퍼기 쉬움을 각각 하기의 3단계로 각각 스코어 붙이기를 하여, 스코어를 합계한 값을 각 시험 제제에 있어서의 평가점으로 했다. 평가점은, 최대 16점(피험자 1인당 최대 4점 × 4명)이다. 한편, 시험 제제 27~29에 대해서는 최대 8점(피험자 1인당 최대 4점 × 피험자 2명에서의 평가)으로 했다.

[0254] <압박의 강함>

[0255] 2점: 압박을 하지 않고 도포를 할 수 있다

[0256] 1점: 약간 압박을 함으로써 도포를 할 수 있다

[0257] 0점: 강하게 압박을 함으로써 도포를 할 수 없다/강하게 압박해도 도포를 할 수 없다

[0258] <제제의 퍼기 쉬움>

[0259] 2점: 용이하게 균일하게 도포를 할 수 있다

- [0260] 1점: 균일하게 도포를 할 수 있다
- [0261] 0점: 균일하게 도포를 할 수 없다
- [0262] 시험에 사용하는 인공 피부는, 안검 피부의 유연성에 가장 가깝다고 느끼는 기재로서 시판의 Spacerail L988을 이용했다.
- [0263] 각 피험 제제의 점도에 대해서는, 제17개정 일본 약국방의 일반 시험법에 기재된 점도 측정법에 준하여 원추-평판형 회전 점도계(콘 플레이트형 점도계)를 이용하여, 온도 20℃±0.1℃로 하여 측정했다.
- [0264] (3) 시험 결과 및 고찰
- [0265] 시험 결과를 표 10(점도의 순서로 바꿔 정렬)에 나타낸다.

표 10

| 피험 제제 | 평가점 | 점도 (Pa·s) |
|-------|--------|-----------|
| 27 | 8/8점 | 0.0033 |
| 28 | 8/8점 | 0.0035 |
| 29 | 8/8점 | 0.0040 |
| 9 | 16/16점 | 0.30 |
| 10 | 16/16점 | 0.64 |
| 12 | 16/16점 | 0.67 |
| 8 | 16/16점 | 0.96 |
| 26 | 16/16점 | 3.8 |
| 13 | 16/16점 | 10.6 |
| 24 | 16/16점 | 11.0 |
| 15 | 16/16점 | 16.4 |
| 25 | 12/16점 | 17.7 |
| 16 | 12/16점 | 32.5 |
| 6 | 16/16점 | 42.9 |
| 19 | 14/16점 | 62.4 |
| 17 | 11/16점 | 83.9 |
| 18 | 13/16점 | 93.9 |
| 21 | 14/16점 | 103 |
| 7 | 14/16점 | 132 |
| 11 | 7/16점 | 152 |
| 20 | 11/16점 | 155 |
| 23 | 2/16점 | 160 |
| 22 | 6/16점 | 255 |

- [0266]
- [0267] 표 10에 나타나는 바와 같이, 피험 제제의 점도가 낮으면 인공 피부에 도포했을 때의 사용감이 좋고, 반대로 피험 제제의 점도가 높아지면 인공 피부에 도포했을 때의 사용감이 나빠지는 경향이 있음이 시사되었다. 안검 피부는 다른 부위의 피부와 비교하여 매우 얇고 부드럽기 때문에 도포하기 어렵고, 또한 안검 피부 조직의 직하에 안구가 있기 때문에, 강한 압압을 가하면서 도포할 수 없다. 따라서, 본 발명의 의약 조성물을 안과용 도포 투여용 제제로서 이용하는 경우에 있어서는, 안구에는 자극을 주지 않고, 또한 안검 피부에 용이하게 균일하게 도포할 수 있는 제제 특성으로서, 제제 점도가 낮은 것이 바람직하고, 예를 들어 150Pa·s 이하의 점도를 갖는 제제인 것이 보다 바람직하다고 생각된다.

산업상 이용가능성

- [0268] 본 발명은, 저농도이고 또한 투여 횟수를 줄여도 충분한 치료 효과를 가져, 안전성면에서의 염려가 최소화되고, 또한, 사용감이 우수한, 유효 성분으로서 에피나스틴 또는 그의 염을 함유하는 도포 투여용 의약 조성물을 제공한다.