



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

(11) 공개번호 10-2025-0030490  
(43) 공개일자 2025년03월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/135 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
A61K 31/135 (2013.01)  
A61K 47/02 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2025-7002774  
(22) 출원일자(국제) 2023년07월05일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2025년01월24일  
(86) 국제출원번호 PCT/JP2023/024965  
(87) 국제공개번호 WO 2024/010039  
국제공개일자 2024년01월11일

(30) 우선권주장  
JP-P-2022-109256 2022년07월06일 일본(JP)

(71) 출원인  
로토 세이야쿠 가부시키키가이샤  
일본국 오사카시 이쿠노쿠 타츠미니시 1초메 8만 1고

(72) 발명자  
오가와 요코  
일본 오사카후 오사카시 이쿠노쿠 다쓰미니시 1초메 8만 1고 로토 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

기타자와 쇼타  
일본 오사카후 오사카시 이쿠노쿠 다쓰미니시 1초메 8만 1고 로토 세이야쿠 가부시키키가이샤 내

(74) 대리인  
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **안과 조성물**

**(57) 요약**

본 발명은, 트라마돌 또는 그의 염을 함유하는 안과 조성물로서, 해당 안과 조성물의 pH가 4.0~6.8이며, 해당 안과 조성물과 접하는 부분의 일부 또는 전부가 플라스틱으로 형성된 용기에 수용하여 이루어지는 안과 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 9/08* (2013.01)

*A61P 27/02* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

트라마돌 또는 그의 염을 함유하는 안과 조성물로서, 해당 안과 조성물의 pH가 4.0~6.8이며, 해당 안과 조성물과 접하는 부분의 일부 또는 전부가 플라스틱으로 형성된 용기에 수용하여 이루어지는 안과 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 플라스틱이, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 환상 올레핀 코폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, 안과 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

완충제를 추가로 함유하는, 안과 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 트라마돌 또는 그의 염의 함유량이 안과 조성물의 총량을 기준으로 하여 0.01w/v%~10w/v%인, 안과 조성물.

#### 청구항 5

플라스틱으로 형성된 용기에 수용하여 이루어지는 트라마돌 또는 그의 염을 함유하는 안과 조성물의 pH를 4.0~6.8로 하는 것을 포함하는, 해당 안과 조성물에 있어서의 트라마돌 또는 그의 염의 안정성을 향상시키는 방법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서,

상기 플라스틱이, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 환상 올레핀 코폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, 방법.

#### 청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

상기 안과 조성물이 완충제를 추가로 함유하는, 방법.

### 발명의 설명

#### 기술분야

[0001] 본 발명은, 안과 조성물에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 트라마돌은 약(弱)오피오이드로 분류되는 비마약성 진통약이며, 암성 동통 등의 전신성 진통약으로서 이용되고 있다(비특허문헌 1).

#### 선행기술문헌

#### 비특허문헌

[0003] (비특허문헌 0001) 트라마달(등록상표) 주 100 첨부 문서

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0004] 다른 한편, 트라마달을 안과 영역에 있어서의 질환의 치료약으로서 이용하는 경우, 트라마달을 함유하는 안과 제제에는 일정한 안정성을 갖고 있을 것이 요구되지만, 지금까지 트라마달을 함유하는 안과 제제의 안정성에 관한 지견은 전혀 보고되어 있지 않다. 본 발명은, 안정성이 우수한 신규한 트라마달 함유 안과 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

**과제의 해결 수단**

[0005] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위하여 예의 검토를 행한 결과, 트라마달을 함유하는 안과 조성물을 특정 범위의 pH로 함으로써, 플라스틱으로 형성된 용기에 수용했을 경우에도, 당해 안과 조성물의 안정성이 현저하게 향상됨을 발견했다. 본 발명은, 이 지견에 기초하는 것으로, 이하의 각 발명을 제공하는 것이다.

[0006] [1]

[0007] 트라마달 또는 그의 염을 함유하는 안과 조성물로서, 해당 안과 조성물의 pH가 4.0~6.8이며, 해당 안과 조성물과 접하는 부분의 일부 또는 전부가 플라스틱으로 형성된 용기에 수용하여 이루어지는 안과 조성물.

[0008] [2]

[0009] 상기 플라스틱이, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 환상 올레핀 코폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, [1]에 기재된 안과 조성물.

[0010] [3]

[0011] 완충제를 추가로 함유하는, [1] 또는 [2]에 기재된 안과 조성물.

[0012] [4]

[0013] 상기 트라마달 또는 그의 염의 함유량이 안과 조성물의 총량을 기준으로 하여 0.01w/v%~10w/v%인, [1]~[3] 중 어느 하나에 기재된 안과 조성물.

[0014] [5]

[0015] 플라스틱으로 형성된 용기에 수용하여 이루어지는 트라마달 또는 그의 염을 함유하는 안과 조성물의 pH를 4.0~6.8로 하는 것을 포함하는, 해당 안과 조성물에 있어서의 트라마달 또는 그의 염의 안정성을 향상시키는 방법.

[0016] [6]

[0017] 상기 플라스틱이, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 환상 올레핀 코폴리머로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 1종인, [5]에 기재된 방법.

[0018] [7]

[0019] 상기 안과 조성물이 완충제를 추가로 함유하는, [5] 또는 [6]에 기재된 방법.

**발명의 효과**

[0020] 본 발명에 의하면, 안정성이 우수한 신규 트라마달 함유 안과 조성물을 제공할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0021] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 형태에 대해 상세히 설명한다. 단, 본 발명은 이하의 실시형태로 한정되는 것은 아니다.

[0022] 본 명세서에 있어서, 특별히 기재가 없는 한, 함유량의 단위 「%」는 「w/v%」를 의미하고, 「g/100mL」와 동의

이다.

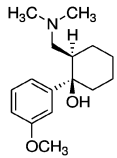
[0023] [1. 안과 조성물]

[0024] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, (A) 트라마돌 또는 그의 염(간단히 「(A) 성분」이라고도 표기한다.)을 함유한다.

[0025] [(A) 성분]

[0026] 트라마돌은, 하기 식:

[0027] [화학식 1]



[0028]

[0029] 으로 표시되는 공지된 화합물이다. 한편, 상기 식에서는 편의상 거울상 이성질체 중 하나를 나타내고 있지만, 다른 거울상 이성질체도 본 발명에 포함된다.

[0030] 트라마돌의 염은, 의약상, 약리학적으로(제약상) 또는 생리학적으로 허용되는 것이면, 특별히 제한되지 않는다. 이와 같은 염으로서 구체적으로는, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 산성 아미노산과의 염, 염기성 아미노산과의 염 등을 들 수 있다.

[0031] 무기산과의 염은, 예를 들면, 염산, 브로민화 수소산, 황산, 질산, 인산 등과의 염을 들 수 있다. 유기산과의 염은, 예를 들면, 아세트산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 스테아르산, 벤조산, 메테인설폰산(메실산), 에테인설폰산, p-톨루엔설폰산 등과의 염을 들 수 있다. 무기 염기와의 염은, 예를 들면, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토류 금속염, 알루미늄염, 암모늄염 등을 들 수 있다. 유기 염기와의 염은, 예를 들면, 다이에틸아민, 다이에탄올아민, 메글루민, N,N-다이벤질에틸렌디아민 등과의 염을 들 수 있다. 산성 아미노산과의 염은, 예를 들면, 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염을 들 수 있다. 염기성 아미노산과의 염은, 예를 들면, 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염을 들 수 있다. 트라마돌의 염으로서, 무기산과의 염이 바람직하고, 염산염이 보다 바람직하다.

[0032] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 트라마돌 또는 그의 염을 유효 성분으로서 함유하고 있어, 예를 들면, 동통의 억제에 이용할 수 있다.

[0033] 본 실시형태에 따른 안과 조성물에 있어서의 (A) 성분의 함유량은 특별히 한정되지 않고, 다른 배합 성분의 종류 및 함유량, 제제 형태 등에 따라서 적절히 설정된다. (A) 성분의 함유량으로서는, 본 발명에 의한 효과를 보다 현저하게 발휘하는 관점에서, 본 실시형태에 따른 안과 조성물의 총량을 기준으로 하여 0.01w/v%~10w/v%, 0.05w/v%~5w/v%, 0.1w/v%~4w/v%, 또는 3w/v%여도 된다.

[0034] [완충제]

[0035] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 추가로 완충제를 함유하는 것이 바람직하다. 안과 조성물이 완충제를 추가로 함유함으로써, 본 발명에 의한 효과가 보다 현저하게 발휘된다. 완충제는, 의약상, 약리학적으로(제약상) 또는 생리학적으로 허용되는 것이면, 특별히 제한되지 않는다. 완충제로서는, 예를 들면, 무기산 유래의 완충제인 무기 완충제, 및 유기산 또는 유기 염기 유래의 완충제인 유기 완충제를 들 수 있다.

[0036] 무기 완충제로서는, 예를 들면, 붕산 완충제, 인산 완충제, 탄산 완충제 등을 들 수 있다. 붕산 완충제로서는, 붕산 또는 그의 염(붕산 알칼리 금속염, 붕산 알칼리 토류 금속염 등)을 들 수 있다. 인산 완충제로서는, 인산 또는 그의 염(인산 알칼리 금속염, 인산 알칼리 토류 금속염 등)을 들 수 있다. 탄산 완충제로서는, 탄산 또는 그의 염(탄산 알칼리 금속염, 탄산 알칼리 토류 금속염 등)을 들 수 있다. 또한, 붕산 완충제, 인산 완충제 또는 탄산 완충제로서, 붕산염, 인산염 또는 탄산염의 수화물을 이용해도 된다. 보다 구체적인 예로서, 붕산 완충제로서, 붕산 또는 그의 염(붕산 나트륨, 테트라붕산 칼륨, 붕산 칼륨, 붕산 암모늄, 붕사 등); 인산 완충제로서, 인산 또는 그의 염(인산수소 이나트륨, 인산이수소 나트륨, 인산이수소 칼륨, 인산 삼나트륨, 인산 삼칼륨, 인산일수소 칼슘, 인산이수소 칼슘 등); 탄산 완충제로서, 탄산 또는 그의 염(탄산수소 나트륨, 탄산 나트륨, 탄산 암모늄, 탄산 칼륨, 탄산 칼슘, 탄산수소 칼륨, 탄산 마그네슘 등) 등을 예시할 수 있다.

- [0037] 유기 완충제로서는, 예를 들면, 시트르산 완충제, 아세트산 완충제, 락트산 완충제, 석신산 완충제, 트리스 완충제, AMPD 완충제 등을 들 수 있다. 시트르산 완충제로서는, 시트르산 또는 그의 염(시트르산 알칼리 금속염, 시트르산 알칼리 토류 금속염 등)을 들 수 있다. 아세트산 완충제로서는, 아세트산 또는 그의 염(아세트산 알칼리 금속염, 아세트산 알칼리 토류 금속염 등)을 들 수 있다. 락트산 완충제로서는, 락트산 또는 그의 염(락트산 알칼리 금속염, 락트산 알칼리 토류 금속염 등)을 들 수 있다. 석신산 완충제로서는, 석신산 또는 그의 염(석신산 알칼리 금속염 등)을 들 수 있다. 또한, 시트르산 완충제, 아세트산 완충제, 락트산 완충제 또는 석신산 완충제로서, 시트르산염, 아세트산염, 락트산염 또는 석신산염의 수화물을 이용해도 된다. 보다 구체적인 예로서, 시트르산 완충제로서, 시트르산 또는 그의 염(시트르산 나트륨, 시트르산 칼륨, 시트르산 칼슘, 시트르산이수소 나트륨, 시트르산 이나트륨 등); 아세트산 완충제로서, 아세트산 또는 그의 염(아세트산 암모늄, 아세트산 나트륨, 아세트산 칼륨, 아세트산 칼슘 등); 락트산 완충제로서, 락트산 또는 그의 염(락트산 나트륨, 락트산 칼륨, 락트산 칼슘 등); 석신산 완충제로서, 석신산 또는 그의 염(석신산 일나트륨, 석신산 이나트륨 등) 등을 예시할 수 있다. 트리스 완충제로서는, 예를 들면, 트로메타몰 또는 그의 염(트로메타몰 염산염 등)을 들 수 있다. AMPD 완충제로서는, 예를 들면, 2-아미노-2-메틸-1,3-프로페인다이올 또는 그의 염을 들 수 있다.
- [0038] 완충제로서는, 붕산 완충제, 인산 완충제, 시트르산 완충제가 바람직하고, 붕산 완충제, 인산 완충제가 보다 바람직하고, 붕산 또는 그의 염, 인산 또는 그의 염이 더 바람직하다.
- [0039] 완충제는, 시판되고 있는 것을 사용해도 된다. 완충제는, 1종을 단독으로 사용해도 되고, 또는 2종 이상을 조합하여 사용해도 된다.
- [0040] 본 실시형태에 따른 안과 조성물에 있어서의 완충제의 함유량은 특별히 한정되지 않고, 완충제의 종류, 다른 배합 성분의 종류 및 함유량, 안과 조성물의 용도 및 제제 형태 등에 따라서 적절히 설정된다. 완충제의 함유량으로서, 본 발명에 의한 효과를 보다 현저하게 발휘하는 관점에서, 예를 들면, 안과 조성물의 총량을 기준으로 하여 0.01w/v%~10w/v%인 것이 바람직하고, 0.05w/v%~5w/v%인 것이 보다 바람직하고, 0.1w/v%~3w/v%인 것이 더 바람직하다. 완충제가 붕산 완충제인 경우는, 0.01w/v%~10w/v%인 것이 바람직하고, 0.05w/v%~5w/v%인 것이 보다 바람직하고, 0.1w/v%~3w/v%인 것이 더 바람직하고, 0.5w/v%~2.0w/v%가 특히 바람직하다. 완충제가 시트르산 완충제, 또는 인산 완충제인 경우는, 0.01w/v%~10w/v%인 것이 바람직하고, 0.05w/v%~5w/v%인 것이 보다 바람직하고, 0.1w/v%~3w/v%인 것이 더 바람직하고, 0.1w/v%~1w/v%인 것이 보다 더 바람직하고, 0.1w/v%~0.3w/v%인 것이 특히 바람직하다.
- [0041] 본 실시형태에 따른 안과 조성물에 있어서의, (A) 성분에 대한 완충제의 함유 비율은 특별히 한정되지 않고, (A) 성분 및 완충제의 종류, 다른 배합 성분의 종류 및 함유량, 안과 조성물의 용도 및 제제 형태 등에 따라서 적절히 설정된다. (A) 성분에 대한 완충제의 함유 비율로서는, 본 발명에 의한 효과를 보다 현저하게 발휘하는 관점에서, 예를 들면, 본 실시형태에 따른 안과 조성물에 포함되는 (A) 성분의 총함유량 1질량부에 대해서, 0.001~1000질량부, 0.01~100질량부, 또는 0.025~30질량부여도 된다.
- [0042] [무기염류]
- [0043] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 무기염류를 추가로 함유해도 된다. 안과 조성물이 무기염류를 추가로 함유함으로써, 본 발명에 의한 효과가 보다 현저하게 발휘된다. 무기염류는, 의약상, 약리학적으로(제약상) 또는 생리학적으로 허용되는 것이면, 특별히 제한되지 않는다.
- [0044] 무기염류로서는, 염화 나트륨, 염화 칼륨, 염화 칼슘, 염화 마그네슘 등의 염화물염을 들 수 있다. 무기염류로서는, 염화 나트륨, 염화 칼륨이 바람직하다.
- [0045] 무기염류는, 시판되고 있는 것을 사용해도 된다. 무기염류는, 1종을 단독으로 사용해도 되고, 또는 2종 이상을 조합하여 사용해도 된다.
- [0046] 본 실시형태에 따른 안과 조성물에 있어서의 무기염류의 함유량은 특별히 한정되지 않고, 무기염류의 종류, 다른 배합 성분의 종류 및 함유량, 안과 조성물의 용도 및 제제 형태 등에 따라서 적절히 설정된다. 무기염류의 함유량으로서, 본 발명에 의한 효과를 보다 현저하게 발휘하는 관점에서, 예를 들면, 안과 조성물의 총량을 기준으로 하여 0.00001w/v%~3w/v%인 것이 바람직하고, 0.0001w/v%~2w/v%인 것이 보다 바람직하고, 0.001w/v%~1.5w/v%인 것이 더 바람직하다.
- [0047] [방부제]
- [0048] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 방부제를 추가로 함유해도 된다. 방부제를 추가로 함유함으로써, 본 발명에

의한 효과가 보다 현저하게 발휘된다.

- [0049] 방부제로서는, 클로르헥시딘, 알렉시딘, 폴리헥사나이드 또는 그들의 염 등의 바이구아나이드계 방부제; 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토늄 등의 제4급 암모늄염계 방부제; 파라옥시벤조산 메틸, 파라옥시벤조산 에틸, 파라옥시벤조산 프로필, 파라옥시벤조산 뷰틸 등의 파라벤계 방부제 등을 들 수 있다.
- [0050] 방부제로서는, 본 발명에 의한 효과를 보다 현저하게 발휘하는 관점에서, 바이구아나이드계 방부제가 바람직하고, 클로르헥시딘 또는 그의 염이 보다 바람직하고, 클로르헥시딘 글루콘산염이 더 바람직하다.
- [0051] 방부제는, 시판되고 있는 것을 사용해도 된다. 방부제는, 1종을 단독으로 사용해도 되고, 또는 2종 이상을 조합하여 사용해도 된다.
- [0052] 본 실시형태에 따른 안과 조성물에 있어서의 방부제의 함유량은 특별히 한정되지 않고, 방부제의 종류, 다른 배합 성분의 종류 및 함유량, 안과 조성물의 용도 및 제제 형태 등에 따라서 적절히 설정된다. 방부제의 함유량으로서, 본 발명에 의한 효과를 보다 현저하게 발휘하는 관점에서, 안과 조성물의 총량을 기준으로 하여 0.00001w/v%~2w/v%인 것이 바람직하고, 0.00005w/v%~1w/v%인 것이 보다 바람직하고, 0.00008w/v%~0.8w/v%인 것이 특히 바람직하다. 다른 태양으로서, 0.00005w/v%~0.5w/v%, 0.0001w/v%~0.025w/v%도 바람직한 함유량으로서 제시할 수 있다.
- [0053] 본 실시형태에 따른 안과 조성물의 pH는, 4.0~6.8이다. 안과 조성물의 pH를 이 범위로 하는 것에 의해, 트라마돌 또는 그의 염을 유효 성분으로서 함유하는 안과 조성물의 안정성이 현저하게 향상된다. 안과 조성물의 안정성이 보다 한층 현저하게 향상되는 관점에서, 안과 조성물의 pH는, 4.3~6.7인 것이 바람직하고, 4.5~6.6인 것이 보다 바람직하고, 5.0~6.6인 것이 더 바람직하고, 5.0~6.5인 것이 보다 더 바람직하고, 5.5~6.5인 것이 특히 바람직하고, 5.8~6.2인 것이 가장 바람직하다. 또한, 본 실시형태에 따른 안과 조성물의 pH는, 4.0 이상, 4.5 이상, 5.0 이상, 5.5 이상, 5.7 이상, 5.8 이상이어도 되고, 6.8 이하, 6.5 이하, 6.3 이하, 6.2 이하, 6.0 이하 여도 된다.
- [0054] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 필요에 따라서, 생체에 허용되는 범위 내의 침투압비로 조절할 수 있다. 적절한 침투압비는, 안과 조성물의 용도, 제제 형태, 사용 방법 등에 따라서 적절히 설정될 수 있지만, 예를 들면, 0.4~5.0으로 할 수 있다. 침투압비는, 제18 개정 일본 약국방에 기초하여, 286mOsm(0.9w/v% 염화 나트륨 수용액의 침투압)에 대한 시료의 침투압의 비로 하고, 침투압은 일본 약국방 기체의 침투압 측정법(응고점 강하법)을 참고로 하여 측정한다. 한편, 침투압비 측정용 표준액(0.9w/v% 염화 나트륨 수용액)은, 염화 나트륨(일본 약국방 표준 시약)을 500~650℃에서 40~50분간 건조한 후, 데시케이터(실리카 겔) 중에서 방랭하고, 그 0.900g을 정확하게 달아, 정제수에 녹여 정확하게 100mL로 하여 조제하거나, 시판되는 침투압비 측정용 표준액(0.9w/v% 염화 나트륨 수용액)을 이용할 수 있다.
- [0055] 본 실시형태에 따른 안과 조성물의 점도는, 의약상, 약리학적으로(제약상) 또는 생리학적으로 허용되는 범위 내이면, 특별히 한정되는 것은 아니다. 본 실시형태에 따른 안과 조성물의 점도로서는, 예를 들면, 회전 점도계(TV-20형 점도계, 도키 산업사제, 로터; 1° 34' ×R24)로 측정된 20℃에 있어서의 점도가 1~1000mPa·s여도 된다.
- [0056] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 예를 들면, (A) 성분, 및 필요에 따라서 다른 함유 성분을 소량의 함유량이 되도록 첨가 및 혼화하는 것에 의해 조제할 수 있다. 구체적으로는, 예를 들면, 정제수로 상기 성분을 용해 또는 현탁하고, 여과 멸균 등에 의해 멸균 처리함으로써 조제할 수 있다.
- [0057] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 목적에 따라 여러 가지 제형을 취할 수 있고, 예를 들면, 액제, 겔제, 반고형제(연고 등) 등을 들 수 있다.
- [0058] 본 실시형태에 따른 안과 조성물이 액체인 경우, 예를 들면, 점안제(점안액 또는 점안약이라고도 한다. 또한, 점안제에는 콘택트 렌즈 장용 중에 점안 가능한 점안제를 포함한다.), 인공 누액, 세안제(洗眼劑)(세안액 또는 세안약이라고도 한다. 또한, 세안제에는 콘택트 렌즈 장용 중에 세안 가능한 세안제를 포함한다.)로서 이용할 수 있다. 한편, 「콘택트 렌즈」는, 하드 콘택트 렌즈, 소프트 콘택트 렌즈(이온성 및 비이온성의 쌍방을 포함하고, 실리콘 하이드로겔 콘택트 렌즈 및 비실리콘 하이드로겔 콘택트 렌즈의 쌍방을 포함한다)를 포함한다.
- [0059] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 본 발명에 의한 효과를 보다 현저하게 발휘할 수 있으므로, 점안제(콘택트 렌즈 장용 중에 점안 가능한 점안제를 포함한다.)인 것이 바람직하다. 본 실시형태에 따른 안과 조성물이 점안제인 경우, 그 용법·용량으로서, 효과를 발휘하고, 부작용이 적은 용법·용량이면 특별히 한정되지 않지만,

예를 들면 성인(15세 이상) 및 7세 이상의 소아의 경우, 1회 1~3적, 1~2적, 또는 2~3적을 1일 1~4회, 또는 5~6회 점안하여 이용하는 방법을 예시할 수 있다.

- [0060] [용기]
- [0061] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 해당 안과 조성물과 접하는 부분의 일부 또는 전부가 플라스틱으로 형성된 용기(간단히 「플라스틱 용기」라고도 표기한다.)에 수용하여 제공된다.
- [0062] 플라스틱을 구성하는 폴리머로서는, 예를 들면, 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리부틸렌 테레프탈레이트(PBT), 폴리에틸렌 나프탈레이트, 폴리아릴레이트, 폴리카보네이트, 폴리에틸렌(PE; 고밀도 폴리에틸렌(HDPE), 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 직쇄상 저밀도 폴리에틸렌(LLDPE)), 폴리프로필렌(PP), 폴리스타이렌(PS), 아크릴로 나이트릴 뷰타다이엔 스타이렌(ABS), 폴리메틸펜텐(PMP), 폴리이미드(PI), 환상 올레핀 폴리머(COP), 환상 올레핀 코폴리머(COC), 및 이들을 구성하는 모노머의 공중합체, 및 이들 2종 이상을 혼합한 것을 들 수 있다. 플라스틱을 구성하는 폴리머로서는, 폴리에틸렌(PE), 폴리프로필렌(PP), 환상 올레핀 코폴리머(COC)가 바람직하다. 또한, 플라스틱은, 엘라스토머를 포함하고 있어도 된다.
- [0063] 플라스틱은, 안정화제 등의 첨가제를 포함하고 있어도 된다. 또한, 플라스틱은, 유리 섬유 등의 보강제를 포함하여 강화한 것이어도 된다.
- [0064] 플라스틱은, 시판되고 있는 것을 특별히 제한 없이 이용할 수 있다.
- [0065] 안과 조성물을 수용하는 플라스틱 용기로서는, 안과 분야에서 일반적으로 사용되고 있는 용기이면 되고, 구체적으로는, 예를 들면, 점안 용기, 세안액 용기여도 된다. 용기의 종류는, 점안 용기인 것이 바람직하다.
- [0066] 본 실시형태에 따른 플라스틱 용기는, 안과 조성물과 접하는 부분의 일부 또는 전부가 플라스틱으로 형성되어 있다. 예를 들면, 플라스틱 용기가 유공(有孔) 중간 마개(노즐)를 갖는 용기인 경우, 유공 중간 마개 부분만이 플라스틱으로 형성되어 있어도 되고, 유공 중간 마개 이외의 수용 부분 등이 플라스틱으로 형성되어 있어도 되고, 또한, 용기 전체가 플라스틱으로 형성되어 있어도 된다.
- [0067] 본 실시형태에 따른 플라스틱 용기는, 안과 조성물과 접하는 부분의 일부가 플라스틱으로 형성되어 있으면 되지만, 본 발명에 의한 효과를 보다 한층 현저하게 발휘한다고 하는 관점에서, 안과 조성물과 접하는 부분의 전부가 플라스틱으로 형성되어 있는 것이 바람직하다. 또한, 플라스틱 용기는 1종 단독의 플라스틱으로 형성되어 있어도 되고, 2종 이상의 플라스틱으로 형성되어 있어도 된다.
- [0068] 용기의 형상 및 용량은 특별히 한정되지 않고, 용도에 따라서 적절히 설정하면 된다. 또한, 용기는, 복수회의 사용량의 안과 조성물이 수용되는 용기(멀티도즈형 용기)여도 되고, 단회의 사용량의 안과 조성물이 수용되는 용기(유닛 도즈형 용기)여도 된다.
- [0069] 용기가 멀티도즈형 용기인 경우, 예를 들면, 용량이 1.5~7.5mL, 2~6mL, 또는 2.5~5.0mL여도 된다. 또한, 용기가 유닛 도즈형 용기인 경우, 예를 들면, 용량이 0.1~1.0mL, 0.2~0.9mL, 또는 0.3~0.8mL여도 된다.
- [0070] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 용기 내장 안과 조성물로서도 제공될 수 있다. 본 발명은 또한, 용기에 본 발명의 안과 조성물이 수용된 안과용 제품(점안제 등)이라고 파악할 수도 있다.
- [0071] [2. 안과 조성물에 있어서의 트라마돌 또는 그의 염의 안정성을 향상시키는 방법]
- [0072] 일 실시형태에 있어서, (A) 트라마돌 또는 그의 염을 함유하는 안과 조성물이 플라스틱으로 형성된 용기에 수용되었을 경우, 해당 안과 조성물의 pH를 4.0~6.8로 함으로써, 해당 안과 조성물에 있어서의 트라마돌 또는 그의 염의 안정성이 향상된다. 따라서, 본 발명의 일 실시형태로서, 플라스틱으로 형성된 용기에 수용하여 이루어지는 (A) 트라마돌 또는 그의 염을 함유하는 안과 조성물의 pH를 4.0~6.8로 하는 것을 포함하는, 해당 안과 조성물에 있어서의 (A) 트라마돌 또는 그의 염의 안정성을 향상시키는 방법이 제공된다.
- [0073] 당해 방법에 있어서의, (A) 성분의 종류 및 함유량 등, 그 외의 성분의 종류 및 함유량 등, 안과 조성물의 제제 형태 및 용도 등에 대해서는, [1. 안과 조성물]에서 설명한 바와 같다.
- [0074] **실시예**
- [0075] 이하, 시험예에 기초하여 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들로 한정되는 것은 아니다. 또한, 특별히 기재가 없는 한, 표 중의 각 성분의 단위는 w/v%이다.

[0076]

[시험예 1: 열 과축 시험]

[0077]

표 1~3에 나타내는 조성으로, 통상적 방법에 따라 안과 조성물을 조제했다. 조제한 각 안과 조성물을, 0.2 μm 멤브레인 필터로 여과하여 멸균했다. 그 후, 안과 조성물을 유리 앰플 및 점안병(재질: 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 또는 COC, 용량: 5mL)에 충전하고, 표 상란에 기재된 조건하에서 보관했다. 조제 직후의 안과 조성물과 보관 후의 안과 조성물 중에 포함되는 트라마돌 염산염의 함유량을 HPLC법에 의해 정량하고, 아래 식에 따라 트라마돌 염산염 잔존율로서 산출했다. 또한, 시험예 4~10에 대해, 당해 트라마돌 염산염 잔존율을 기초로, 아래 식에 따라 잔존 개선(%)을 구했다. 결과를 표 1~3에 나타낸다.

[0078]

트라마돌 염산염 잔존율(%)=(보관품의 트라마돌 염산염 함유율/조제 직후의 트라마돌 염산염 함유율×100)

[0079]

시험예 5 및 6의 잔존 개선(%)= 각 시험예의 잔존율-시험예 4의 잔존율

[0080]

시험예 8의 잔존 개선(%)=시험예 8의 잔존율-시험예 7의 잔존율

[0081]

시험예 10의 잔존 개선(%)=시험예 10의 잔존율-시험예 9의 잔존율

표 1

	50°C, 2개월		
	시험예1	시험예2	시험예3
트라마돌 염산염	0.1	0.1	0.1
붕산	1	1	1
붕사	-	0.005	0.006
염화 나트륨	0.3	0.3	0.3
염산	적량	적량	적량
수산화 나트륨	적량	적량	적량
정제수	잔량	잔량	잔량
전량	100mL	100mL	100mL
pH	4.7	5.9	7.0
용기	유리	유리	유리
잔존율(%)	99.7	99.9	100

[0082]

표 2

	50°C, 2개월			50°C, 1개월			
	시험예4	시험예5	시험예6	시험예7	시험예8	시험예9	시험예10
트라마돌 염산염	0.1	0.1	0.1	0.3	0.3	0.3	0.3
인산이수소 나트륨 수화물	-	-	-	-	0.3	-	0.3
인산수소 나트륨 수화물	-	-	-	0.14	0.14	0.14	0.14
붕산	1	1	1	-	-	-	-
붕사	0.006	-	0.005	-	-	-	-
염화 나트륨	0.3	0.3	0.3	0.65	0.65	0.65	0.65
염화 칼륨	-	-	-	0.1	0.1	0.1	0.1
클로르헥시딘글루콘산염액	-	-	-	0.01	0.01	0.01	0.01
염산	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
수산화 나트륨	적량	적량	적량	첨가	적량	첨가	적량
정제수	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량	잔량
전량	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	6.9	4.8	5.9	7.0	6.0	7.0	6.0
용기	PE	PE	PE	PE	PE	COC	COC
잔존 개선(%)	-	5.9	5.7	-	7.4	-	8.3

[0083]

표 3

	50°C, 1개월	
	시험예 13	시험예 14
트라마돌 염산염	0.1	0.1
붕산	1	1
붕사	0.005	0.02
염화 나트륨	0.3	0.3
염산	적량	적량
수산화 나트륨	적량	적량
정제수	잔량	잔량
전량	100mL	100mL
pH	6.0	6.5
용기	PE	PE
잔존율(%)	100	99.8

[0084]

[0085]

트라마돌 염산염 함유 안과 조성물을 유리 용기에 수용한 경우는, 어느 pH에 있어서도 트라마돌 염산염 잔존율이 높아 안정적이었다. 한편, 트라마돌 염산염 함유 안과 조성물을 폴리에틸렌제 용기 또는 COC제 용기에 수용한 경우는, pH 6.9~7.0에 있어서 트라마돌 염산염 잔존율의 저하가 보였지만, pH를 6.8 이하로 설정하는 것에 의해, 트라마돌의 안정성을 개선할 수 있었다.

[0086]

[시험예 2: 열 과속 시험 2]

[0087]

표 4~6에 나타내는 조성으로, 통상적 방법에 따라 안과 조성물을 조제했다. 조제한 각 안과 조성물을, 0.2 μm 멤브레인 필터로 여과하여 멸균했다. 그 후, 안과 조성물을 점안병(재질: 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 또는, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 용량: 5mL)에 충전하고, 표 상란에 기재된 조건하에서 보관했다. 조제 직후의 안과 조성물과 보관 후의 안과 조성물 중에 포함되는 트라마돌 염산염의 함유량을 HPLC법에 의해 정량하고, 아래 식에 따라 트라마돌 염산염 잔존율로서 산출했다. 또한, 시험예 15~17 및 20~24에 대해, 당해 트라마돌 염산염 잔존율을 기초로, 아래 식에 따라 잔존 개선(%)을 구했다. 결과를 표 4~6에 나타낸다.

[0088]

트라마돌 염산염 잔존율(%)=(보관품의 트라마돌 염산염 함유율/조제 직후의 트라마돌 염산염 함유율×100)

[0089]

시험예 16 및 17의 잔존 개선(%)=시험예 16 및 17의 잔존율-시험예 15의 잔존율

[0090]

시험예 21~23의 잔존 개선(%)=시험예 21~23의 잔존율-시험예 20의 잔존율

표 4

	50°C, 1개월		
	시험예 15	시험예 16	시험예 17
트라마돌 염산염	1	1	1
붕산	1	1	1
붕사	0.008	0.008	0.008
염화 나트륨	0.2	0.2	0.2
염산	적량	적량	적량
수산화 나트륨	적량	적량	적량
정제수	잔량	잔량	잔량
전량	100mL	100mL	100mL
pH	8.0	4.0	6.1
용기	PE	PE	PE
잔존 개선(%)	-	22.1	21.9

[0091]

표 5

	50°C, 1개월	
	시험예18	시험예19
트라마돌 염산염	3	1
붕산	1	1
붕사	0.008	0.008
염화 나트륨	-	0.2
염산	적량	적량
수산화 나트륨	적량	적량
정제수	잔량	잔량
전량	100mL	100mL
pH	6.1	6.1
용기	PE	PET
잔존율(%)	100.1	100.4

[0092]

표 6

	50°C, 2개월			
	시험예20	시험예21	시험예22	시험예23
트라마돌 염산염	0.05	0.05	0.05	0.05
붕산	1	1	1	1
붕사	0.008	0.008	0.008	0.008
염화 나트륨	0.3	0.3	0.3	0.3
염산	적량	적량	적량	적량
수산화 나트륨	적량	적량	적량	적량
정제수	잔량	잔량	잔량	잔량
전량	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	1.0	4.0	6.1	8.0
용기	PP	PP	PP	PP
잔존 개선 (%)	-	3.9	3.5	-10.6

[0093]

[0094]

트라마돌 염산염 함유 안과 조성물을 폴리에틸렌제 용기 또는 폴리프로필렌제 용기에 수용했을 경우, pH가 8.0 또는 1.0이면 트라마돌 염산염 잔존율의 저하가 보였지만, pH를 4.0~6.8로 설정하는 것에 의해, 트라마돌의 안정성을 개선할 수 있었다. 또한, pH 1.0에서는 트라마돌 유연 물질(구조 미결정)이 검출된 것에 반해, pH 4.0 및 6.1에서는 트라마돌 유연 물질은 검출되지 않았다.