(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월14일
(11) 등록번호 10-2796051
(24) 등록일자 2025년04월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/7084* (2006.01)
A61K 47/36 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/7084 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7041383(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년02월27일
심사청구일자 2022년12월23일
(85) 번역문제출일자 2022년11월24일
(65) 공개번호 10-2022-0163519
(43) 공개일자 2022년12월09일
(62) 원출원 특허 10-2020-7027473
원출원일자(국제) 2019년02월27일
심사청구일자 2022년02월17일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2019/007542
(87) 국제공개번호 WO 2019/168023
국제공개일자 2019년09월06일
(30) 우선권주장
JP-P-2018-035578 2018년02월28일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020170030471 A*
WO2016104704 A1*
WO1998034593 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
산텐 세이야꾸 가부시키가이샤
일본국 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카쵸 4방 20고
(72) 발명자
다카하시 교헤이
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16 산텐세이야꾸 가부시키가이샤 나이
아사다 히로유키
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16 산텐세이야꾸 가부시키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 17 항 심사관 : 이선민

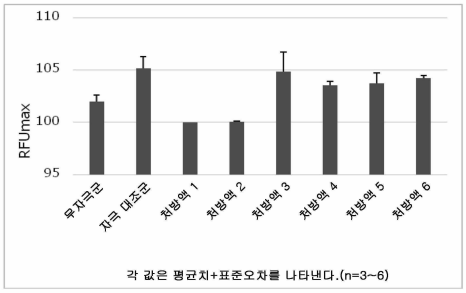
(54) 발명의 명칭 **디쿠아포솔 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물**

(57) 요 약

본 발명은, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물로서, 상기 양이온성 폴리머가, 키토산, 키토산 유도체, 양이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체, 양이온성 실리콘 중합체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 양이온성 가수분해 케라틴, 양이온성 가수분해 실크, 양이온성 가수분해

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



콜라겐, 양이온성 가수분해 카제인, 양이온성 가수분해 대두 단백, 양이온성 비닐피롤리돈 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 염화디메틸디아크릴암모늄의 호모폴리머, 아디프산·디메틸아미노히드록시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 아디프산·에폭시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 및 아크릴아미드·β-메타크로일옥시에틸트리메틸암모늄메틸황산염 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 안과용 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/36 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)
A61P 27/04 (2018.01)

(72) 발명자
가미무라 아스카
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16 산텐세이야꾸 가부시키가이샤 나이
모리시마 겐지
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16 산텐세이야꾸 가부시키가이샤 나이
모모카와 유스케
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16 산텐세이야꾸 가부시키가이샤 나이
엔도 겐이치
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸 8916-16 산텐세이야꾸 가부시키가이샤 나이

명 세 서

청구범위

청구항 1

디쿠아포솔 또는 그 염, 및 0.6~10%(w/v)의 농도의 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물로서, 상기 양이온성 폴리머가, 키토산 및 키토산-N-아세틸시스테인으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 안과용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 양이온성 폴리머가, 키토산인 안과용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 양이온성 폴리머가, 키토산-N-아세틸시스테인인 안과용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도가, 0.0001~10%(w/v)인 안과용 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도가, 0.01~5%(w/v)인 안과용 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도가, 1~5%(w/v)인 안과용 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도가, 3%(w/v)인 안과용 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 점안제인 안과용 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 수성인 안과용 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 현탁형 또는 용해형인 안과용 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 점도가 25℃에서 1~500 mPa·s인 안과용 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 점도가 25℃에서 1~100 mPa·s인 안과용 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 디쿠아포솔의 염이, 디쿠아포솔나트륨인 안과용 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 드라이 아이의 예방 또는 치료를 위한 안과용 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 1회 1~5적, 1일 1~6회 점안 투여되는 것을 특징으로 하는 안과용 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 1회 1~2적, 1일 2~4회 점안 투여되는 것을 특징으로 하는 안과용 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 1회 1~2적, 1일 3회 또는 4회 점안 투여되는 것을 특징으로 하는 안과용 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 디쿠아포솔(diquafosol) 또는 그 염 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 디쿠아포솔은 P^1, P^4-디(우리딘-5')사인산 또는 Up4U라고도 불리는 퓨린 수용체 아고니스트이며, 누액 분비 촉진 작용을 가지며, 3%(w/v) 농도의 디쿠아포솔사나트륨염을 함유하는 점안액(제품명: 디쿠아스(등록상표) 점안액 3%)으로서 드라이 아이(dry eye)의 치료에 사용되고 있다(특허문헌 1, 비특허문헌 1). 디쿠아포솔사나트륨염은 물에 매우 녹기 쉽고, 디쿠아스(등록상표) 점안액 3%는 무색 징명한 무균 수성 점안제이다(비특허문헌 1).

[0003] 한편, 양이온성 폴리머는, 물에 용해했을 때 양이온이 되는 치환기를 1개 또는 복수개 함유하고 있는 폴리머를 말하며, 여러가지 용도로 사용되고 있다. 예컨대, 일본 특허 공개 제2006-321757호 공보(특허문헌 2)에는, 양이온성 폴리머는, 정발료 세정제를 씻어낼 때부터 샴푸 처리 등을 거쳐 모발을 건조시킬 때까지의 모발이 젖어 있는 단계에서, 뻣뻣함이나 끈적함, 얽힘의 방지 효과를 발휘하여, 건조시의 모발에 윤기, 부드러움, 매끄러움, 촉촉함 및 정리하기 쉬움 등을 부여하는 효과에도 기여하는 것이 기재되어 있다.

[0004] 또한, 양이온성 폴리머의 일종인 폴리비닐피롤리돈은, 안과용 조성물의 분야에서, 예컨대 현탁화제나 난용성 화합물에 대한 용해 보조제 등으로서 사용되고 있다(특허문헌 3).

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 일본 특허 제3652707호 공보

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 일본 특허 공개 제2006-321757호 공보

(특허문헌 0003) 특허문헌 3: 일본 특허 공개 평1-294620호 공보

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: 디쿠아스(등록상표) 점안액 3% 첨부 문서

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 과제는, 디쿠아포솔 또는 그 염을 함유하는 신규 안과용 조성물을 발견하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명자들은, 예의 연구의 결과, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물로서, 상기 양이온성 폴리머가, 키토산, 키토산 유도체, 양이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체, 양이온성 실리콘 중합체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 양이온성 가수분해 케라틴, 양이온성 가수분해 실크, 양이온성 가수분해 콜라겐, 양이온성 가수분해 카제인, 양이온성 가수분해 대두 단백, 양이온성 비닐피롤리돈 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 염화디메틸디아크릴암모늄의 호모폴리머, 아디프산·디메틸아미노히드록시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 아디프산·에폭시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 및 아크릴아미드·β-메타크로일옥시에틸트리메틸암모늄메틸황산염 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 안과용 조성물이, 높은 누액량 증가 작용을 갖는다는 것, 양이온성 폴리머가 디쿠아포솔 또는 그 염의 대사 안정성 효과를 갖는다는 것을 발견했다. 또한, 본 발명자들은, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머의 일종인 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 안과용 조성물이 신경 자극성을 나타내지 않고, 점안액을 넣을 때의 느낌을 개선할 수 있다는 것, 및 높은 누액량 증가 작용을 갖는다는 것을 발견했다. 이하, 이들 안과용 조성물을 「본 조성물」이라고도 한다. 즉, 본 발명은 이하에 관한 것이다.

[0009] 본 조성물은, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물로서, 상기 양이온성 폴리머가, 키토산, 키토산 유도체, 양이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체, 양이온성 실리콘 중합체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 양이온성 가수분해 케라틴, 양이온성 가수분해 실크, 양이온성 가수분해 콜라겐, 양이온성 가수분해 카제인, 양이온성 가수분해 대두 단백, 양이온성 비닐피롤리돈 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 염화디메틸디아크릴암모늄의 호모폴리머, 아디프산·디메틸아미노히드록시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 아디프산·에폭시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 및 아크릴아미드·β-메타크로일옥시에틸트리메틸암모늄메틸황산염 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 것을 특징으로 한다.

[0010] 본 조성물에 있어서, 상기 양이온성 폴리머는, 바람직하게는, 키토산, 키토산 유도체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종이다.

[0011] 본 조성물에 있어서, 상기 양이온성 폴리머는, 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈이다.

[0012] 본 조성물은, 바람직하게는 K 값이 17 이상인 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0013] 본 조성물은, 바람직하게는 K 값이 17~90인 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0014] 본 조성물은, 바람직하게는 K 값이 30인 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0015] 본 조성물은, 바람직하게는 K 값이 90인 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0016] 본 조성물에 있어서, 상기 양이온성 폴리머는, 보다 바람직하게는 키토산 및 키토산 유도체로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종이다.

[0017] 본 조성물에 있어서, 상기 양이온성 폴리머의 농도는, 바람직하게는 0.00001~10%(w/v)이다.

[0018] 본 조성물에 있어서, 상기 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도는, 바람직하게는 0.0001~10%(w/v)이다.

[0019] 본 조성물에 있어서, 상기 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도는, 보다 바람직하게는 0.01~5%(w/v)이다.

[0020] 본 조성물에 있어서, 상기 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도는, 더욱 바람직하게는 1~5%(w/v)이다.

[0021] 본 조성물에 있어서, 상기 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도는, 보다 더 바람직하게는 3%(w/v)이다.

[0022] 본 조성물은, 바람직하게는 점안제이다.

[0023] 본 조성물은, 바람직하게는 수성이다.

[0024] 본 조성물은, 바람직하게는 현탁형 또는 용해형이다.

[0025] 본 조성물의 점도는, 바람직하게는 25℃에서 1~500 mPa·s이다.

[0026] 본 조성물의 점도는, 보다 바람직하게는 25℃에서 1~100 mPa·s이다.

[0027] 본 조성물에 있어서, 상기 디쿠아포솔의 염은, 바람직하게는 디쿠아포솔나트륨이다.

[0028] 본 조성물은, 바람직하게는 드라이 아이의 예방 또는 치료를 위한 조성물이다.

[0029] 본 조성물은, 바람직하게는 1회 1~5적, 1일 1~6회 점안 투여된다.

[0030] 본 조성물은, 보다 바람직하게는 1회 1~2적, 1일 2~4회 점안 투여된다.

[0031] 본 조성물은, 더욱 바람직하게는 1회 1~2적, 1일 3회 또는 4회 점안 투여된다.

[0032] 또한, 본 발명은, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 안과용 조성물에 관해서도 제공한다.

[0033] 본 조성물은, 바람직하게는 K 값이 17 이상인 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0034] 본 조성물은, 바람직하게는 K 값이 17~90인 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0035] 본 조성물은, 바람직하게는 K 값이 30인 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0036] 본 조성물은, 바람직하게는 K 값이 90인 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.

[0037] 또한, 본 발명은, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머를 함유하는 드라이 아이 치료제에 관해서도 제공한다. 여기서, 상기 양이온성 폴리머는, 키토산, 키토산 유도체, 양이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체, 양이온성 실리콘 중합체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 양이온성 가수분해 케라틴, 양이온성 가수분해 실크, 양이온성 가수분해 콜라겐, 양이온성 가수분해 카제인, 양이온성 가수분해 대두 단백, 양이온성 비닐피롤리돈 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 염화디메틸디아크릴암모늄의 호모폴리머, 아디프산·디메틸아미노히드록시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 아디프산·에폭시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 및 아크릴아미드·β-메타크로일옥시에틸트리메틸암모늄메틸황산염 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종이다.

[0038] 또한, 본 발명은, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 드라이 아이 치료제에 관해서도 제공한다.

[0039] 또한, 본 발명은, 환자에게, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물을 투여하는 것을 포함하는 드라이 아이의 예방 또는 치료 방법에 관해서도 제공한다. 여기서, 상기 양이온성 폴리머는, 키토산, 키토산 유도체, 양이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체, 양이온성 실리콘 중합체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 양이온성 가수분해 케라틴, 양이온성 가수분해 실크, 양이온성 가수분해 콜라겐, 양이온성 가수분해 카제인, 양이온성 가수분해 대두 단백, 양이온성 비닐피롤리돈 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 염화디메틸디아크릴암모늄의 호모폴리머, 아디프산·디메틸아미노히드록시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 아디프산·에폭시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 및 아크릴아미드·β-메타크로일옥시에틸트리메틸암모늄메틸황산염 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종이다.

[0040] 또한, 본 발명은, 환자에게, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 안과용 조성물을 투여하는 것을 포함하는 드라이 아이의 예방 또는 치료 방법에 관해서도 제공한다.

[0041] 또한, 본 발명은, 드라이 아이의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물에 관해서도 제공한다. 여기서, 상기 양이온성 폴리머는, 키토산, 키토산 유도체, 양이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체, 양이온성 실리콘 중합체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 양이온성 가수분해 케라틴, 양이온성 가수분해 실크, 양이온성 가수분해 콜라겐, 양이온성 가수분해 카제인, 양이온성 가수분해 대두 단백, 양이온성 비닐피롤리돈 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 염화디메틸디아크릴암모늄의 호모폴리머, 아디프산·디메틸아미노히드록시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 아디프산·에폭시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 및 아크릴아미드·β-메타크로일옥시에틸트리메틸암모늄메틸황산염 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종이다.

[0042] 또한, 본 발명은, 드라이 아이의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 폴리비닐피롤리돈

을 함유하는 안과용 조성물에 관해서도 제공한다.

[0043] 또한, 본 발명은, 드라이 아이를 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물의 사용에 관해서도 제공한다. 여기서, 상기 양이온성 폴리머는, 키토산, 키토산 유도체, 양이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체, 양이온성 실리콘 중합체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 양이온성 가수분해 케라틴, 양이온성 가수분해 실크, 양이온성 가수분해 콜라겐, 양이온성 가수분해 카제인, 양이온성 가수분해 대두 단백, 양이온성 비닐피롤리돈 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 염화디메틸디아크릴암모늄의 호모폴리머, 아디프산·디메틸아미노히드록시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 아디프산·에폭시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 및 아크릴아미드·β-메타크로일옥시에틸트리메틸암모늄메틸황산염 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종이다.

[0044] 또한, 본 발명은, 드라이 아이를 예방 또는 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 안과용 조성물의 사용에 관해서도 제공한다.

발명의 효과

[0045] 후술하는 시험 결과에서도 분명한 바와 같이, 본 조성물은 높은 누액량 증가 작용을 갖는다. 또한, 본 조성물에 함유되는 양이온성 폴리머가 디쿠아포솔 또는 그 염의 대사 안정성 효과를 갖는다. 따라서, 본 조성물은, 기존의 디쿠아스(등록상표) 점안액을 점안 투여한 경우와 비교하여, 보다 강한 드라이 아이 치료 효과가 기대된다. 또한, 기존의 디쿠아스(등록상표) 점안액은 1일 6회 점안할 필요가 있고, 점안 어드히어런스(adherence) 불량에 의해 기대하는 효과가 얻어지지 않는 환자도 존재했지만, 본 조성물은 드라이 아이에 대하여 충분한 치료 효과를 가지면서 점안 횟수를 저감하여, 점안 어드히어런스의 개선이 기대된다. 나아가, 기존의 디쿠아스(등록상표) 점안액은 3%(w/v)의 농도의 디쿠아포솔사나트륨염을 함유하지만, 본 조성물은 보다 저농도로 동일한 정도 또는 그 이상의 드라이 아이 치료 효과를 발휘하는 것이 기대된다. 또한, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머의 일종인 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 안과용 조성물이 신경 자극성을 나타내지 않기 때문에, 점안액을 넣을 때의 느낌을 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

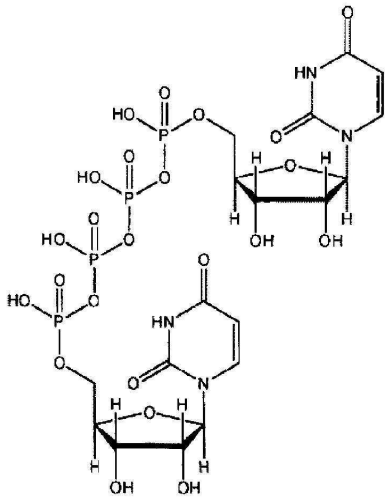
[0046] 도 1은 디쿠아포솔나트륨 첨가후의 최대 형광 강도(RFUmax)를 나타내는 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 본 발명에 관해 더욱 자세히 설명한다.

[0048] 본 명세서에서 「(w/v)%」는, 본 발명의 안과용 조성물 100 mL 중에 포함되는 대상 성분의 질량(g)을 의미한다.

[0049] 「디쿠아포솔」은, 하기 화학 구조식으로 표시되는 화합물이다.



[0050]

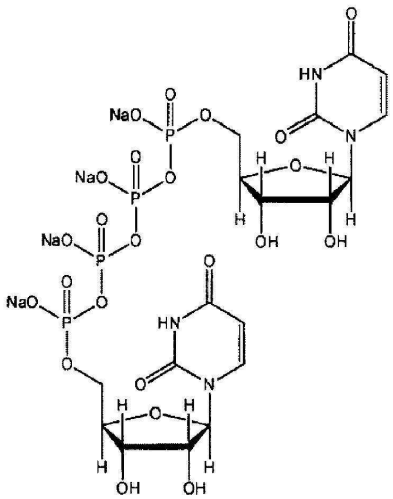
[0051] 「디쿠아포솔의 염」으로는, 의약으로서 허용되는 염이라면 특별히 제한은 없고, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마

그네슘, 아연 등과의 금속염; 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산 등의 무기산과의 염; 아세트산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 타르타르산, 아디프산, 글루콘산, 글루코헵톤산, 글루쿠론산, 테레프탈산, 메탄술폰산, 락트산, 히푸르산(hippuric acid), 1,2-에탄디술폰산, 이세티온산, 락토비온산(lactobionic acid), 올레산, 파모산, 폴리갈락투론산, 스테아르산, 탄닌산, 트리플루오로메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 황산라우릴에스테르, 황산메틸, 나프탈렌술폰산, 술포살리실산 등의 유기산과의 염; 브롬화메틸, 요오드화메틸 등과의 4급 암모늄염; 브롬 이온, 염소 이온, 요오드 이온 등의 할로겐 이온과의 염; 암모니아와의 염; 트리에틸렌디아민, 2-아미노에탄올, 2,2-이미노비스(에탄올), 1-데옥시-1-(메틸아미노)-2-D-소르비톨, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올, 프로카인, N,N-비스(페닐메틸)-1,2-에탄디아민 등의 유기아민과의 염 등을 들 수 있다.

[0052] 본 발명에 있어서, 「디쿠아포솔 또는 그 염」에는, 디쿠아포솔(프리체) 또는 그 염의 수화물 및 유기 용매화물도 포함된다.

[0053] 「디쿠아포솔 또는 그 염」에, 결정 다형 및 결정 다형군(결정 다형 시스템)이 존재하는 경우에는, 이들 결정 다형체 및 결정 다형군(결정 다형 시스템)도 본 발명의 범위에 포함된다. 여기서, 결정 다형군(결정 다형 시스템)이란, 이들 결정의 제조, 정출, 보존 등의 조건 및 상태에 따라 결정형이 변화하는 경우의 각 단계에서의 개개의 결정형 및 그 과정 전체를 의미한다.

[0054] 본 발명의 「디쿠아포솔 또는 그 염」으로서 바람직한 것은 디쿠아포솔의 나트륨염이며, 하기 화학 구조식으로 표시되는 디쿠아포솔사나트륨염(본 명세서 중에서 단순히 「디쿠아포솔나트륨」이라고도 함)이 특히 바람직하다.



[0055]

[0056] 디쿠아포솔 또는 그 염에 관해서는, 일본 특허 공표 2001-510484호 공보에 개시된 방법 등에 의해 제조할 수 있다.

[0057] 본 조성물은 디쿠아포솔 또는 그 염 이외의 유효 성분을 함유할 수도 있고, 디쿠아포솔 또는 그 염을 유일한 유효 성분으로서 함유할 수도 있다.

[0058] 본 조성물 중의 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도는, 특별히 한정되는 것이 아니지만, 예컨대 0.0001~10%(w/v)인 것이 바람직하고, 0.001~5%(w/v)인 것이 보다 바람직하고, 0.01~5%(w/v)인 것이 더 바람직하고, 0.1~5%(w/v)인 것이 보다 더 바람직하고, 1~5%(w/v)인 것이 더욱 더 바람직하고, 3%(w/v)인 것이 특히 바람직하다. 보다 구체적으로는, 0.001%(w/v), 0.002%(w/v), 0.003%(w/v), 0.004%(w/v), 0.005%(w/v), 0.006%(w/v), 0.007%(w/v), 0.008%(w/v), 0.009%(w/v), 0.01%(w/v), 0.02%(w/v), 0.03%(w/v), 0.04%(w/v), 0.05%(w/v), 0.06%(w/v), 0.07%(w/v), 0.08%(w/v), 0.09%(w/v), 0.1%(w/v), 0.2%(w/v), 0.3%(w/v), 0.4%(w/v), 0.5%(w/v), 0.6%(w/v), 0.7%(w/v), 0.8%(w/v), 0.9%(w/v), 1%(w/v), 1.5%(w/v), 2%(w/v), 2.5%(w/v), 3%(w/v), 3.5%(w/v), 4%(w/v), 4.5%(w/v) 또는 5%(w/v)이 바람직하다.

[0059] 본 발명에 있어서, 「양이온성 폴리머」란, 물에 용해했을 때 양이온이 되는 치환기를 1개 또는 복수개 함유하고 있는 폴리머를 말한다.

[0060] 양이온성 폴리머에 있어서, 물에 용해했을 때에 양이온이 되는 치환기로는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예

컨대 1급, 2급 또는 3급 아미노기, 이미노기, 이미드기, 아미드기 및 4급 암모늄기를 들 수 있다.

[0061] 양이온성 폴리머로는, 특별히 한정되지 않지만, 키토산, 키토산 유도체, 양이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체, 양이온성 실리콘 중합체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 양이온성 가수분해 케라틴, 양이온성 가수분해 실크, 양이온성 가수분해 콜라겐, 양이온성 가수분해 카제인, 양이온성 가수분해 대두 단백, 양이온성 비닐피롤리돈 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 염화디메틸디아크릴암모늄의 호모폴리머, 아디프산·디메틸아미노히드록시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 아디프산·에폭시프로필디에틸렌트리아민 공중합체, 아크릴아미드·β-메타크로일옥시에틸트리메틸암모늄메틸황산염 공중합체로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종을 들 수 있다. 그 중에서도, 본 조성물에서의 양이온성 폴리머는, 키토산, 키토산 유도체, 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체, 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 것이 바람직하고, 키토산, 키토산 유도체 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 것이 보다 바람직하다.

[0062] 키토산은, (A) 단량체의 β(1→4)-D-글루코사민 결합 단위, 및 (B) 단량체의 β(1→4)-N-아세틸-D-글루코사민 결합 단위로 실질적으로 구성되는 다당류이다. 여기서, 상기 (A)와 (B)의 수적 비율은, (A)가 약 50～약 99%이고, (B)가 약 1～약 50%인 것이 바람직하다. 여기서, (A)의 수적 비율을 「탈아세틸화도」라고도 한다. 또한, 키토산의 1% 수용액의 점도 평가치는 약 1～약 3,000 mPa·s인 것이 바람직하다.

[0063] 키토산에는, 염산염 등의 키토산염도 포함된다.

[0064] 키토산 유도체로는, 예컨대 키토산-N-아세틸시스테인 등을 들 수 있다.

[0065] 양이온성 (메트)아크릴레이트 공중합체로는, 예컨대 비닐피롤리돈·알킬디알킬아미노(메트)아크릴레이트 공중합체, 비닐피롤리돈·디메틸아미노메타크릴레이트 공중합체와 황산디메틸에 의한 4급화 유도체, 아미노에틸아크릴레이트포스페이트·(메트)아크릴레이트 공중합체 등을 들 수 있다.

[0066] 양이온성 실리콘 중합체로는, 예컨대 양이온성 실록산 유도체 등을 들 수 있다.

[0067] 디알릴 제4급 암모늄염·아크릴아미드 공중합체로는, 예컨대 염화디메틸디알릴암모늄·아크릴아미드 공중합체 등을 들 수 있다.

[0068] 양이온성 가수분해 케라틴으로는, 예컨대 염화 N-[2-히드록시-3(트리메틸암모니오)프로필]가수분해 케라틴 등을 들 수 있다.

[0069] 양이온성 가수분해 실크로는, 예컨대 염화 N-[2-히드록시-3-(야자유알킬디메틸암모니오)프로필]가수분해 실크 등을 들 수 있다.

[0070] 양이온성 가수분해 콜라겐으로는, 예컨대 염화 N-[2-히드록시-3-(야자유알킬디메틸암모니오)프로필]가수분해 콜라겐 등을 들 수 있다.

[0071] 양이온성 가수분해 카제인으로는, 예컨대 염화 N-[2-히드록시-3-(야자유알킬디메틸암모니오)프로필]가수분해 카제인 등을 들 수 있다.

[0072] 양이온성 가수분해 대두 단백으로는, 예컨대 염화 N-[2-히드록시-3-(야자유알킬디메틸암모니오)프로필]가수분해 대두 단백 등을 들 수 있다.

[0073] 양이온성 비닐피롤리돈 공중합체로는, 예컨대 비닐피롤리돈·이미다졸의 제4급 암모늄염과의 공중합체 등을 들 수 있다.

[0074] 본 조성물은, 1종의 양이온성 폴리머를 함유해도 좋고, 2종 이상의 양이온성 폴리머를 함유해도 좋지만, 바람직하게는 1종의 양이온성 폴리머만을 함유한다.

[0075] 본 조성물 중의 양이온성 폴리머의 농도는, 특별히 한정되는 것이 아니지만, 예컨대 0.00001～10%(w/v)인 것이 바람직하고, 0.0001～5%(w/v)인 것이 보다 바람직하고, 0.001～5%(w/v)인 것이 더 바람직하고, 0.01～5%(w/v)인 것이 보다 더 바람직하고, 0.01～3%(w/v)인 것이 특히 바람직하다.

[0076] 본 발명에 있어서, 폴리비닐피롤리돈이란, N-비닐-2-피롤리돈이 중합한 고분자 화합물이며, 양이온성 폴리머의 일종이다. 본 발명에서 사용되는 폴리비닐피롤리돈의 K 값은 17 이상인 것이 바람직하고, 17～90인 것이 보다 바람직하고, 25～90인 것이 더 바람직하고, 30～90인 것이 보다 더 바람직하다. 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈 K40, 폴리비닐피롤리돈 K50, 폴리비닐피롤리돈

K60, 폴리비닐피롤리돈 K70, 폴리비닐피롤리돈 K80, 폴리비닐피롤리돈 K85, 폴리비닐피롤리돈 K90, 폴리비닐피롤리돈 K120 등을 들 수 있다. 또, 폴리비닐피롤리돈의 K 값은, 분자량과 상관된 점성 특성치로서, 모세관 점도계에 의해 측정되는 상대 점도치(25℃)를 하기 Fikentscher의 수식(1)에 적용하여 계산되는 수치이다.

[0077] [수식 1]

[0078] $$K=\frac{1.5\log\eta_{rel}-1}{0.15+0.003c}+\frac{[300c\log\eta_{rel}+2(c+1.5\log\eta_{rel})]^{1/2}}{0.15c+0.003c^2} \quad (1)$$

[0079] 식(1) 중, η_{rel}은, 폴리비닐피롤리돈 수용액의 물에 대한 상대 점도, c는, 폴리비닐피롤리돈 수용액 중의 폴리비닐피롤리돈 농도(%)이다.

[0080] 본 발명에 있어서, 폴리비닐피롤리돈은 1종 단독으로 사용해도 좋고, 또한 K 값이 상이한 2종 이상의 폴리비닐피롤리돈을 임의로 조합하여 사용해도 좋다.

[0081] 본 조성물 중의 폴리비닐피롤리돈의 농도는, 특별히 한정되는 것은 아니지만, 예컨대 0.0001~10%(w/v)인 것이 바람직하고, 0.001~5%(w/v)인 것이 보다 바람직하고, 0.01~5%(w/v)인 것이 더 바람직하고, 0.01~3%(w/v)인 것이 보다 더 바람직하고, 0.1~3%(w/v)인 것이 특히 바람직하다.

[0082] 본 조성물에는, 범용되고 있는 기술을 이용하고, 필요에 따라서 제약학적으로 허용되는 첨가제를 더 첨가할 수 있다. 예컨대, 인산나트륨, 인산수소나트륨, 인산이수소나트륨, 아세트산나트륨, 입실론-아미노카프론산 등의 완충화제; 염화칼슘, 염화나트륨, 염화칼륨, 농(濃)글리세린 등의 등장화제; 에데트산나트륨 등의 안정화제; 폴리솔베이트 등의 계면활성제; 아스코르브산 등의 항산화제; 염화벤잘코늄, 클로로헥시딘글루콘산염 등의 방부제; 염산, 수산화나트륨 등의 pH 조절제 등을 필요에 따라서 선택하여 첨가할 수 있다. 이들 첨가제는, 1종 단독으로 사용해도 좋고, 또한 2종 이상을 임의로 조합하여 사용해도 좋다.

[0083] 본 조성물의 pH는, 의약으로서 허용되는 범위라면 특정한 값에 한정되지 않는다. 그러나, 본 조성물의 pH는, 바람직하게는 8 이하, 보다 바람직하게는 4~8의 범위, 더 바람직하게는 5~8의 범위, 보다 더 바람직하게는 6~8의 범위, 특히 바람직하게는 7의 근방이다.

[0084] 본 발명에 있어서, 「안과용 조성물」이란, 안질환 등의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 조성물을 말한다. 그 제형으로는, 예컨대 점안제, 안연고, 주사제, 연고(예컨대, 안검 피부에 투여할 수 있는) 등을 들 수 있고, 바람직하게는 점안제이다. 여기서 점안제란 점안액 또는 점안약과 동의이며, 컨택트 렌즈용 점안제도 점안제의 정의에 포함된다.

[0085] 본 조성물은, 물을 용매(기제)로 하는 수성의 안과용 조성물인 것이 바람직하고, 수성 점안제인 것이 보다 바람직하다.

[0086] 본 조성물은, 유효 성분이나 첨가물의 성질, 함량 등에 따라, 용해형 점안제이어도 좋고, 현탁형 점안제이어도 좋다.

[0087] 본 조성물의 점도는, 바람직하게는 1~500 mPa·s의 범위, 보다 바람직하게는 1~100 mPa·s의 범위, 더 바람직하게는 1~50 mPa·s의 범위, 보다 더 바람직하게는 1~30 mPa·s의 범위, 특히 바람직하게는 1~20 mPa·s의 범위가 되도록 조정되고, 회전 점도계(25℃; 50 s^{-1}의 전단 속도)로 측정된다.

[0088] 본 조성물의 침투압은, 의약으로서 허용되는 범위라면 특정한 값에 한정되지 않는다. 그러나, 본 조성물의 침투압은, 바람직하게는 2 이하, 보다 바람직하게는 0.5~2의 범위, 더 바람직하게는 0.7~1.6의 범위, 보다 더 바람직하게는 0.8~1.4의 범위, 특히 바람직하게는 0.9~1.2이다.

[0089] 본 조성물은, 여러가지 소재로 제조된 용기에 수용되어 보존할 수 있다. 예컨대, 폴리에틸렌제, 폴리프로필렌제 등의 용기를 이용할 수 있다. 본 조성물이 점안제인 경우, 점안 용기에 수용되고, 보다 자세하게는 「멀티도즈형 점안 용기」 또는 「유닛도즈형 점안 용기」에 수용된다.

[0090] 본 발명에 있어서, 「멀티도즈형 점안 용기」란, 용기 본체와 상기 용기 본체에 장착 가능한 캡을 구비한 점안 용기이며, 캡의 개봉, 재봉을 자유롭게 행할 수 있는 점안 용기를 말한다. 상기 멀티도즈형 점안 용기에는, 통상 일정 기간 사용하기 위해 복수회분의 점안액이 수용되어 있다. 한편, 「유닛도즈형 점안 용기」란, 병구부에 캡이 융착 밀봉되어, 사용시에 상기 캡과 병형 본체의 융착부를 파단 개봉하여 사용하는 것을 목적으로 한 점안

용기를 말한다. 상기 유닛도즈형 점안 용기에는, 1회 또는 수회 사용분의 점안액이 수용되어 있다.

[0091] 본 조성물의 용법은, 제형, 투여해야 할 환자의 증상의 경중, 연령, 체중, 의사의 판단 등에 따라서 적절하게 바꿀 수 있지만, 예컨대 제형으로서 점안제를 선택한 경우에는, 1회량 1~5적, 바람직하게는 1~3적, 보다 바람직하게는 1~2적, 특히 바람직하게는 1적을, 1일 1~6회, 바람직하게는 1일 1~4회, 보다 바람직하게는 1일 1~2회, 매일~일주일마다 점안 투여할 수 있다. 여기서 점안 횟수는, 보다 구체적으로는, 예컨대 1일 6회, 1일 5회, 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회가 바람직하고, 1일 6회, 1일 4회, 1일 3회 또는 1일 2회가 보다 바람직하고, 1일 4회 또는 1일 3회가 보다 더 바람직하고, 1일 3회가 특히 바람직하다.

[0092] 또한, 본 조성물 중의 디쿠아포솔 또는 그 염의 농도가 3%(w/v)인 경우, 1회량 1~5적, 바람직하게는 1~3적, 보다 바람직하게는 1~2적, 특히 바람직하게는 1적을, 1일 6회, 1일 5회, 1일 4회, 1일 3회, 1일 2회 또는 1일 1회, 바람직하게는 1일 6회, 1일 4회, 1일 3회 또는 1일 2회, 보다 바람직하게는 1일 4회 또는 1일 3회, 특히 바람직하게는 1일 3회 점안 투여할 수 있다.

[0093] 또한, 1적은, 바람직하게는 약 0.1~30 μL이며, 보다 바람직하게는 약 0.5~20 μL이며, 더욱 바람직하게는 약 1~15 μL이다.

[0094] 본 조성물은, 드라이 아이의 예방 또는 치료에 유효한다. 드라이 아이는 「여러가지 요인에 의한 누액 및 각결막 상피의 만성 질환이며, 안불쾌감이나 시각 이상을 수반하는 질환」으로 정의되며, 건성 각결막염(KCS : keratoconjunctivitis sicca)은 드라이 아이에 포함된다. 본 발명에서는, 소프트 컨택트 렌즈 착용을 원인으로 하는 드라이 아이 증상의 발생도 드라이 아이에 포함되는 것으로 한다.

[0095] 드라이 아이 증상에는, 안건조감, 안불쾌감, 안피로감, 둔중감, 수명감(羞明感), 안통, 안개시(눈이 침침함) 등의 자각 증상 외에, 충혈, 각결막 상피 장해 등의 타각 소견도 포함된다.

[0096] 드라이 아이의 병인에 관해서는 불명료한 점도 많지만, 셰그렌 신드롬; 선천성 무눈물샘증; 사르코이드증; 골수이식에 의한 이식편대 숙주병(GVHD : Graft Versus Host Disease); 안류천포창; 스티븐스·죤슨 증후군; 트라코마 등을 원인으로 하는 누기 폐색; 당뇨병; 각막 굴절 교정 수술(LASIK : Laser(-assisted) in Situ Keratomileusis) 등을 원인으로 하는 반사성 분비의 저하; 마이봄샘 기능 부전; 안검염 등을 원인으로 하는 유층 감소; 안구 돌출, 토안 등을 원인으로 하는 순목(瞬目) 부전 또는 폐검(閉瞼) 부전; 배세포로부터의 뮤신 분비 저하; VDT(Visual Display Terminals) 작업 등이 그 원인이라고 보고되어 있다.

[0097] 또한, 본 조성물은, 소프트 컨택트 렌즈가 착용된 드라이 아이 환자의 눈에 점안할 수 있다. 여기서, 소프트 컨택트 렌즈가 착용된 드라이 아이 환자의 눈에 점안한다는 것은, 드라이 아이 환자의 각막 상에 소프트 컨택트 렌즈가 착용된 상태로 점안액이 점안된다는 것을 의미한다.

[0098] **실시예**

[0099] 이하에, 약리 시험의 결과 및 제제예를 나타내지만, 이들 예는 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.

[0100] [시험 1]

[0101] 정상 수컷 백색 토끼를 이용하여, 디쿠아포솔나트륨 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물을 점안후의 누액량의 경시 변화를 평가했다.

[0102] (약물 조제 방법)

[0103] 점안액 1 :

[0104] 표 1에 나타내는 처방표에 따라서 점안액 1을 조제했다(표 1 중, 단위는 g/100 mL). 즉, 디쿠아포솔나트륨 3 g, 염화칼슘($CaCl_2$) 1 g 및 키토산(70/200)(HEPPE MEDICAL CHITOSAN GmBH사의 Product Line : Chitoceuticals의 Chitosan70/200(Product No. 24205)) 용액 40 mL를 멸균 정제수에 용해하고, pH 조절제를 첨가하여 100 mL로서 점안액 1을 조제했다. 또, 키토산(70/200) 용액에 관해서는, 키토산(70/200) 1.5 g을, 희염산을 이용하여 산성으로 한 멸균 정제수를 가온하면서 용해하고, pH 조절제를 첨가하여 100 mL로서 조제했다. 여기서, 키토산(70/200)이란, 탈아세틸화도가 70%이고, 1% 수용액의 점도 평가치가 약 200 mPa·s인 키토산인 것을 나타낸다.

[0105] 점안액 2, 3 :

[0106] 표 1에 나타내는 처방표에 따라서, 점안액 1과 동일하게 점안액 2, 3의 각 점안액을 조제했다.

[0107] [표 1]

점안액	1	2	3
디쿠아포솔나트륨	3	3	-
키토산 (70/200)	0.6	0.6	0.6
염화칼슘	1.0	0.6	1.0
pH 조절제	q.s.	q.s.	q.s.
pH	6.4	6.6	6.2
침투압비	1	1	1
점도 (mPa·s)	16.8	2.4	13.8

[0108]

[0109] 점안액 4 :

[0110] 점안액 4로서, 드라이 아이 치료약으로서 사용되고 있는 「디쿠아스(등록상표) 점안액 3%」(산텐 제약 주식회사 제조)를 사용했다. 점안액 4는, 물 1 mL 중, 유효 성분으로서 디쿠아포솔나트륨을 30 mg 함유하고, 첨가물로서 염화칼륨, 염화나트륨, 클로로헥시딘글루콘산염액, 인산수소나트륨 수화물, 에데트산나트륨 수화물, pH 조절제를 함유한다.

[0111] 점안액 5 :

[0112] 점안액 5로서, 점안액 4의 기제를 사용했다.

[0113] 또, 조제한 점안액 1~3의 점도는, 회전 점도계 Kinexus pro+를 이용하여, 온도 25℃, 전단 속도 50 s^{-1}로 측정했다.

[0114] (시험 방법 및 약물 투여 방법)

[0115] 정상 수컷 백색 토끼(계 44마리 88안)에 베녹실(등록상표) 점안액 0.4%(산텐 제약 주식회사 제조)를 점안하고, 국소 마취를 했다. 3분후에 하안검에 쉬르머 시험지(아유미 제약 주식회사 제조)를 삽입하고, 삽입 1분후에 빼내어, 젖은 부분의 길이(누액량)를 판독하였다. 이것을 전치(前値)로 했다. 다음으로, 각 점안액 1~5를 1회 점안했다(1군 4마리 8안). 하안검에 쉬르머 시험지(아유미 제약 주식회사 제조)를 삽입하기 3분전에, 베녹실(등록상표) 점안액 0.4%(산텐 제약 주식회사 제조)를 점안하고, 국소 마취를 했다. 각 점안액 점안 30분후에, 하안검에 쉬르머 시험지(아유미 제약 주식회사 제조)를 삽입하고, 삽입 1분후에 빼내어, 젖은 부분의 길이(누액량)를 판독하였다.

[0116] (평가 방법)

[0117] 점안액 점안 전후의 누액량의 변화를 Δ누액량(㎜/분)으로서 산출했다.

[0118] (시험 결과)

[0119] 각 측정 시간에서의 Δ누액량(㎜/분)을 표 2에 나타낸다. 또, 각 값은 8안의 평균치이다.

[0120] [표 2]

	점안후 30 분에서의 Δ누액량 (mm/분)
점안액 1	12.38
점안액 2	8.94
점안액 3	3.06
점안액 4	4.19
점안액 5	0.63

[0121]

[0122] (고찰)

[0123] 첨가물로서 양이온성 폴리머인 키토산을 사용한 경우(점안액 1, 2), 점안 30분후에도 높은 Δ누액량을 나타냈기 때문에, 디쿠아포솔나트륨 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물은, 우수한 누액량 증가 작용을 갖는 것으로 나타났다.

[0124] [시험 2]

[0125] 시험 1과 동일하게 정상 수컷 백색 토끼를 이용하여, 디쿠아포솔나트륨 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물을 점안후의 누액량을 평가했다.

[0126] (약물 조제 방법)

[0127] 점안액 6 :

[0128] 표 3에 나타내는 처방표에 따라서 점안액 6을 조제했다(표 3 중, 단위는 g/100 mL). 즉, 디쿠아포솔나트륨 3 g, 키토산(올리고머)(HEPPE MEDICAL CHITOSAN GmBH사의 Product Line : Chitoceuticals의 Chitosan Oligomer(Product No. 44009)) 1 g, 염화나트륨 0.51 g을 멸균 정제수에 용해하여 100 mL로 하고, pH 조절제를 첨가하여 점안액 6을 조제했다. 점안액 6에서 사용한 키토산(올리고머)은, 탈아세틸화도가 75% 이상이고, 키토산의 1% 수용액의 점도 평가치가 약 5 mPa·s 이하이다.

[0129] 점안액 7, 8 :

[0130] 표 3에 나타내는 처방표에 따라서, 점안액 6과 동일하게 점안액 7, 8의 각 점안액을 조제했다. 점안액 7, 8에서 사용한 키토산 N-아세틸시스테인(Poly Sci Tech(등록상표)사의 Kitopure N-Acetyl-Cysteine Conjugated Chitosan(Catalog No. KITO-7))은, 탈아세틸화도가 75~85%이고, 1% 수용액의 점도 평가치가 약 5 mPa·s 이하이다.

[0131] [표 3]

[0132]

점안액	6	7	8
디쿠아포솔나트륨	3	3	-
키토산 (올리고머)	1	-	-
키토산 N-아세틸시스테인	-	1	1
NaCl	0.51	0.11	0.45
pH 조절제	q.s.	q.s.	q.s.
pH	6	5.7	5.7
침투압비	1	1	1
점도 (mPa·s)	미측정	미측정	미측정

[0133] 점안액 4 및 5:

[0134] 시험 1에 나타내는 점안액 4 및 5도 사용했다.

[0135] (시험 방법 및 약물 투여 방법)

[0136] 정상 수컷 백색 토끼(계 18 마리 36안)에 베녹실(등록상표) 점안액 0.4%(산텐 제약 주식회사 제조)를 점안하고, 국소 마취를 했다. 3분후에 하안검에 쉬르머 시험지(아유미 제약 주식회사 제조)를 삽입하고, 삽입 1분후에 빼내어, 젖은 부분의 길이(누액량)를 판독하였다. 이것을 전치로 했다.

[0137] 다음으로, 각 점안액 4~8을 1회 점안했다(1군 3마리 6안 혹은 4마리 8안). 하안검에 쉬르머 시험지(아유미 제약 주식회사 제조)를 삽입하기 3분전에, 베녹실(등록상표) 점안액 0.4%(산텐 제약 주식회사 제조)를 점안하고, 국소 마취를 했다. 각 점안액 점안 30분후에, 하안검에 쉬르머 시험지(아유미 제약 주식회사 제조)를 삽입하고, 삽입 1분후에 빼내어, 젖은 부분의 길이(누액량)를 판독하였다.

[0138] (평가 방법)

[0139] 점안액 점안 전후의 누액량의 변화를 Δ누액량(㎜/분)으로서 산출했다.

[0140] (시험 결과)

[0141] 각 측정 시간에서의 Δ누액량(㎜/분)을 표 4에 나타낸다. 또, 각 값은 6 혹은 8안의 평균치이다.

[0142] [표 4]

	점안후 30 분에서의 Δ누액량 (mm/분)
점안액 6	7.44
점안액 7	7.38
점안액 8	-0.92
점안액 4	3.25
점안액 5	0.92

[0143]

[0144] (고찰)

[0145] 첨가물로서 양이온성 폴리머인 키토산이나 키토산 N-아세틸시스테인을 사용한 경우(점안액 6,7), 점안 30분후에도 높은 Δ누액량을 나타냈기 때문에, 디쿠아포솔나트륨 및 양이온성 폴리머를 함유하는 안과용 조성물은, 우수한 누액량 증가 작용을 갖는 것으로 나타났다.

[0146] [시험 3]

[0147] 각 첨가제가 디쿠아포솔나트륨의 대사 안정성에 미치는 영향을 검토했다.

[0148] (시료 조제 방법)

[0149] 점안액 9 :

[0150] 표 5에 나타내는 처방표에 따라서 점안액 9를 조제했다(표 5 중, 단위는 g/100 mL). 즉, 디쿠아포솔나트륨 1 g, 염화나트륨 3.22 g, 키토산(SIGMA ALDRICH사의 Chitosan low molecular weight(Catalog No. 448869)) 용액 80 mL을 멸균 정제수에 용해하고, pH 조절제를 첨가하여 100 mL로서 점안액 9를 조제했다. 또, 키토산 용액에 관해서는, 키토산 1 g을, 희염산을 이용하여 산성으로 한 멸균 정제수를 가온하면서 용해하고, pH 조절제를 첨가하여 100 mL로서 조제했다. 점안액 9에서 사용한 키토산은, 탈아세틸화도가 75～85%이고, 1% 수용액의 점도 평가치가 약 20～약 300 mPa·s이다.

[0151] 점안액 10～20 :

[0152] 표 5에 나타내는 처방표에 따라서, 점안액 9와 동일하게 점안액 10～20의 각 점안액을 조제했다.

[0153] [표 5]

점안액	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
디쿠아포솔나트륨	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
키토산	0.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
황산아그마틴	-	2.28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
스페르민	-	-	2.02	-	-	-	-	-	-	-	-	-
트로메타몰	-	-	-	1.21	-	-	-	-	-	-	-	-
ε-아미노카프론산	-	-	-	-	1.31	-	-	-	-	-	-	-
메글루민	-	-	-	-	-	1.95	-	-	-	-	-	-
L-아르기닌염산염	-	-	-	-	-	-	2.11	-	-	-	-	-
붕산	-	-	-	-	-	-	-	0.62	-	-	-	-
폴리-L-리신	-	-	-	-	-	-	-	-	1.25	-	-	-
리신	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.46	-	-
에딜렌디아민사아세트산	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-
염화나트륨	3.22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH 조절제	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	-
pH	5.7	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	7.9	미측정

[0154]

[0155] (시험 방법)

[0156] 토끼 혈장 90 μL과 정제수 90 μL을 인큐베이터에서 37℃로 유지한 상태로, 토끼 혈장 90 μL과 정제수 90 μL에 점안액 9~20을 각각 10 μL씩 혼합했다. 6시간 반응시킨 후, 10% 포름산 용액을 0.3 mL 첨가하여 잘 혼합했다. 그 후 반응액을 100 μL 취하여, 900 μL의 800 mM 인산칼륨/메탄올 용액과 혼합하고, 0.45 μm 필터를 이용하여 여과했다. 여과액을 HPLC를 이용하여 분석했다.

[0157] (평가 방법)

[0158] HPLC 분석 결과로부터 디쿠아포솔나트륨의 잔존율, 분해 억제율을 산출했다. 잔존율, 분해 억제율은 각각 이하의 식으로 계산했다.

[0159] · 잔존율(%)=(혈장중 디쿠아포솔나트륨의 농도/수중 디쿠아포솔나트륨의 농도)X100

[0160] · 분해 억제율(%)=(점안액 9~19의 잔존율/점안액 20의 잔존율)X100

[0161] (시험 결과)

[0162] 각 점안액의 잔존율 및 분해 억제율을 표 6에 나타낸다.

[0163] [표 6]

점안액	첨가제	잔존율(%)	분해 억제율(배)
점안액 9	키토산	44	1.6
점안액 10	황산아그마틴	24	0.9
점안액 11	스페르민	27	1.0
점안액 12	트로메타몰	26	1.0
점안액 13	ε-아미노카프론산	26	1.0
점안액 14	메글루민	27	1.0
점안액 15	L-아르기닌염산염	26	1.0
점안액 16	붕산	36	1.3
점안액 17	폴리-L-리신	13	0.5
점안액 18	리신	25	0.9
점안액 19	에틸렌디아민사아세트산	11	0.4
점안액 20	없음	27	1.0

[0164]

[0165] (고찰)

[0166] 첨가물로서 양이온성 폴리머인 키토산을 사용한 경우, 디쿠아포솔나트륨의 대사 분해가 억제되었기 때문에, 양이온성 폴리머는, 디쿠아포솔나트륨의 대사 안정성 효과를 갖는 것으로 나타났다.

[0167] [시험 4]

[0168] 양이온성 폴리머의 일종인 PVP 공존하에서의 디쿠아포솔나트륨의 말초 신경에 대한 자극성을 검토했다. 또, 「PVP」는 폴리비닐피롤리돈을 의미한다. 「CMC-Na」는, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 의미한다. 「HPMC」는 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 의미한다. 「CVP」는 카르복시비닐 폴리머를 의미한다.

[0169] (시료 조제 방법)

[0170] 처방액 1 :

[0171] 표 7에 나타내는 처방표에 따라 처방액 1을 조제했다(표 7 중, 단위는 g/100 mL). 즉, 염화나트륨(8.5 g), 인산수소나트륨 수화물(2 g)을 멸균 정제수에 용해하고, pH 조절제를 첨가하여 pH를 7.5로 조정한 후, 전량을 100 mL로 조정하여 10배 완충액을 얻었다. PVP K30(16 g)을 멸균 정제수에 용해하고, 전량을 200 mL로 조정하여 8% PVP K30 수용액을 얻었다. 10배 완충액 2 mL, 8% PVP K30 수용액 5 mL를 계량하고, 멸균 정제수로 전량을 20 mL로 조정하고, pH 조정제를 이용하고 pH를 7.5로 조정하여 처방액 1을 얻었다.

[0172] 처방액 2 :

[0173] 표 7에 나타내는 처방표에 따라 처방액 2를 조제했다. 즉, 염화나트륨(8.5 g), 인산수소나트륨 수화물(2 g)을 멸균 정제수에 용해하고, pH 조절제를 첨가하여 pH를 7.5로 조정한 후, 전량을 100 mL로 조정하여 10배 완충액을 얻었다. 10배 완충액 2 mL, PVP K90(0.4 g)을 멸균 정제수에 용해하고, pH 조정제를 이용하여 pH를 7.5로 조정하여, 전량을 20 mL로서 처방액 2를 얻었다.

[0174] 처방액 3 : 표 7에 나타내는 처방표에 따라 처방액 3을 조제했다. 즉, 염화나트륨(8.5 g), 인산수소나트륨 수화물(2 g)을 멸균 정제수에 용해하고, pH 조절제를 첨가하여 pH를 7.5로 조정한 후, 전량을 100 mL로 조정하여 10배 완충액을 얻었다. 10배 완충액 2 mL, 콘드로이틴황산나트륨(0.06 g)을 멸균 정제수에 첨가하고, pH 조정제를 이용하여 pH를 7.5로 조정하고, 용해를 확인하고 전량을 20 mL로 조정하여 처방액 3을 얻었다.

[0175] 처방액 4~6 :

[0176] 표 7에 나타내는 처방표에 따라서, 처방액 3과 동일하게 처방액 4~6을 조제했다.

[0177] [표 7]

처방액	1	2	3	4	5	6
염화나트륨	0.85	0.85	0.85	0.85	0.80	0.85
인산수소나트륨 수화물	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
PVP K30	2.00	-	-	-	-	-
PVP K90	-	2.00	-	-	-	-
콘드로이틴황산나트륨	-	-	0.30	-	-	-
HPMC	-	-	-	0.30	-	-
CVP	-	-	-	-	0.30	-
CMC-Na	-	-	-	-	-	0.30
pH 조절제	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

[0178]

[0179] (시험 방법)

[0180] 배양한 말초신경 세포(래트 후근 신경절 뉴런, 론자 재팬으로부터 구입)를, 세포 내 칼슘 지시 형광 색소를 포함하는 완충액(FLIPR Calcium 6 Assay Kit, Molecular Devices사) 중에서 인큐베이션했다. 완충액 전량의 40%를 상기 각 처방액으로 치환했다. 또, 무자극군 및 자극 대조군에는 처방액 대신 완충액을 동일하게 처치했다. 실온하에 정치한 후, 형광 플레이트 리더를 이용하여 칼슘 지시 색소의 경시적 형광 측정을 시작했다. 개시로부터 60초후에 디쿠아포솔나트륨(종농도 : 0.3%)을 첨가하고, 형광 강도의 측정을 계속했다.

[0181] (평가 방법)

[0182] 디쿠아포솔나트륨 첨가 직전의 형광 강도(RFU)를 100%로 하여, 첨가후의 최대 형광 강도(RFUmax)를 산출했다.

[0183] (시험 결과)

[0184] 결과를 도 1에 나타낸다. 자극 대조군 및 처방액 3~6에서는, 디쿠아포솔나트륨 첨가후에 RFU가 상승하여, 103.5% 이상의 RFUmax를 기록했다. 한편, PVP을 함유하는 처방액 1 및 2의 각 군에서는 RFUmax는 전부 101% 미만이었다.

[0185] (고찰)

[0186] 어떠한 자극을 수용한 말초신경 세포는 활동 전위를 발생하여 흥분 상태가 되고, 활동 전위로 변환된 자극의 신호는 그 후 중추신경계로 전달된다. 활동 전위란 칼슘 이온을 포함하는 양이온의 세포내 유입에 의해 생긴 세포막 전위 변화이다. 그 때문에, 신경 세포내 칼슘 이온 농도의 상승은, 신경 세포의 흥분 상태를 나타내는 지표로서 실험적으로 널리 이용되고 있다. 말초신경 세포에 디쿠아포솔나트륨을 노출시키면 신속하게 세포내 칼슘 이온의 형광 강도에 상승이 보이고, 신경 세포가 디쿠아포솔나트륨을 자극으로서 수용하여, 흥분 상태가 된 것이 나타났다. 비교예로 한 PVP를 포함하지 않는 폴리머 처방액 3~6의 각 군에서도 동일한 자극 응답이 보이고, 콘드로이틴황산나트륨, HPMC, CVP 및 CMC-Na의 각 폴리머는, 디쿠아포솔나트륨의 신경 자극성에 대하여 전혀 영향을 미치지 않았다. 이것에 대하여, PVP를 포함하는 처방액 1 및 2 하에서는, 디쿠아포솔나트륨 첨가후의 신경 세포내 칼슘 이온 시그널의 상승은 나타나지 않았다. 즉, PVP와 공존하에 있는 디쿠아포솔나트륨은 신경 자극성을 나타내지 않고, PVP의 첨가에 의해 디쿠아포솔나트륨 점안제를 넣을 때의 느낌이 개선되는 것이 시사되었다.

[0187] [시험 5]

[0188] 정상 수컷 백색 토끼를 이용하여, 본 조성물의 점안후의 누액량의 경시 변화를 평가했다.

[0189] (약물 조제 방법)

[0190] 점안액 A :

[0191] 표 8에 나타내는 처방표에 따라서 점안액 A를 조제했다(표 8 중, 단위는 g/100 mL). 즉, 디쿠아포솔나트륨(9 g), 인산수소나트륨 수화물(0.6 g), 에데트산나트륨 수화물(0.03 g) 및 염화나트륨(1.35 g)을 멸균 정제수에 용해하여 50 mL로서 6배 농후액을 얻었다. 또한, 6배 농후액 10 mL과 멸균 정제수 5 mL을 혼합후, pH 조절제를 적절하게 첨가하여 pH를 7로 조정하고, 멸균 정제수를 가하여 20 mL로서 3배 농후액을 얻었다. PVP K90(4 g)을 멸

균 정제수에 용해하고, 전량을 100 g로 한 후에 고압 증기 멸균(121℃, 20분)하고, 4.00%(w/w) PVP K90 용액으로 했다. 4.00%(w/w) PVP K90 용액 6.0 g에 3배 농후액 4 mL을 첨가하고, 멸균 정제수를 가하여 전량 12 mL로 조정한 후, pH 조절제를 적절하게 첨가하여 pH를 7로 조정하는 것에 의해, 점안액 A를 조제했다.

[0192] 점안액 B :

[0193] 표 8에 나타내는 처방표에 따라서 점안액 B를 조제했다. 즉, 디쿠아포솔나트륨(9 g), 인산수소나트륨 수화물(0.6 g), 에데트산나트륨 수화물(0.03 g) 및 염화나트륨(1.35 g)을 멸균 정제수에 용해하여 50 mL로서 6배 농후액을 얻었다. 또한, 6배 농후액 10 mL과 멸균 정제수 5 mL을 혼합후, PVP K30(1.2 g)를 용해후, pH 조절제를 적절하게 첨가하여 pH를 7로 조정하고, 멸균 정제수를 가하여 20 mL로서 3배 농후액을 얻었다. 3배 농후액 4 mL에 멸균 정제수를 가하여 전량 12 mL로 조정한 후, pH 조절제를 적절하게 첨가하여 pH를 7로 조정하는 것에 의해, 점안액 B를 조제했다.

[0194] 점안액 C :

[0195] 표 8에 나타내는 처방표에 따라서 점안액 C를 조제했다. 즉, 디쿠아포솔나트륨(9 g), 인산수소나트륨 수화물(0.6 g), 에데트산나트륨 수화물(0.03 g) 및 염화나트륨(1.35 g)을 멸균 정제수에 용해하여 50 mL로서 6배 농후액을 얻었다. 또한, 6배 농후액 10 mL과 멸균 정제수 5 mL을 혼합후, pH 조절제를 적절하게 첨가하여 pH를 7로 조정하고, 멸균 정제수를 가하여 20 mL로서 3배 농후액을 얻었다. 3배 농후액 4 mL에, 멸균 정제수를 가하여 전량 12 mL로 조정한 후, pH 조절제를 적절하게 첨가하여 pH를 7로 조정하는 것에 의해 점안액 C를 조제했다.

[0196] 또, 조제한 점안액 A~C의 점도는, 회전 점도계 Kinexus pro+를 이용하여, 온도 25℃, 전단 속도 50 s^{-1}로 측정했다.

[0197] (시험 방법 및 약물 투여 방법)

[0198] 정상 수컷 백색 토끼(계 12마리 24안)에 베녹실(등록상표) 점안액 0.4%(산텐 제약 주식회사 제조)를 점안하고, 국소 마취를 했다. 3분후에 하안검에 쉬르머 시험지(아유미 제약 주식회사 제조)를 삽입하고, 삽입 1분후에 빼내어, 젖은 부분의 길이(누액량)를 판독하였다. 이것을 전치로 했다. 다음으로, 각 점안액 A~C를 1회 점안했다(1군 4마리 8안. 단, 점안액 C만 12마리 24안). 하안검에 쉬르머 시험지(아유미 제약 주식회사 제조)를 삽입하기 3분전에, 베녹실(등록상표) 점안액 0.4%(산텐 제약 주식회사 제조)를 점안하고, 국소 마취를 했다. 각 점안액 점안 60분후에, 하안검에 쉬르머 시험지(아유미 제약 주식회사 제조)를 삽입하고, 삽입 1분후에 빼내어, 젖은 부분의 길이(누액량)를 판독하였다.

[0199] (평가 방법)

[0200] 점안액 점안 전후의 누액량의 변화를 Δ누액량(㎜/분)으로서 산출했다.

[0201] (시험 결과)

[0202] 점안후 60분에서의 Δ누액량(㎜/분)을 표 8에 나타낸다(각 값은 8안의 평균치, 단, 점안액 C만 24안의 평균치). 또한, 본 조성물의 누액량 증가 작용을 이하의 기준에 따라서 평가했다.

[0203] +++ : 점안후 60분에서의 Δ누액량(㎜/분)이 4 ㎜/분 이상

[0204] ++ : 점안후 60분에서의 Δ누액량(㎜/분)이 1 ㎜/분 이상, 4 ㎜/분 미만

[0205] + : 점안후 60분에서의 Δ누액량(㎜/분)이 0 ㎜/분 초과 내지 1 ㎜/분 미만

[0206] - : 점안후 60분에서의 Δ누액량(㎜/분)이 0 ㎜/분 이하

[0207] [표 8]

점안액	A	B	C
디쿠아포솔나트륨	3	3	3
PVP K30	-	2	-
PVP K90	2	-	-
인산수소나트륨 수화물	0.2	0.2	0.2
에데트산나트륨 수화물	0.01	0.01	0.01
염화나트륨	0.45	0.45	0.45
pH 조절제	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.0	7.0	7.0
점도 (mPa·S)	7.4	1.4	1.0
점안후 60 분에서의 Δ누액량(mm/분)	4.4	0.4	0.3
평가	+++	+	+

[0208]

[0209] 상기 표 8의 결과에 나타내는 바와 같이, 양이온성 폴리머의 일종인 PVP, 특히 PVP K90을 함유하는 점안액(점안액 A)은, 높은 누액량 증가 작용을 갖고 있었다.

[0210] [제제예]

[0211] 제제예를 들어 본 발명의 약제를 더욱 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 제제예에만 한정되는 것이 아니다.

[0212] (처방예 1 : 점안제(3%(w/v))

[0213] 100 mL 중

[0214] 디쿠아포솔나트륨 3 g

[0215] 키토산 0.6 g

[0216] 염화칼슘 1.0 g

[0217] 멸균 정제수 적량

[0218] 멸균 정제수에 디쿠아포솔나트륨 및 그 이외의 상기 성분을 더하고, 이들을 충분히 혼합함으로써 상기 점안제를 조제할 수 있다.

[0219] (처방예 2 : 점안제(3%(w/v))

[0220] 100 mL 중

[0221] 디쿠아포솔나트륨 3 g

[0222] 인산수소나트륨 수화물 0.01~0.5 g

[0223] 에데트산나트륨 수화물 0.0001~0.1 g

[0224] 폴리비닐피롤리돈 0.0001~10 g

[0225] 염화나트륨 0.01~1 g

[0226] pH 조절제 적량

[0227] 멸균 정제수에 디쿠아포솔나트륨 및 그 이외의 상기 성분을 더하고, 이들을 충분히 혼합함으로써 상기 점안제를 조제할 수 있다.

산업상 이용가능성

[0228] 본 조성물은 높은 누액량 증가 작용을 갖는다. 또한, 본 조성물에 함유되는 양이온성 폴리머가 디쿠아포솔 또는 그 염의 대사 안정성 효과를 갖는다. 따라서, 본 조성물은, 기존의 디쿠아스(등록상표) 점안액을 점안 투여한 경우

와 비교하여, 보다 강한 드라이 아이 치료 효과가 기대된다. 또한, 기존의 디쿠아스(등록상표) 점안액은 1일 6회 점안할 필요가 있고, 점안 어드히어런스 불량에 의해 기대한 효과가 얻어지지 않는 환자도 존재하지만, 본 조성물은 드라이 아이에 대하여 충분한 치료 효과를 가지면서 점안 횟수를 저감하여, 점안 어드히어런스의 개선이 기대된다. 나아가, 기존의 디쿠아스(등록상표) 점안액은 3%(w/v)의 농도의 디쿠아포솔사나트륨염을 함유하지만, 본 조성물은 보다 저농도로 동일한 정도 또는 그 이상의 드라이 아이 치료 효과를 발휘하는 것으로 기대된다. 또한, 디쿠아포솔 또는 그 염, 및 양이온성 폴리머의 일종인 폴리비닐피롤리돈을 함유하는 안과용 조성물은 신경 자극성을 나타내지 않기 때문에, 점안액을 넣을 때의 느낌을 개선할 수 있다.

도면

도면1

