



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0139501
 (43) 공개일자 2014년12월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/196* (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01) *A61K 47/34* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7025807

(22) 출원일자(국제) 2013년03월28일

심사청구일자 **없음**

(85) 번역문제출일자 2014년09월16일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2013/059211

(87) 국제공개번호 WO 2013/147000

국제공개일자 2013년10월03일

(30) 우선권주장

JP-P-2012-073181 2012년03월28일 일본(JP)

(71) 출원인

산텐 세이야꾸 가부시키가이샤

일본 오사카후 오사카시 히가시요도가와쿠 시모신
조3-9-19

(72) 발명자

모리모토 다카시

일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸

8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤 나이

아사다 히로유키

일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸

8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤 나이

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 함유 수성 조성물

(57) 요 약

본 발명은, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염, 그리고 경우에 따라 벤잘코늄 염화물 및/또는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 함유하는 수성 조성물에 관한 것이다. 벤잘코늄 염화물 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량을 일정한 범위로 제한함으로써 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염의 안정성이 유지되고, 외관의 변화가 없는 조성물을 얻을 수 있다.

(72) 발명자

다카하시 교헤이

일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸
8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤 나이

오카모토 도모유키

일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸
8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤 나이

특허청구의 범위

청구항 1

2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염, 그리고 경우에 따라 벤잘코늄 염화물 및/또는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 함유하는 수성 조성물로서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100질량부에 대한 벤잘코늄 염화물의 함유량 A(질량부)와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B(질량부)가,

$0 \leq A < 1$ 일 때, $0 \leq B < 96A+5$

$A = 1$ 일 때, $1 < B \leq 100$

$1 < A < 3$ 일 때, $5 < B \leq 100$

$3 \leq A \leq 10$ 일 때, $20 < B \leq 100$

의 범위 내인 수성 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 벤잘코늄 염화물의 함유량 A와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B가,

$0 \leq A < 1$ 일 때, $0 \leq B < 26A+5$

$A = 1$ 일 때, $2 \leq B \leq 30$

$1 < A < 3$ 일 때, $5 < B \leq 30$

$3 \leq A \leq 5$ 일 때, $20 < B \leq 30$

의 범위 내인 수성 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 벤잘코늄 염화물의 함유량 A와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B가,

$1 < A < 3$ 및 $5 < B \leq 30$

의 범위 내인 수성 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 벤잘코늄 염화물의 함유량 A와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B가,

$1.2 \leq A \leq 2.5$ 및 $7 \leq B \leq 20$

의 범위 내인 수성 조성물.

청구항 5

2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염, 그리고 경우에 따라 벤잘코늄 염화물 및/또는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 함유하는 수성 조성물로서, 벤잘코늄 염화물의 농도 X(w/v%)와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도 Y(w/v%)가,

$0 \leq X < 0.001$ 일 때, $0 \leq Y < 96X+0.005$

$X = 0.001$ 일 때, $0.001 < Y \leq 0.1$

$0.001 < X < 0.003$ 일 때, $0.005 < Y \leq 0.1$

$0.003 \leq X \leq 0.01$ 일 때, $0.02 < Y \leq 0.1$

의 범위 내인 수성 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 벤잘코늄 염화물의 농도 X와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도 Y가,

$0 \leq X < 0.001$ 일 때, $0 \leq Y < 26X+0.005$

$X = 0.001$ 일 때, $0.002 \leq Y \leq 0.03$

$0.001 < X < 0.003$ 일 때, $0.005 < Y \leq 0.03$

$0.003 \leq X \leq 0.005$ 일 때, $0.02 < Y \leq 0.03$

의 범위 내인 수성 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 벤잘코늄 염화물의 농도 X와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도 Y가,

$0.001 < X < 0.003$ 및 $0.005 < Y \leq 0.03$

의 범위 내인 수성 조성물.

청구항 8

제5항에 있어서, 벤잘코늄 염화물의 농도 X와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도 Y가,

$0.0012 \leq X \leq 0.0025$ 및 $0.008 \leq Y \leq 0.02$

의 범위 내인 수성 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르가 폴리소르베이트 80인 수성 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 조성물 중의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 농도가 $0.01\sim1.0\%$ (w/v)인 수성 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, $0.01\sim3.0\%$ (w/v)의 염화나트륨을 더 함유하는 수성 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 조성물의 pH가 7.0보다 크고 9.5 이하인 수성 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 수성 조성물이, 주사제, 수액, 점비제, 점이제 또는 점안제인 수성 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 안과용 주사제인 수성 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 점안제인 수성 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 기재된 수성 조성물의 제조 방법으로서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염 또는 이들의 수화물, 및 경우에 따라 벤잘코늄 염화물 및/또는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 수성 용매에 용해시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

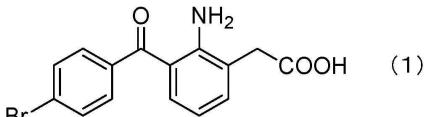
명세서

기술분야

[0001] 본 발명은, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염을 함유하는 수성 조성물 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산은, 하기 식 (1) :



[0003]

[0004] 로 표시되는 화합물이다. 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 일반명은 브롬페낙이며, 비스테로이드성 항염증제로서 알려져 있고, 안과 영역에서는 점안액으로서 외안부 및 전(前)안부의 염증 치료에 이용되고 있다.

[0005] 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산은, 수용액 중에서의 안정성이 부족하여, 보존 중에 적색의 불용성 이물질이 발생하는 것이 알려져 있다. 이 때문에, 특허문헌 1에서는, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산을 포함하는 점안제에 있어서, 수용성 고분자(폴리비닐피롤리돈 등) 및 아황산염(아황산나트륨 등)을 배합함으로써, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 안정화가 도모되고 있다.

[0006] 특허문헌 2에는, 산성 약제의 안과용 조성물에 있어서 항균성 고분자 4급 암모늄 화합물 및 붕산을 조합하여 사용하면 저장이 안정된 조성물이 제공되는 것이 보고되어 있고, 산성 약제의 예로서 브롬페낙을 들 수 있다.

[0007] 특허문헌 3에는, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 함유 수성 액제에 있어서, 알킬아릴폴리에테르알콜형 폴리머 또는 폴리에틸렌글리콜지방산 에스테르를 첨가함으로써 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 안정화를 도모할 수 있는 것이 보고되어 있다.

[0008] 특허문헌 4에는, 저농도의 염화벤잘코늄을 함유하고, 보존 효력을 가지며, 안정된 브롬페낙 수성 액제 조성물이 개시되어 있다.

[0009] 그러나, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염을 함유하는 수성 조성물에 있어서, 벤잘코늄 염화물 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량을 일정한 범위로 제한함으로써 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염의 안정화를 검토한 보고는 일절 없다.

[0010] 한편, 점안제의 제조 공정에서는, 제조되는 점안제에 제조 포트로부터 철분이 혼입될 우려가 있는 것도 종래 지적되고 있었다.

선행기술문헌

특허문헌

[0011] (특허문헌 0001) 특허문헌 1 : 미국 특허 제4910225호 명세서

(특허문헌 0002) 특허문헌 2 : 국제 공개 WO96/14829호 팜플렛

(특허문헌 0003) 특허문헌 3 : 미국 특허 출원 공개 제2005/0239895호 명세서

(특허문헌 0004) 특허문헌 4 : 국제 공개 WO2012/99142호 팜플렛

발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 전술한 바와 같이, 종래의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산을 함유하는 수성 조성물에 있어서, 현재까지 어떤 사람도 벤잘코늄 염화물 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량을 일정한 범위로 제한하

는 것에 의한 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 수용액 중에서의 안정화를 이를 수 없었다.

[0013] 본 발명의 과제는, 수성 조성물 중의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 안정성을 향상시킴으로써, 장기간의 보존에서도 충분히 안정된 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산을 함유하는 수성 조성물을 제공하는 것이다. 또한, 제조 공정에서 제조 포트로부터 혼입될 가능성이 있는 철분 존재 하에서도, 수성 조성물 중의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 안정성을 충분히 유지하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명자들은, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염을 함유하는 수성 조성물에서의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염의 안정성 개선을 위해 예의 연구한 결과, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100 질량부에 대한 벤잘코늄 염화물의 함유량 A(질량부)와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B(질량부)가,

[0015] $0 \leq A < 1$ 일 때, $0 \leq B < 96A+5$

[0016] $A = 1$ 일 때, $1 < B \leq 100$

[0017] $1 < A < 3$ 일 때, $5 < B \leq 100$

[0018] $3 \leq A \leq 10$ 일 때, $20 < B \leq 100$

[0019] 의 범위 내인 경우에, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염의 안정성이 개선되어, 장기간 보존하더라도 높은 잔존율을 유지하고, 또한 적색의 불용성 이물질이 발생하지 않는 것을 발견하여, 본 발명을 완성했다.

[0020] 본 발명의 수성 조성물은 방부 효력도 우수한 것이었다.

[0021] 즉, 본 발명은 이하에 관한 것이다.

[0022] (1) 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염, 그리고 경우에 따라 벤잘코늄 염화물 및/또는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 함유하는 수성 조성물로서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100 질량부에 대한 벤잘코늄 염화물의 함유량 A(질량부)와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B(질량부)가,

[0023] $0 \leq A < 1$ 일 때, $0 \leq B < 96A+5$

[0024] $A = 1$ 일 때, $1 < B \leq 100$

[0025] $1 < A < 3$ 일 때, $5 < B \leq 100$

[0026] $3 \leq A \leq 10$ 일 때, $20 < B \leq 100$

[0027] 의 범위 내인 수성 조성물.

[0028] (2) 벤잘코늄 염화물의 함유량 A와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B가,

[0029] $0 \leq A < 1$ 일 때, $0 \leq B < 26A+5$

[0030] $A = 1$ 일 때, $2 \leq B \leq 30$

[0031] $1 < A < 3$ 일 때, $5 < B \leq 30$

[0032] $3 \leq A \leq 5$ 일 때, $20 < B \leq 30$

[0033] 의 범위 내인 상기 (1)에 기재된 수성 조성물.

[0034] (3) 벤잘코늄 염화물의 함유량 A와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B가,

[0035] $1 < A < 3$ 및 $5 < B \leq 30$

[0036] 의 범위 내인 상기 (1)에 기재된 수성 조성물.

[0037] (4) 벤잘코늄 염화물의 함유량 A와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B가,

[0038] $1.2 \leq A \leq 2.5$ 및 $7 \leq B \leq 20$

- [0039] 의 범위 내인 상기 (1)에 기재된 수성 조성물.
- [0040] (5) 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염, 그리고 경우에 따라 벤잘코늄 염화물 및/또는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 함유하는 수성 조성물로서, 벤잘코늄 염화물의 농도 X(w/v%)와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도 Y(w/v%)가,
- [0041] $0 \leq X < 0.001$ 일 때, $0 \leq Y < 96X + 0.005$
- [0042] $X = 0.001$ 일 때, $0.001 < Y \leq 0.1$
- [0043] $0.001 < X < 0.003$ 일 때, $0.005 < Y \leq 0.1$
- [0044] $0.003 \leq X \leq 0.01$ 일 때, $0.02 < Y \leq 0.1$
- [0045] 의 범위 내인 수성 조성물.
- [0046] (6) 벤잘코늄 염화물의 농도 X와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도 Y가,
- [0047] $0 \leq X < 0.001$ 일 때, $0 \leq Y < 26X + 0.005$
- [0048] $X = 0.001$ 일 때, $0.002 \leq Y \leq 0.03$
- [0049] $0.001 < X < 0.003$ 일 때, $0.005 < Y \leq 0.03$
- [0050] $0.003 \leq X \leq 0.005$ 일 때, $0.02 < Y \leq 0.03$
- [0051] 의 범위 내인 상기 (5)에 기재된 수성 조성물.
- [0052] (7) 벤잘코늄 염화물의 농도 X와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도 Y가,
- [0053] $0.001 < X < 0.003$ 및 $0.005 < Y \leq 0.03$
- [0054] 의 범위 내인 상기 (5)에 기재된 수성 조성물.
- [0055] (8) 벤잘코늄 염화물의 농도 X와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도 Y가,
- [0056] $0.0012 \leq X \leq 0.0025$ 및 $0.008 \leq Y \leq 0.02$
- [0057] 의 범위 내인 상기 (5)에 기재된 수성 조성물.
- [0058] (9) 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르가 폴리소르베이트 80인 상기 (1)~(8) 중 어느 한 항에 기재된 수성 조성물.
- [0059] (10) 수성 조성물 중의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 농도가 0.01~1.0%(w/v)인 상기 (1)~(9) 중 어느 한 항에 기재된 수성 조성물.
- [0060] (11) 0.01~3.0%(w/v)의 염화나트륨을 더 함유하는 상기 (1)~(10) 중 어느 한 항에 기재된 수성 조성물.
- [0061] (12) 수성 조성물의 pH가 7.0보다 크고 9.5 이하인 상기 (1)~(8) 중 어느 한 항에 기재된 수성 조성물.
- [0062] (13) 수성 조성물이, 주사제, 수액, 점비제, 점이제 또는 점안제인 상기 (1)~(12) 중 어느 한 항에 기재된 수성 조성물.
- [0063] (14) 안과용 주사제인 상기 (13)에 기재된 수성 조성물.
- [0064] (15) 점안제인 상기 (13)에 기재된 수성 조성물.
- [0065] (16) 상기 (1)~(15) 중 어느 한 항에 기재된 수성 조성물의 제조 방법으로서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염 또는 이들의 수화물, 및 경우에 따라 벤잘코늄 염화물 및/또는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 수성 용매에 용해시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법.
- [0066] 또, 상기 (1) 내지 (16)의 각 구성은, 임의로 2 이상을 선택하여 조합할 수 있다.
- [0067] 본 발명은, 또한 이하에도 관한 것이다.
- [0068] (17) 수성 조성물 중의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염을 안정화하는 방법으로서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100 질량부에 대하여, 0~10 질량부의 벤잘코늄 염화물(함유량 A(질량

부))과, 이하의 범위 내의 함유량 B(질량부)로 표시되는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 상기 수성 매체에 첨가하는 방법에도 관한 것이다.

[0069] $0 \leq A < 1\text{일 때}, 0 \leq B < 96A+5$

[0070] $A = 1\text{일 때}, 1 < B \leq 100$

[0071] $1 < A < 3\text{일 때}, 5 < B \leq 100$

[0072] $3 \leq A \leq 10\text{일 때}, 20 < B \leq 100$

발명의 효과

[0073] 본 발명에 의해, 수성 조성물 중의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염은 장기간에 걸쳐 안정화되기 때문에, 예컨대 실온에서 2년 이상 안정적으로 보존할 수 있는 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염을 함유하는 수성 조성물이 제공된다. 또한, 본 발명의 수성 조성물은, 제조 공정에서 제조 포트로부터 혼입될 가능성이 있는 철분 존재 하에서도, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염의 충분한 안정성을 유지한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0074] 이하에, 본 발명에 관해 상세히 설명한다.

[0075] 본 명세서에서 「수성 용매」란, 물 또는 물을 함유하는 용매(예컨대, 알콜 등의 수용성 용매와 물의 혼합물 등)를 의미한다. 수성 용매는, 물 또는 물을 함유하는 용매라면 특별히 제한되지 않지만, 바람직하게는 정제수이다.

[0076] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 수성 조성물은, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염을 함유하는 수성 조성물로서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100 질량부에 대하여, 0~10 질량부의 벤잘코늄 염화물(함유량 A(질량부))과, 이하의 범위 내의 함유량 B(질량부)로 표시되는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 포함하는 수성 조성물이다.

[0077] $0 \leq A < 1\text{일 때}, 0 \leq B < 96A+5$

[0078] $A = 1\text{일 때}, 1 < B \leq 100$

[0079] $1 < A < 3\text{일 때}, 5 < B \leq 100$

[0080] $3 \leq A \leq 10\text{일 때}, 20 < B \leq 100$

[0081] 그리고 본 수성 조성물에서는, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염은, 수성 용매에 균일하게 용해된 형태로 존재한다.

[0082] 본 발명의 수성 조성물에 있어서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산은, 비해리의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 자체, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 염, 쌍성 이온체(카르복시기가 카르복실레이트 이온을 형성하고, 그리고 아미노기가 암모늄 이온을 형성함), 양성 이온체(아미노기만이 암모늄 이온을 형성함), 음성 이온체(카르복시기만이 카르복실레이트 이온을 형성함)로서, 용해된 형태로 존재할 수 있다.

[0083] 본 발명의 수성 조성물에 있어서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 염은, 의약으로서 허용되는 염이라면 특별히 제한되지 않고, 염으로는 무기산과의 염, 유기산과의 염, 4급 암모늄염, 할로겐 이온과의 염, 알칼리 금속과의 염, 알칼리 토금속과의 염, 금속염, 유기 아민과의 염 등을 들 수 있다. 무기산과의 염으로는, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염을 들 수 있다. 유기산과의 염으로는, 아세트산, 육살산, 푸마르산, 말레산, 호박산, 시트르산, 타르타르산, 아디프산, 글루콘산, 글루코헵토산, 글루쿠론산, 테레프탈산, 메탄술폰산, 젖산, 마뇨산, 1,2-에탄디솔폰산, 이세티온산, 락토비온산, 올레산, 파모산, 폴리갈락투론산, 스테아르산, 타닌산, 트리플루오로메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 황산라우릴, 황산메틸, 나프탈렌술폰산, 술포살리실산 등과의 염을 들 수 있다. 4급 암모늄염으로는, 브롬화메틸, 요오드화메틸 등과의 염을 들 수 있다. 할로겐이온과의 염으로는, 염화물 이온, 브롬화물 이온, 요오드화물 이온 등과의 염을 들 수 있고, 알칼리 금속과의 염으로는, 리튬, 나트륨, 칼륨 등과의 염을 들 수 있고, 알칼리 토금속과의 염으로는, 칼슘, 마그네슘 등과의 염을 들 수 있고, 금속염으로는, 철, 아연 등과의 염을 들 수 있다. 유기 아민과의 염으로는, 트리에틸렌디아민, 2-아미노에탄올, 2,2-이미노비스(에탄올), 1-데옥시-1-(메틸아미노)-2-D-소르

비톨, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올, 프로카인, N,N-비스(페닐메틸)-1,2-에탄디아민 등과의 염을 들 수 있다. 본 발명의 수성 조성물에서는, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 바람직한 염은 나트륨 염이다.

[0084] 본 발명의 수성 조성물에 있어서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 농도는, 원하는 약효를 나타내기 위해 충분한 양이라면 특별히 제한되지 않지만, 0.01~1.0%(w/v)가 바람직하고, 0.03~0.5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.05~0.2%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.08~0.1%(w/v)가 가장 바람직하다. 또, 이들 농도는, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 염 또는 이들의 수화물을 이용하는 경우, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산으로 환산한 질량을 이용하여 계산한다.

[0085] 본 발명의 수성 조성물에 있어서, 벤잘코늄 염화물(이하, BAK라고도 함)은, $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ 로 표시되는 화학 구조를 가지며, 그 R이 $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ 인 것 또는 이들의 혼합물이다. 바람직하게는, R이 $C_{12}H_{25}$ 인 N-벤질-N,N-디메틸라우릴암모늄 염화물(이하, BAK C12라고도 함), R이 $C_{14}H_{29}$ 인 N-벤질-N,N-디메틸미리스틸암모늄 염화물(이하, BAK C14라고도 함) 혹은 R이 $C_{16}H_{33}$ 인 N-벤질-N-세틸디메틸암모늄 염화물(이하, BAK C16라고도 함) 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 바람직한 벤잘코늄 염화물은 BAK C12이다.

[0086] 본 발명의 수성 조성물에 있어서, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르는, 특별히 제한되지 않고, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르로는 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌소르비탄트리올레이트 등을 들 수 있고, 폴리소르베이트 80이 바람직하다.

[0087] 본 발명의 수성 조성물에 있어서, 벤잘코늄 염화물 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량은, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100 질량부에 대한 벤잘코늄 염화물의 함유량 A(질량부)와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B(질량부)가,

[0088] $0 \leq A < 1$ 일 때, $0 \leq B < 96A+5$

[0089] $A = 1$ 일 때, $1 < B \leq 100$

[0090] $1 < A < 3$ 일 때, $5 < B \leq 100$

[0091] $3 \leq A \leq 10$ 일 때, $20 < B \leq 100$

[0092] 의 범위 내이고,

[0093] $0 \leq A < 1$ 일 때, $0 \leq B < 26A+5$

[0094] $A = 1$ 일 때, $2 \leq B \leq 30$

[0095] $1 < A < 3$ 일 때, $5 < B \leq 30$

[0096] $3 \leq A \leq 5$ 일 때, $20 < B \leq 30$

[0097] 의 범위 내인 경우가 바람직하고,

[0098] $1 < A < 3$ 및 $5 < B \leq 30$

[0099] 의 범위 내인 경우가 보다 바람직하고,

[0100] $1.2 \leq A \leq 2.5$ 및 $7 \leq B \leq 20$

[0101] 의 범위 내인 경우가 가장 바람직하다.

[0102] 본 발명의 수성 조성물 중의 벤잘코늄 염화물의 함유량의 상한은, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100 질량부에 대하여 10 질량부가 바람직하고, 6 질량부가 보다 바람직하고, 5 질량부가 더욱 바람직하고, 4 질량부가 보다 더욱 바람직하고, 3 질량부가 특히 바람직하고, 2.5 질량부가 보다 특히 바람직하고, 2 질량부가 가장 바람직하다. 한편, 함유량의 하한은, 0 질량부가 바람직하고, 0.2 질량부가 보다 바람직하고, 0.5 질량부가 더욱 바람직하고, 0.8 질량부가 보다 더욱 바람직하고, 1 질량부가 특히 바람직하고, 1.2 질량부가 가장 바람직하다. 벤잘코늄 염화물의 함유량의 범위로는, 0~10 질량부가 바람직하고, 0.2~5 질량부가 보다 바람직하고, 0.5~3 질량부가 더욱 바람직하고, 1~2.5% 질량부가 특히 바람직하고, 1.2~2 질량부가 가장 바람직하다.

- [0103] 본 발명의 수성 조성물 중의 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량의 상한은, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100 질량부에 대하여 100 질량부가 바람직하고, 50 질량부가 보다 바람직하고, 40 질량부가 더욱 바람직하고, 30 질량부가 보다 더욱 바람직하고, 25 질량부가 특히 바람직하고, 20이 가장 바람직하다. 한편, 함유량의 하한은, 0 질량부가 바람직하고, 2 질량부가 보다 바람직하고, 5 질량부가 더욱 바람직하고, 6 질량부가 보다 더욱 바람직하고, 7 질량부가 특히 바람직하고, 9 질량부가 가장 바람직하다. 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 범위로는, 0~100 질량부가 바람직하고, 0~50 질량부가 보다 바람직하고, 2~40 질량부가 더욱 바람직하고, 5~30 질량부가 보다 더욱 바람직하고, 7~25 질량부가 특히 바람직하고, 9~20 질량부가 가장 바람직하다.
- [0104] 본 발명의 수성 조성물 중의 벤잘코늄 염화물 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도는, 벤잘코늄 염화물의 농도 X(w/v%)와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도 Y(w/v%)가,
- [0105] $0 \leq X < 0.001$ 일 때, $0 \leq Y < 96X + 0.005$
- [0106] $X = 0.001$ 일 때, $0.001 < Y \leq 0.1$
- [0107] $0.001 < X < 0.003$ 일 때, $0.005 < Y \leq 0.1$
- [0108] $0.003 \leq X \leq 0.01$ 일 때, $0.02 < Y \leq 0.1$
- [0109] 의 범위 내인 경우가 바람직하고,
- [0110] $0 \leq X < 0.001$ 일 때, $0 \leq Y < 26X + 0.005$
- [0111] $X = 0.001$ 일 때, $0.002 \leq Y \leq 0.03$
- [0112] $0.001 < X < 0.003$ 일 때, $0.005 < Y \leq 0.03$
- [0113] $0.003 \leq X \leq 0.005$ 일 때, $0.02 < Y \leq 0.03$
- [0114] 의 범위 내인 경우가 보다 바람직하고,
- [0115] $0.001 < X < 0.003$ 및 $0.005 < Y \leq 0.03$
- [0116] 의 범위 내인 경우가 더욱 바람직하고,
- [0117] $0.0012 \leq X \leq 0.0025$ 및 $0.008 \leq Y \leq 0.02$
- [0118] 의 범위 내인 경우가 가장 바람직하다.
- [0119] 본 발명의 수성 조성물 중의 벤잘코늄 염화물의 농도의 상한은, 0.01%(w/v)가 바람직하고, 0.006%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.005%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.004%(w/v)가 보다 더욱 바람직하고, 0.003%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.0025%(w/v)가 보다 특히 바람직하고, 0.002%(w/v)가 가장 바람직하다. 한편, 농도의 하한은, 0%(w/v)가 바람직하고, 0.0002%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.0005%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.0008%(w/v)가 보다 더욱 바람직하고, 0.001%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.0012%(w/v)가 가장 바람직하다. 농도의 범위로는, 0~0.01%(w/v)가 바람직하고, 0.0002~0.005%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.0005~0.003%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.001~0.0025%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.0012~0.002%(w/v)가 가장 바람직하다.
- [0120] 본 발명의 수성 조성물 중의 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 농도의 상한은, 0.1%(w/v)가 바람직하고, 0.05%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.04%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.03%(w/v)가 보다 더욱 바람직하고, 0.025%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.02%(w/v)가 가장 바람직하다. 한편, 농도의 하한은, 0%(w/v)가 바람직하고, 0.002%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.005%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.008%(w/v)가 보다 더욱 바람직하고, 0.009%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.01%(w/v)가 가장 바람직하다. 농도의 범위로는, 0~0.1%(w/v)가 바람직하고, 0~0.05%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.002~0.04%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.005~0.03%(w/v)가 보다 더욱 바람직하고, 0.008~0.025%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.01~0.02%(w/v)가 가장 바람직하다.
- [0121] 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염을 함유하는 수성 조성물로서, 벤잘코늄 염화물 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 어느 것도 포함하지 않는 수성 조성물도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0122] 본 발명의 수성 조성물에는, 그 밖에 필요에 따라서 완충제, 등장화제, pH 조정제, 안정화제, 방부제, 가용화제, 증점제 등의 첨가제를 더할 수 있다.

- [0123] 본 발명의 수성 조성물에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 완충제를 배합할 수 있다. 완충제의 예로는, 인산 또는 그의 염, 봉산 또는 그의 염, 시트르산 또는 그의 염, 아세트산 또는 그의 염, 탄산 또는 그의 염, 타르타르산 또는 그의 염, ϵ -아미노카프론산, 트로메타몰 등을 들 수 있다. 인산염으로는, 인산나트륨, 인산이수소나트륨, 인산수소이나트륨, 인산칼륨, 인산이수소칼륨, 인산수소이칼륨 등을 들 수 있고, 봉산염으로는, 봉사, 봉산나트륨, 봉산칼륨 등을 들 수 있고, 시트르산염으로는, 시트르산나트륨, 시트르산이나트륨 등을 들 수 있고, 아세트산염으로는, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등을 들 수 있고, 탄산염으로는, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등을 들 수 있고, 타르타르산염으로는, 타르타르산나트륨, 타르타르산칼륨 등을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 바람직한 완충제는, 봉산 또는 그의 염이며, 예컨대 봉산, 봉사이다.
- [0124] 본 발명의 수성 조성물 중의 완충제의 농도는, 약물, 다른 첨가물 및/또는 침투압비에 미치는 영향을 고려하여 적절하게 조정할 수 있지만, 그 총량으로는 0.01~15%(w/v)가 바람직하고, 0.05~10%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1~5%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.25~4%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.5~3%(w/v)가 가장 바람직하다.
- [0125] 본 발명의 수성 조성물에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 등장화제를 적절하게 배합할 수 있다. 등장화제의 예로는, 이온성 등장화제나 비이온성 등장화제 등을 들 수 있다. 이온성 등장화제로는, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘 등을 들 수 있고, 비이온성 등장화제로는, 글리세린, 프로필렌글리콜, 소르비톨, 만니톨 등을 들 수 있다. 바람직한 등장화제는 염화나트륨이며, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염의 안정성이 유지되고, 외관의 변화가 없는 조성물을 얻을 수 있다.
- [0126] 본 발명의 수성 조성물에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 pH 조정제를 적량 배합할 수 있다. pH 조정제의 예로는, 염산, 인산, 시트르산, 아세트산, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 바람직한 pH 조정제는, 염산, 수산화나트륨이다.
- [0127] 본 발명의 수성 조성물의 pH는, 7.0~9.5가 바람직하고, 7.5~9.0이 보다 바람직하고, 8.0~8.6이 더욱 바람직하고, 8.2~8.4가 가장 바람직하다.
- [0128] 본 발명의 수성 조성물에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 안정화제를 적절하게 배합할 수 있다. 안정화제의 예로는, 에데트산, 에데트산나트륨, 아황산염, 수용성 고분자 등을 들 수 있다. 아황산염으로는, 아황산나트륨, 아황산칼륨, 아황산마그네슘, 아황산칼슘 등을 들 수 있다. 수용성 고분자로는, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜, 카르복시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리아크릴산나트륨 등을 들 수 있다.
- [0129] 본 발명의 수성 조성물 중의 총안정화제의 농도는, 약물, 다른 첨가물 및/또는 침투압비에 미치는 영향을 고려하여 적절하게 조정할 수 있다.
- [0130] 본 발명의 수성 조성물에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 방부제를 적절하게 배합할 수 있다. 방부제의 예로는, 벤제토늄 염화물, 소르브산, 소르브산칼륨, 페옥시벤조산메틸, 페옥시벤조산프로필, 클로로부탄올 등을 들 수 있다.
- [0131] 본 발명의 수성 조성물 중의 방부제의 농도는, 약물, 다른 첨가물 및/또는 침투압비에 미치는 영향을 고려하여 적절하게 조정할 수 있지만, 그 총량으로는 0.00005~0.01%(w/v)가 바람직하고, 0.0001~0.005%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.0002~0.004%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.0005~0.003%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.001~0.002%(w/v)가 가장 바람직하다.
- [0132] 본 발명의 수성 조성물의 제형은, 의약품으로서 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 제형으로는, 예컨대, 주사제, 수액, 점비제, 점이제, 점안제 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 안과용 주사제, 점안제를 들 수 있고, 특히 바람직하게는 점안제를 들 수 있다.
- [0133] 본 발명의 수성 조성물은, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염 또는 이들의 수화물 및 벤잘코늄 염화물 및 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 수성 용매에 용해시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0134] 본 발명의 수성 조성물의 조제시에는, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염 외에 이들의 수화물을 이용할 수 있다. 이러한 수화물로는, 구체적으로는 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산나트륨·1/2 수화물, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산나트륨·1 수화물, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산나트륨·3/2 수화물 등을 들 수 있고, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산나트륨·3/2 수화물을 바람직하게 들 수 있다.

- [0135] 수성 용매로는 앞서 기재한 용매를 이용할 수 있다.
- [0136] 따라서, 본 발명은, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염, 그리고 경우에 따라 벤잘코늄 염화물 및/또는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 함유하는 수성 조성물로서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100 질량부에 대한 벤잘코늄 염화물의 함유량 A(질량부)와 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량 B(질량부)가,
- [0137] $0 \leq A < 1\text{일}$ 때, $0 \leq B < 96A+5$
- [0138] $A = 1\text{일}$ 때, $1 < B \leq 100$
- [0139] $1 < A < 3\text{일}$ 때, $5 < B \leq 100$
- [0140] $3 \leq A \leq 10\text{일}$ 때, $20 < B \leq 100$
- [0141] 의 범위 내인 수성 조성물의 제조 방법으로서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염 또는 이들의 수화물 및 경우에 따라 벤잘코늄 염화물 및/또는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 수성 용매에 용해시키는 것을 특징으로 하는 제조 방법에도 관한 것이다.
- [0142] 본 발명은 또한, 수성 조성물 중의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염을 안정화하는 방법으로서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 또는 그의 염을 함유하는 수성 조성물에 있어서, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산 100 질량부에 대하여, 0~10 질량부의 벤잘코늄 염화물(함유량 A(질량부))과, 이하의 범위 내의 함유량 B(질량부)로 표시되는 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르를 상기 수성 매체에 첨가하는 방법에도 관한 것이다.
- [0143] $0 \leq A < 1\text{일}$ 때, $0 \leq B < 96A+5$
- [0144] $A = 1\text{일}$ 때, $1 < B \leq 100$
- [0145] $1 < A < 3\text{일}$ 때, $5 < B \leq 100$
- [0146] $3 \leq A \leq 10\text{일}$ 때, $20 < B \leq 100$
- [0147] 이하에 시험 결과 및 제제예를 나타내지만, 이들은 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0148] 1. 안정성 평가 시험(1)
- [0149] 본 발명의 수성 조성물의 안정성을 검토했다.
- [0150] 1-1. 피험 제제의 조제
- [0151] 실시예 1
- [0152] 정제수 90 mL에, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산나트륨 · 3/2 수화물(이하, 본 화합물이라고도 함) 0.1 g, 봉산 1.25 g, 봉사 1.0 g, 에데트산나트륨 수화물 0.02 g, 폴리소르베이트 80 0.005 g, 벤잘코늄 염화물 0.001 g을 더하여 충분히 교반했다. 1N 수산화나트륨 수용액 및 묽은 염산(10%)을 더하여 pH를 8.3 부근으로 한 후, 정제수를 적량 더하여 총량을 100 mL로 했다.
- [0153] 실시예 1의 조제 방법과 동일한 방법으로, 표 1에 나타내는 비교예 1의 제제를 조제했다.
- [0154] 1-2. 시험 방법
- [0155] 피험 제제를 25°C 및 40°C에서 6개월까지 보존했을 때의, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 함유량을 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 정량하여, 그 잔존율(%)을 산출했다. 또한, 육안으로 외관의 변화를 관찰했다.
- [0156] 1-3. 시험 결과 및 고찰
- [0157] 시험 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

		실시예 1		비교예 1	
본 화합물		0.1g		0.1g	
통산		1.25g		1.25g	
붕사		1.0g		1.0g	
건조 아황산나트륨		–		0.1g	
에데트산나트륨 수화물		0.02g		0.02g	
폴리비닐피롤리돈		–		2g	
폴리소르베이트 80		0.005g		0.15g	
BAK		0.001g		0.005g	
HCl／NaOH		적량		적량	
pH		8.3		8.3	
총량		100mL		100mL	
용기		PE	PP	PE	PP
잔존율(%) / 외관	25°C	3 개월	99.2/-	99.5/-	96.5/- 96.4/-
		6 개월	99.7/-	98.9/-	95.2/- 94.8/-
	40°C	1 개월	98.9/-	98.8/-	96.9/- 97.2/-
		3 개월	100.3/-	99.9/-	94.9/- 94.6/-
		6 개월	101.6/-	100.1/-	92.9/- 91.3/-

[0158]

[0159] PE : 폴리에틸렌, PP : 폴리프로필렌

[0160]

-은, 외관에 변화가 보이지 않는 것을 나타낸다.

[0161]

표 1에서 분명한 바와 같이, 실시예 1의 제제는, 비교예 1의 제제에 비교하여 25°C 및 40°C에서 6개월간 높은 잔존율을 유지하고, 징명(澄明), 황색, 침전 불함유를 유지했다. 이상으로부터, 본 발명의 수성 조성물인 실시예 1의 제제가 우수한 안정성을 갖는 것이 확인되었다.

[0162]

2. 안정성 평가 시험(2)

[0163]

벤잘코늄 염화물이나 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르의 함유량을 바꿨을 때의 본 발명의 수성 조성물의 안정성을 검토했다.

[0164]

2-1. 과학 제제의 조제

[0165]

실시예 1의 조제 방법과 동일한 방법으로, 표 2~4에 나타내는 실시예 2~15 및 비교예 2~8의 제제를 조제했다.

[0166]

2-2. 시험 방법

[0167]

과학 제제를 40°C에서 6개월 또는 60°C에서 1개월까지 보존했을 때의, 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 함유량을 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 정량하여, 그 잔존율(%)을 산출했다. 또한, 육안으로 외관의 변화를 관찰했다.

[0168]

2-3. 시험 결과 및 고찰

[0169]

시험 결과를 표 2~4에 나타낸다.

표 2

	실시 예2	실시 예3	실시 예4	실시 예5	실시 예6	실시 예7	실시 예8
본 화합물	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
봉산	1.25 g	1.25 g	1.25 g	1.25 g	1.25 g	1.25 g	1.25 g
봉사	1.0 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g	1 g
에데트산나트륨 수화물	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
폴리소르베이트 80	0.005 g	0.03 g	0.01 g	0.01 g	0.02 g	0.02 g	0.03 g
BAK	0.001 g	0.003 g	0.0012 g	0.002 g	0.0012 g	0.002 g	0.001 g
염화나트륨	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
HCl／NaOH	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
pH	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
총량	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
잔존율(%)	40°C, 6개월	101.7/-	100.1/-	NA	NA	NA	103/-
/외관	60°C, 1개월	101.6/-	100.4/-	102.6/-	102.4/-	101.1/-	102/-
							NA/-

[0170]

-는, 외관에 변화가 보이지 않는 것을 나타낸다.

표 3

	실시 예9	실시 예10	실시 예11	실시 예12	실시 예13	실시 예14	실시 예15
본 화합물	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.108g	0.108g
봉산	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	0.85g	0.85g
봉사	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
에데트산나트륨 수화물	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g
폴리소르베이트 80	0.01g	0.02g	0.03g	0.01g	-	0.01g	0.008g
BAK	0.0015g	0.0025g	0.0015g	0.0025g	-	0.0015g	0.0015g
염화나트륨	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.23g	0.23g
HCl／NaOH	적량	적량	적량	적량	적량	-	-
pH	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
총량	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
잔존율(%)	40°C, 6개월	104.2/-	101.1/-	NA	NA	NA	NA
/외관	60°C, 1개월	102.5/-	101.6/-	100.4/-	99.5/-	100.6/-	103.8/-
							NA/-

[0172]

-는, 외관에 변화가 보이지 않는 것을 나타낸다.

표 4

	비교예 2	비교예 3	비교예 4	비교예 5	비교예 6	비교예 7	비교예 8
본 화합물	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.108g
봉산	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	0.85g
봉사	1g	1g	1g	1g	1g	1g	1g
에데트산나트륨 수화물	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g
폴리소르베이트 80	0.005g	0.005g	0.005g	0.02g	0.005g	0.005g	0.15g
BAK	0.003g	0.0012g	0.002g	0.003g	-	0.0015g	0.0015g
염화나트륨	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.23g
HCl／NaOH	적량	적량	적량	적량	적량	적량	-
pH	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
총량	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
잔존율(%)	40°C, 6개월	101.5/+	NA	NA	NA	101.7/+	NA
/외관	60°C, 1개월	100.4/+	102.4/+	101.9/+	101.5/+	104/-	100.4/+
							NA/+

[0174]

-는, 외관에 변화가 보이지 않는 것을 나타낸다.

[0176] +는, 외관에 변화가 보인 것을 나타낸다.

[0177] 표 2~4에서 분명한 바와 같이, 실시예 2~15의 제제는, 40°C에서 6개월 또는 60°C에서 1개월 높은 잔존율을 유지하고, 정명, 황색, 침전 불함유를 유지했다. 이상으로부터, 본 발명의 수성 조성물인 실시예 2~15의 제제가 우수한 안정성을 갖는 것이 확인되었다.

[0178] 3. 안정성 평가 시험(3)

[0179] pH를 바꿨을 때의 본 발명의 수성 조성물의 안정성을 검토했다.

[0180] 3-1. 피험 제제의 조제

[0181] 실시예 1의 조제 방법과 동일한 방법으로, 표 5에 나타내는 실시예 16~19의 제제를 조제했다.

[0182] 3-2. 시험 방법

[0183] 피험 제제를 60°C에서 1개월까지 보존했을 때의 외관의 변화를 육안으로 관찰했다.

[0184] 3-3. 시험 결과 및 고찰

[0185] 시험 결과를 표 5에 나타낸다.

표 5

		실시예 16	실시예 17	실시예 18	실시예 19
	외관	60°C/1개월	-	-	-
본 화합물	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
봉산	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g	0.85g
봉사	1g	1g	1g	1g	1g
에데트산나트륨 수화물	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g	0.02g
폴리소르베이트 80	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g	0.01g
BAK	0.0015g	0.0015g	0.0015g	0.0015g	0.0015g
염화나트륨	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g	0.23g
pH	7.5	8.0	8.6	9.0	
총량	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL

[0186]

[0187] -는, 외관에 변화가 보이지 않는 것을 나타낸다.

[0188] 표 5에서 분명한 바와 같이, 실시예 16~19의 제제는, 60°C에서 1개월, 정명, 황색, 침전 불함유를 유지했다. 이상으로부터, 본 발명의 수성 조성물인 실시예 16~19의 제제가 우수한 안정성을 갖는 것이 확인되었다.

[0189] 4. 안정성 평가 시험(4)

[0190] 철분 존재 하에서의 본 발명의 수성 조성물의 안정성을 검토했다.

[0191] 4-1. 피험 제제의 조제

[0192] 실시예 1의 조제 방법과 동일한 방법으로, 표 6에 나타내는 실시예 20~23 및 비교예 9의 제제를 조제했다.

[0193] 4-2. 시험 방법

[0194] 피험 제제를 조제후 염화철(III)을 각 5 µg 첨가했다. 60°C에서 2주간까지 보존했을 때의 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)페닐아세트산의 함유량을 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 정량하고, 본 화합물의 잔존율(%)을 용기로부터의 수분 증발분을 보정하여 산출했다. 또한, 육안으로 외관의 변화를 관찰했다.

[0195] 4-3. 시험 결과 및 고찰

[0196] 시험 결과를 표 6에 나타낸다.

표 6

	실시예 20	실시예 21	실시예 22	실시예 23	비교예 9
본 화합물	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
봉산	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g	1.25g
봉사	1g	1g	1g	1g	1g
건조 아황산나트륨	0.1g	0.1g	0.1g	—	0.1g
에데트산나트륨	0.02g	0.02g	—	0.02g	0.02g
수화물	2g	—	—	2g	2g
폴리비닐피롤리돈	0.03g	0.03g	0.03g	0.03g	0.15g
폴리소르베이트 80	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
BAK	적량	적량	적량	적량	적량
HCl／NaOH	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
pH	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
총량					
잔존율(%)	93.2/-	97.9/-	98.2/-	99.8/-	90.0/-
/외관	60°C 1 주간	90.1/-	97.8/-	100.2/-	99.0/-
	2 주간				82.5/-

[0197]

[0198] -는, 외관에 변화가 보이지 않는 것을 나타낸다.

[0199] 표 6에서 분명한 바와 같이, 실시예 20~23의 제제는, 비교예 9의 제제에 비교하여 60°C에서 2주간 안정적이며, 징명, 황색, 침전 불함유를 유지했다. 이상으로부터, 본 발명의 수성 조성물인 실시예 20~23의 제제 중은, 철분 존재 하에서도 우수한 안정성을 갖는 것이 확인되었다.

[0200]

5. 제제예

[0201]

이하에 본 화합물을 이용한 대표적인 제제예를 나타낸다. 또, 하기 제제예에서 각 성분의 배합량은 100 mL 중의 함량이다.

[0202]

제제예 1

[0203]

본 화합물 0.1 g

[0204]

폴리소르베이트 80 0.005 g

[0205]

봉산 1.25 g

[0206]

봉사 1.0 g

[0207]

에데트산나트륨 0.02 g

[0208]

벤잘코늄 염화물 0.001 g

[0209]

염산 적량

[0210]

수산화나트륨 적량

[0211]

정제수 적량

[0212]

pH 8.3

[0213]

제제예 2

[0214]

본 화합물 0.1 g

[0215]

폴리소르베이트 80 0.03 g

[0216]

봉산 1.25 g

[0217]

봉사 1.0 g

[0218]

에데트산나트륨 0.02 g

[0219]

벤잘코늄 염화물 0.01 g

[0220]	염산	적량
[0221]	수산화나트륨	적량
[0222]	정제수	적량
[0223]	pH	8.3
[0224]	제제예 3	
[0225]	본 화합물	0.01 g
[0226]	폴리소르베이트 80	0.005 g
[0227]	에데트산나트륨	0.05 g
[0228]	벤잘코늄 염화물	0.001 g
[0229]	염산	적량
[0230]	수산화나트륨	적량
[0231]	정제수	적량
[0232]	pH	8.3
[0233]	또, 상기 제제예 1~3에서의 각 성분, 즉, 본 화합물, 폴리소르베이트 80, 벤잘코늄 염화물 및 그 밖의 첨가물의 배합량이나 배합비는 적절하게 조정할 수 있다.	