



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0039347
 (43) 공개일자 2017년04월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/40 (2006.01) *A61K 31/4704* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 31/4704 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0138349
 (22) 출원일자 2015년10월01일
 심사청구일자 없음

(71) 출원인
삼진제약주식회사
 서울특별시 마포구 와우산로 121 (서교동)

(72) 발명자
조의환
 서울특별시 용산구 이촌로 64길 15, 110동 701호
 (이촌동, 엘지한강자이아파트)

최승주
 서울특별시 서초구 동광로27길 29-6, 502호 (방배동, 방배아펠바움)
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **레바미피드를 함유하는 신규한 점안 조성물 및 이의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 레바미피드를 함유하는 신규한 점안 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명의 점안 조성물은 안구건조증 환자의 각결막에 손상을 주지 않는 생리적 중성 내지 약염기의 pH 영역에서도 장기간에 걸쳐 투명성을 유지하면서 재분산이 필요없을 정도로 안정성이 우수한 작용효과를 나타낸다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

(72) 발명자

이성우

서울특별시 영등포구 여의동로3길 10, 201동 2904호 (여의도동, 여의도자이아파트)

신희종

경기도 부천시 원미구 옥산로 47, 1404동 101호(중동, 연화마을아파트)

기민호

충청남도 천안시 동남구 새말4길 5, 102동 105호 (신방동, 신동아아파트)

최미화

경기도 용인시 수지구 푸른솔로 56, 523동 1401호 (죽전동, 꽃메마을힐스테이트4차2단지아파트)

이동하

경기도 수원시 권선구 매탄로 11, 203동 1501호 (권선동, 현대아파트)

명세서

청구범위

청구항 1

(1) 레바미피드;
(2) 사이클로텍스트린 유도체, 아미노산 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 재결정 방지제; 및
(3) 완충제;
를 포함하는 점안 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 레바미피드의 농도는 0.1 내지 1.5 w/v% 인 점안 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 사이클로텍스트린 유도체는 히드록시프로필베타덱스인 점안 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 사이클로텍스트린 유도체의 농도는 1.0 내지 10.0 w/v% 인 점안 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 아미노산은 아르기닌, 라이신, 히스티딘, 글라이신, 알라닌, 발린 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 점안 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 아미노산의 농도는 0.1 내지 5.0 w/v% 인 점안 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 완충제는 붕산염, 인산염, 트리메타아민 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 점안 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 완충제의 농도는 0.05 내지 2.0 w/v %인 점안 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, 점증제, 가용화제, 등장화제 또는 pH 조절제에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 더 포함하는 점안 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, pH 범위가 7 내지 8인 점안 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 조성물은 용액(solution)인 점안 조성물.

청구항 12

(S-1) 완충액에 레바미피드를 용해시켜 용액을 얻는 제1단계;
(S-2) 상기 용액에 사이클로텍스트린 유도체, 아미노산 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 재결정 방지제를 넣어 용해시키는 제2단계; 및

(S-3) 제2단계에서 얻은 용액을 멸균필터로 여과하는 단계;

를 포함하는 제1항에 따른 점안 조성물의 제조방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 제2단계는 재결정 방지제를 용해시킨 후 점증제, 가용화제, 등장화제 또는 pH 조절제에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 추가하여 용해시키는 것인 제조방법.

발명의 설명

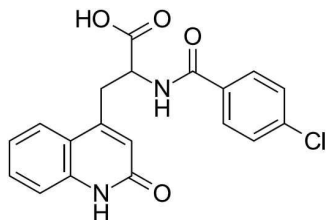
기술 분야

[0001] 본 발명은 투명성이 유지되고 안정성이 우수하며 제조가 용이한 레바미피드 점안 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 레바미피드[2-(4-클로로벤조일아미노)-3-(2-퀴놀론-4-일)프로피온산]는 하기 화학식 I로 표시되는 퀴놀리논 유도체이다.

[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 레바미피드는 위 내 뮤신을 증가시켜 소화관에 대한 항염증 작용 및 항궤양 작용을 가지는 것으로 알려져 1990년부터 경구용 위궤양 치료제로 사용되고 있다. 또한, 눈의 술잔 세포 밀도 증가, 눈의 뮤신 증가 및 누액 증가 효과가 입증되어 일본에서는 안구건조 증후군의 치료제로서 점안제로 개발되어 판매되고 있다.

[0006] 그러나, 레바미피드는 점안 가능한 pH 영역에서는 낮은 용해도를 나타내어 장기간 보관 시 안정하고 투명한 수용액을 유지하는 것이 어려워 투명 점안 상태로 제품화할 수 없다는 단점이 있어 현탁 점안액으로 시판되고 있다. 또한, 시판 중인 현탁 점안액은 약물이 입자 형태로 분산되어 있어 점안 시 안구의 이물감을 비롯한 국소적인 통증 유발 등의 문제점을 가지고 있다. 레바미피드를 함유하는 투명 점안제를 개발하기 위한 연구는 계속 시도 되어왔으나, 현재까지도 레바미피드를 함유하는 수용액 제제의 개발은 어려운 것으로 생각되고 있으며 현탁액 점안제로 개발된 제품이 유일하다.

[0007] 국제공개특허공보 WO 97/13515호에는 레바미피드의 수성 현탁액이 개시되어 있다. 그러나, 이러한 현탁액은 장시간 방치 시 침전물이 형성될 수 있으며, 이에 따라 임상 적용 시 침전된 형성물을 분산시키기 위해 잘 진탕시켜야 하는 어려움이 있다. 또한, 상기 현탁액은 백색의 현탁액이기 때문에 시야를 흐리게 할 수 있다.

[0008] 국제공개특허공보 WO 2008/050896호는 국제공개특허공보 WO 97/13515호의 수성 현탁액과 비교하여 레바미피드의 미세 입자를 응집시키지 않고 분산 상태를 안정적으로 유지하는 등 현탁성이 향상된 수성 현탁액을 개시하고 있다. 그러나, 상기 현탁액 역시 장시간 방치 시 침전물이 형성되고, 백색의 현탁액으로서 시야를 흐리게 하는 문제점이 있다.

[0009] 국제공개특허공보 WO 2006/052018호에는 앞에서 언급된 두 개의 수성 현탁액과 비교하여 투명성이 향상된 결정질 레바미피드 수성 현탁액이 개시되어 있다. 그러나, 상기 발명은 제제화 과정 중 고압 균질기, 콜로이드밀 및 초음파 장치 등의 고가장비가 요구되고, 제조 공정이 매우 까다롭고 복잡하며, 제조시간이 길어 높은 제조 비용이 발생하는 문제점이 있다. 또한, 장시간 방치 시 침전물이 형성되는 문제점을 그대로 가지고 있다.

[0010] 국제공개특허공보 WO 2009/154304호 및 국제공개특허공보 WO 2014/051163호에는 투명한 레바미피드 점안 조성물이 개시되어 있다. 그러나, 상기 점안액은 pH 8 이상의 높은 pH를 가지므로, 안구 건조와 같은 각결막의 손상을 수반하는 장애에는 적당하지 않다.

[0011] 또한, 국제공개특허공보 WO 2008/074853호에는 레바미피드를 포함하는 수용액의 안정성 유지를 위해 점증제 및 완충제를 사용하는 조성물이 개시되어 있다. 그러나, 상기 문헌의 조성물 역시 장시간 방치 시 침전물이 형성되는 문제점이 있다.

[0012] 따라서, 안구건조증 환자의 각결막에 손상을 주지 않는 생리적 중성 내지 약염기의 pH 영역(8 미만)에서도 장기간에 걸쳐 투명성을 유지하며 재분산이 필요없는 안정성이 향상된 레바미피드 의약 조성물의 개발이 필요한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0013] (특허문헌 0001) 국제공개특허공보 WO 97/13515호
- (특허문헌 0002) 국제공개특허공보 WO 2008/050896호
- (특허문헌 0003) 국제공개특허공보 WO 2006/052018호
- (특허문헌 0004) 국제공개특허공보 WO 2009/154304호
- (특허문헌 0005) 국제공개특허공보 WO 2014/051163호
- (특허문헌 0006) 국제공개특허공보 WO 2008/074853호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014] 본 발명의 목적은 pH 7 내지 8의 범위에서 투명한 레바미피드의 점안 조성물을 제공하는 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 목적은 안구건조증 환자의 각결막에 손상을 주지 않는 생리적 중성 내지 약염기의 pH 영역에서도 장기간에 걸쳐 투명성을 유지하면서 재분산이 필요없을 정도로 안정성이 향상된 레바미피드의 점안 조성물을 제공하는 것이다.

[0015] 또한, 본 발명의 다른 목적은 복잡한 공정없이 간단하게 본 발명의 점안 조성물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 레바미피드를 포함하는 신규한 점안 조성물 및 이의 제조방법을 제공한다. 이하에서는 이에 대하여 상세히 살펴본다.

레바미피드를 포함하는 점안 조성물

[0019] 본 발명의 점안 조성물은, (1) 레바미피드, (2) 사이클로텍스트린 유도체, 아미노산 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 재결정 방지제, 및 (3) 완충제를 포함한다.

[0020] 레바미피드는 종래 알려진 제조방법으로 직접 제조하거나, 시중에서 구입한 것을 사용할 수 있다.

[0021] 본 발명에 있어서, 레바미피드의 농도는 0.1 내지 1.5 w/v% 일 수 있으며, 바람직하게는 0.2 내지 1.0 w/v% 일 수 있다.

[0022] 본 발명에 사용되는 재결정 방지제란 충분히 투명하지만 과포화 상태로 존재하는 용액이 장기간 보존 시 투명한 성상을 유지하지 못하고 석출되는 것을 방지하는데 사용하는 첨가제이다. 본 발명에서 사용 가능한 재결정 방지제는 사이클로텍스트린 유도체 및/또는 아미노산이 포함된다.

[0023] 본 발명에서 재결정 방지제로 사용되는 상기 사이클로텍스트린 유도체로는 알파-, 베타- 및 감마- 사이클로텍스트린 및 이의 치환 유도체인 디메틸-, 히드록시에틸-, 히드록시프로필- 또는 설퍼부틸에테르- 베타- 사이클로텍스트린이 있다. 바람직하게는, 히드록시프로필베타텍스를 사용할 수 있다. 또한, 상기 사이클로텍스트린 유도체

의 농도는 1.0 내지 10.0 w/v% 인 것이 바람직하다.

- [0024] 본 발명의 또다른 재결정 방지제인 상기 아미노산은 아르기닌, 라이신, 히스티딘 등의 염기성 아미노산 및 글라이신, 알라닌, 발린 등의 중성 아미노산으로부터 선택되는 1종 이상이 사용될 수 있다. 또한, 상기 아미노산의 농도는 0.1 내지 5.0 w/v% 인 것이 바람직하다.
- [0025] 본 발명에 있어서, 상기 완충제는 붕산염, 인산염, 트로메타아민 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 붕산염이 완충제로 사용될 수 있다. 또한, 상기 완충제의 농도는 0.05 내지 2.0 w/v% 인 것이 바람직하다.
- [0026] 또한, 본 발명의 점안 조성물은 점증제, 가용화제, 등장화제 및 pH조절제로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택된 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0027] 점증제는 임상 적용 시 약물이 체내에 머무르는 시간을 연장시키는 역할을 하는 첨가제로서 사용에는 제한이 없으나, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스 및 폴리비닐 알코올로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈을 사용할 수 있다.
- [0028] 가용화제란 약물의 용해도를 높이기 위해 사용되는 첨가물로서 폴리옥실 35 하이드로제네이트 피마자유, 폴록사머 및 폴리소르베이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 종 이상을 사용할 수 있다.
- [0029] 등장화제는 점안제 개발 시 체내 세포액과 유사한 삼투압을 나타낼 정도의 분량이 추가될 수 있으며 염화 화합물, 당류, 프로필렌글리콜 및 글리세린이 사용될 수 있다.
- [0030] pH 조절제는 생체(안구)에 적용 가능하며 각결막에 손상을 주지 않는 범위의 pH로 조절하기 위해 사용되는 첨가제로서 무기산 또는 유기산이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 무기산 중 인산 또는 인산염이 첨가될 수 있다.
- [0031] 본 발명의 점안 조성물은 안구건조증 환자의 각결막에 손상을 주지 않는 생리적 중성 내지 약염기의 영역인 pH 7 내지 8인 것이 바람직하다.
- [0032] 또한, 본 발명의 점안 조성물은 상기 pH 범위에서 투명성이 우수하며, 장시간 방치 시에도 투명성이 계속 유지되어, 재분산이 필요없을 정도로 안정성이 향상된 작용효과를 나타낸다.
- [0033] 본 발명의 바람직한 실시양태에 따르면, 본 발명의 점안 조성물은 기존의 수성 현탁액이 아닌 용액 제제이다. 본 발명의 점안 조성물은 종래에 용해도 문제로 인하여 용액으로 제조하기 어려웠던 문제점을 극복하였으며, 동시에 우수한 투명성 및 안정성을 확보하였다. 따라서, 본 발명의 점안 조성물은 안구건조증 환자를 대상으로 하는 점안액으로서 매우 유용하게 사용될 수 있다.
- [0035] **레바미피드를 포함하는 점안 조성물의 제조방법**
- [0036] 본 발명의 점안 조성물을 제조하는 방법은, (S-1) 완충액에 레바미피드를 용해시켜 용액을 얻는 제1단계, (S-2) 상기 용액에 사이클로텍스트린 유도체, 아미노산 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 재결정 방지제를 넣어 용해시키는 제2단계 및 (S-3) 제2단계에서 얻은 용액을 멸균필터로 여과하는 단계를 포함한다.
- [0037] 또한, 상기 제2단계는 재결정 방지제를 용해시킨 후 점증제, 가용화제, 등장화제 또는 pH 조절제에서 선택되는 1종 이상의 첨가제를 추가하여 용해시킬 수 있다.
- [0038] 구체적으로, 완충제를 가하여 적합한 농도의 완충액을 조제한 후 교반중인 완충액에 레바미피드를 넣어 용해시킨다. 필요시 pH 조절제가 첨가될 수 있으며, 교반중인 투명한 레바미피드 용액에 재결정 방지제를 넣어 용해시킨다. 경우에 따라 점증제, 가용화제, pH 조절제, 등장화제가 적절한 농도로 첨가될 수 있으며 이 모든 과정은 단순한 교반만으로 이루어지며 임상적용을 위해 0.22 μm 멸균필터를 사용하여 여과 작업을 진행함으로써 멸균 작업이 수행된다.
- [0039] 본 발명의 제조방법은 레바미피드의 재결정 방지제로 사이클로텍스트린 유도체 및/또는 아미노산 및 완충제를 사용함으로써 장기간 보관 시에도 투명성이 충분히 유지되어 침적층이 형성되지 않으며, 제조시 고가의 장비 사용없이 단순 교반에 의해 레바미피드를 포함하는 점안 조성물을 간단하게 제조할 수 있다.

발명의 효과

- [0040] 본 발명의 점안 조성물은 레바미피드와 완충액을 포함하는 조성물에 재결정 방지제를 배합함으로써 점안 조성물

의 투명성을 향상시킬 수 있으며, 장기간 보관 시에도 용해된 입자의 응집 또는 석출 없이 그 투명성을 유지시킬 수 있다.

[0041] 또한, 본 조성물의 제조를 위해 조성에 맞는 완충제를 선택하고 적합한 완충액의 농도를 조절함으로써 고압 균질화 공정 또는 초음파 분산 공정 등 복잡한 제조 공정을 거치지 않고, 단순한 교반을 통해서 투명한 레바미피드 점안액 제조가 가능하다. 또한, 단순히 0.22 μm 멸균필터를 사용해 여과하는 것만으로 제균이 가능하므로 제조비용의 절감측면에서도 이점이 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 하기에 본 발명의 실시예 및 실험예를 제시하나 본 발명의 이해를 돕기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예 또는 실험예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0044] 실시예 1 내지 13, 비교예 1 내지 5

[0045] 하기 표 1 및 2의 조성 및 비율에 따라, 적절한 부피의 정제수에 교반하면서 완충제를 첨가하였다. 교반 중인 완충액에 레바미피드를 첨가하여 용해시킨 후 히드록시프로필베타텍스를 첨가하였다. 레바미피드 및 히드록시프로필베타텍스가 완전히 용해된 후 pH 조절제 및 등장화제를 첨가하여 삼투압과 pH를 조절하였다. 제조된 레바미피드 용액을 0.22 μm 멸균필터를 사용하여 여과하여 무색의 투명한 실시예 1 내지 13의 점안 조성물을 제조하였다.

[0046] 하기 표 1 및 2의 조성 및 비율에 따라, 히드록시프로필베타텍스를 첨가하는 공정을 제외하고 실시예 1 내지 13에 기재된 제조 방법에 따라 비교예 1 내지 5의 조성물을 제조하였다.

[0047] 표 1. 완충제 및 히드록시프로필베타텍스 조성에 따른 조성물 I

성분명	실시예						비교예		
	1	2	3	4	5	6	1	2	3
레바미피드(mg)	500	500	500	500	500	500	500	500	500
히드록시프로필베타텍스(g)	10	10	10	5	5	5	-	-	-
붕산나트륨(g)	0.95	-	-	0.95	-	-	0.95	-	-
인산나트륨(g)	-	0.75	-	-	0.75	-	-	0.75	-
트로메타아민(g)	-	-	0.75	-	-	0.75	-	-	0.75
염화나트륨 또는 글리세린	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
인산	"	"	"	"	"	"	"	"	"
정제수	"	"	"	"	"	"	"	"	"
총 부피(mL)	100								
pH	약 7.8								

[0048] 표 2. 완충제 및 히드록시프로필베타텍스 조성에 따른 조성물 II

성분명	실시예							비교예	
	7	8	9	10	11	12	13	4	5
레바미피드(mg)	500	500	500	500	500	500	500	500	500
히드록시프로필베타텍스(g)	2	2	2	5	5	10	10	-	-
붕산나트륨(g)	0.95	0.50	0.10	0.50	0.10	0.50	0.10	0.50	0.10
염화나트륨 또는 글리세린	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
인산	"	"	"	"	"	"	"	"	"
정제수	"	"	"	"	"	"	"	"	"
총 부피(mL)	100								
pH	약 7.8								

[0050]

[0052] 실시예 14 내지 21

[0053] 하기 표 3과 같이 아미노산의 조성 및 비율을 달리하여 상기 실시예 1 내지 13에 기재된 제조 방법과 동일하게 제조하였다.

[0054] 표 3. 아미노산 조성 및 비율에 따른 조성물

성분명	실시예							
	14	15	16	17	18	19	20	21
레바미피드(mg)	500	500	500	500	500	500	500	500
아르기닌(g)	2.0	-	1.0	-	-	0.2	-	-
라이신(g)	-	2.0	-	1.0	-	-	0.2	-
글라이신(g)	-	-	-	-	0.5		-	0.2
붕산나트륨(g)	0.50	0.5	0.50	0.50	0.50	0.75	0.75	0.75
염화나트륨 또는 글리세린	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
인산염	"	"	"	"	-	-	-	-
인산	-	-	-	-	"	"	"	"
정제수	"	"	"	"	"	"	"	"
총 부피(mL)	100							
pH	약 7.8							

[0055]

[0057] 실시예 22 내지 29

[0058] 하기 표 4와 같이 재결정 방지제와 완충제를 포함하는 점안 조성물에 추가로 첨가 가능한 점증제의 비율을 달리하여 실시예 1 내지 13에 기재된 제조 방법과 동일하게 제조하였다.

[0059] 표 4. 점증제 비율에 따른 조성물

성분명	실시예							
	22	23	24	25	26	27	28	29
레바미피드(mg)	500	500	500	500	500	500	500	500
히드록시프로필베타덱스(g)	5	-	5	5	5	5	-	-
아르기닌(g)	-	1	1	-	0.2	-	1	-
라이신(g)	-	-	-	1	-	0.2	-	1
붕산나트륨(g)	0.50	0.50	0.50	0.50	0.75	0.75	0.50	0.50
폴리비닐피롤리돈(g)	5	5	5	5	5	5	-	-
히드록시프로필메틸셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	0.5	0.5
염화나트륨 또는 글리세린	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
인산	"	"	"	"	"	"	"	"
정제수	"	"	"	"	"	"	"	"
총 부피(mL)	100							
pH	약 7.8							

[0060]

[0062] 실시예 30 내지 34

[0063] 하기 표 5와 같이 재결정 방지제와 완충제를 포함하는 조성물에 추가로 첨가 가능한 가용화제의 비율을 달리하여 실시예 1 내지 13에 기재된 제조 방법과 동일하게 제조하였다.

[0064] 표 5. 가용화제 비율에 따른 조성물

성분명	실시에				
	30	31	32	33	34
레바미피드(mg)	500	500	500	500	500
히드록시프로필베타덱스(g)	2	2	2	2	2
아르기닌(g)	-	0.2	-	0.2	-
라이신(g)	-	-	0.2	-	0.2
폴리비닐피롤리돈	2	2	2	2	2
붕산나트륨(g)	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
폴리옥실35하이드로제네이트 피마자유(g)	0.5	0.5	0.5	-	-
폴록사머(g)	-	-	-	0.1	0.1
염화나트륨	적량	적량	적량	적량	적량
인산	"	"	"	"	"
정제수	"	"	"	"	"
총 부피(mL)	100				
pH	약 7.8				

[0065]

[0066] **시험예 1**

[0067] 재결정 방지제의 유무에 따른 투명성 및 안정성을 평가하기 위하여, 실시예 1 내지 13 및 비교예 1 내지 5에서 제조된 조성물을 상온 및 냉장 보관한 후 시간에 따른 결정 석출 유무를 확인하여 하기 표 7 내지 10에 나타내었다.

[0068] 조성물의 투명성은 대한약전 점안제의 불용성미립자시험법에 사용되는 기기를 사용하여 육안으로 확인하였다.

[0069] 표 7. 실시예 1 내지 13의 실온 안정성 평가

		조제 시	1주	2주
실 시 예	1	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	2	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	3	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	4	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	5	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	6	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	7	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	8	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	9	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	10	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	11	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	12	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	13	투명한 액	투명한 액	투명한 액

[0070]

[0071] 표 8. 비교예 1 내지 5의 실온 안정성 평가

		조제 시	1주	2주
비 교 예	1	투명한 액	투명한 액	석출
	2	투명한 액	투명한 액	석출
	3	투명한 액	투명한 액	석출
	4	투명한 액	투명한 액	석출
	5	투명한 액	투명한 액	석출

[0072]

[0073] 표 9. 실시예 1 내지 13의 냉장 안정성 평가

		조제 시	1주	2주
실 시 예	1	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	2	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	3	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	4	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	5	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	6	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	7	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	8	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	9	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	10	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	11	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	12	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	13	투명한 액	투명한 액	투명한 액

[0074]

[0075] 표 10. 비교예 1 내지 3의 냉장 안정성 평가

		조제 시	1주	2주
비 교 예	1	투명한 액	투명한 액	석출
	2	투명한 액	투명한 액	석출
	3	투명한 액	투명한 액	석출

[0076]

[0077] 표 7 내지 10에 나타난 바와 같이, 재결정 방지제인 사이클로텍스트린 유도체(히드록시프로필베타덱스)를 포함하는 실시예 1 내지 13의 점안 조성물은 장시간 방치시에도 무색 투명하였으나, 재결정 방지제를 포함하지 않은 비교예 1 내지 5의 조성물은 2주 후부터 침전물이 석출되었다.

[0079] **시험예 2**

[0080] 재결정 방지제로서 아미노산의 사용 가능성을 확인하기 위하여, 시험예 1과 동일한 방법으로 실시예 14 내지 21에서 제조된 조성물을 상온 및 냉장 보관한 후 시간에 따른 결정 석출 유무를 확인하여 하기 표에 나타내었다.

[0081] 표 11. 실시예 14 내지 21의 실온 안정성 평가

		상온	조제	1일	2주	4주
실 시 예	14	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	15	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	16	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	17	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	18	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	19	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	20	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	21	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액

[0082]

[0083] 표 12. 실시예 14 내지 21의 냉장 안정성 평가

상온	조제	1주	2주	4주	
실시예	14	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	15	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	16	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	17	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	18	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	19	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	20	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	21	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액

[0084]

[0085] 상기 시험 결과, 아미노산을 추가로 함유하는 실시예 14 내지 21의 점안 조성물도 침전물의 석출 없이 투명성(무색)을 유지하였다.

[0086]

[0087] **시험예 3**

[0088] 점증제 첨가에 따른 영향을 확인하기 위하여, 시험예 1과 동일한 방법으로 실시예 22 내지 29에서 제조된 조성물을 상온 및 냉장 보관한 후 시간에 따른 결정 석출 유무를 확인하여 하기 표 13 내지 12에 나타내었다.

[0089] 표 13. 실시예 22 내지 29의 실온 안정성 평가

	조제	1주	2주	4주	
실시예	22	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	23	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	24	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	25	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	26	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	27	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	28	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	29	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액

[0090]

[0091] 표 14. 실시예 22 내지 29의 냉장 안정성 평가

	조제	1주	2주	4주	
실시예	22	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	23	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	24	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	25	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	26	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	27	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	28	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	29	투명한 액	투명한 액	투명한 액	투명한 액

[0092]

[0093] 상기 시험 결과, 점증제를 추가로 함유하는 조성물도 관찰기간 동안 투명성(무색) 및 안정성이 유지되는 것으로 판단되었다.

[0095] **시험예 4**

[0096] 가용화제 첨가에 따른 영향을 확인하기 위하여, 시험예 1과 동일한 방법으로 실시예 30 내지 34에서 제조된 조

성물을 상온 및 냉장 보관한 후 시간에 따른 결정 석출 유무를 확인하여 하기 표 15 내지 16에 나타내었다.

[0097]

표 15. 실시예 30 내지 34의 실온 안정성 평가

		조제	1주	2주
실시예	30	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	31	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	32	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	33	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	34	투명한 액	투명한 액	투명한 액

[0098]

[0099]

표 16. 실시예 30 내지 34의 냉장 안정성 평가

		조제	1주	2주
실시예	30	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	31	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	32	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	33	투명한 액	투명한 액	투명한 액
	34	투명한 액	투명한 액	투명한 액

[0100]

[0101]

상기 시험 결과 가용화제를 추가로 함유하는 조성물도 관찰기간 동안 투명성(무색) 및 안정성이 유지되는 것으로 판단되었다.