



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월11일

(11) 등록번호 10-2705675

(24) 등록일자 2024년09월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 9/08** (2006.01) **A61J 1/14** (2023.01)  
**A61K 31/436** (2006.01) **A61K 31/4704** (2006.01)  
**A61K 31/7084** (2006.01) **A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2017.01) **A61K 9/00** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61K 9/08** (2013.01)  
**A61J 1/1468** (2023.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7037013
- (22) 출원일자(국제) 2021년02월26일  
 심사청구일자 2023년11월23일
- (85) 번역문제출일자 2022년10월24일
- (65) 공개번호 10-2022-0161379
- (43) 공개일자 2022년12월06일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2021/007366
- (87) 국제공개번호 WO 2021/199814  
 국제공개일자 2021년10월07일
- (30) 우선권주장  
 JP-P-2020-062252 2020년03월31일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020150119303 A\*  
 JP2005162648 A\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤  
 일본국 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카쵸 4방  
 20고
- (72) 발명자  
 모모카와 유스케  
 일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸  
 8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이  
 이이다 마키  
 일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸  
 8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 수지제 용기에 충전된 은염 함유 안과용 수성 조성물

### (57) 요약

본 발명은, 은염을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 폴리에스테르계 수지제 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리올레핀계 수지제 용기에 충전된 안과용 수성 조성물에 관한 것이다. 또한 본 발명은, 은염을 함유하는 안과용 방부제로서, 폴리에스테르계 수지제 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리올레핀계 수지제 용기에 충전된 안과용 방부제, 그리고, 안과용 수성 조성물에 일본약국방의 보존 효력 시험 기준에 적합한 보존 효력을 부여하는 방법으로서, 상기 안과용 수성 조성물에 은염을 첨가하는 단계, 및 상기 안과용 수성 조성물을 폴리에스테르계 수지제 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리올레핀계 수지제 용기에 충전하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이기도 하다. 본 발명에 의해, 유효 성분이나 첨가물의 종류에 관계없이 안과용 수성 조성물에 널리 사용할 수 있는 방부제/시스템이 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/436* (2013.01)

*A61K 31/4704* (2013.01)

*A61K 31/7084* (2013.01)

*A61K 47/02* (2013.01)

*A61K 47/32* (2013.01)

*A61K 9/0048* (2013.01)

*A61P 27/02* (2018.01)

(72) 발명자

**아사다 히로유키**

일본 522-0314 시가켄 이누카미군 다카초 오아자  
시데 아자 스와 348-3 산텐 세이야꾸 가부시키가이  
샤 나이

**후지사와 도요미**

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

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

유효 성분 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 멀티도즈형 점안 용기에 충전되고, 상기 멀티도즈형 점안 용기가 저밀도 폴리에틸렌제 용기이며, 상기 유효 성분이 레바미피드, 디쿠아포솔, 시롤리무스 또는 이들의 염이고, 질산은의 농도가 0.000004%(w/v) 이상인 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 케토티펜 또는 그의 염을 포함하지 않는 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 안과용 수성 조성물 중의 질산은의 농도가 0.001%(w/v) 이하인 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 안과용 수성 조성물 중의 질산은의 농도가 0.000004~0.0003%(w/v)인 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 안과용 수성 조성물 중의 질산은의 농도가 0.00001~0.0001%(w/v)인 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 안과용 수성 조성물 중의 질산은의 농도가 0.00002~0.0001%(w/v)인 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 이온성 등장화제를 더 함유하는 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 점안 투여되는 것을 특징으로 하는 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 소프트 콘택트 렌즈 착용안에 점안 투여되는 것을 특징으로 하는 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 시롤리무스 또는 그 염을 제외한 유효 성분을 함유하는 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 11

레바미피드, 폴리비닐피롤리돈 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 상기 질산은의 농도가 0.000004%(w/v) 이상이고, 멀티도즈형 저밀도 폴리에틸렌제 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물.

#### 청구항 12

디쿠아포솔나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 상기 질산은의 농도가 0.000004%(w/v) 이상이고, 멀티도즈형 저밀도 폴리에틸렌제 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물.

### 청구항 13

시클리무스, 계면활성제 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 상기 질산은의 농도가 0.000004%(w/v) 이상이고, 멀티도즈형 저밀도 폴리에틸렌제 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물.

### 청구항 14

삭제

### 청구항 15

삭제

### 청구항 16

삭제

### 청구항 17

삭제

### 청구항 18

삭제

### 청구항 19

삭제

### 청구항 20

삭제

### 청구항 21

삭제

### 청구항 22

삭제

### 청구항 23

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 본 발명은, 은염을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 폴리에스테르계 수지제 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리올레핀계 수지제 용기에 충전된 안과용 수성 조성물에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002] 안과용 수성 조성물은 주로 점안 투여되기 때문에, 안과용 수성 조성물은 하루에 수회 점안되는 경우도 적지 않으며, 편리성의 관점에서, 반복 점안 가능한 용기, 소위 멀티도즈형 점안 용기에 충전되는 것이 바람직하다. 멀티도즈형 점안 용기에 충전되는 경우에는, 균의 오염을 막기 위해, 방부제로서, 벤잘코늄염화물을 첨가하는 것이 일반적이다.

[0003] 그러나, 벤잘코늄염화물은 고농도로 사용하면 각막 장애를 일으킬 가능성이 있다고 알려져 있다. 또한, 벤잘코늄염화물은 소프트 콘택트 렌즈에 흡착되는 것, 소프트 콘택트 렌즈를 변형시키는 것 등이 알려져 있다. 이러한 불이익을 피하기 위해, 안과 질환의 치료에는, 방부제를 전혀 함유하지 않는 안과용 수성 조성물도 사용되고 있

다. 예컨대, 「무코스타<sup>(등록상표)</sup> 점안액 UD 2%」 첨부 문서(비특허문헌 1)에 기재되어 있는 바와 같이, 「무코스타<sup>(등록상표)</sup> 점안액 UD 2%」에는 방부제가 첨가되어 있지 않다. 단, 「무코스타<sup>(등록상표)</sup> 점안액 UD 2%」는 일회용이기 때문에, 전술한 바와 같이 편리성의 관점에서는 과제를 남긴다.

[0004] 한편, 벤잘코늄염화물보다 안정성이 높은 방부제를 함유하는 멀티도즈형 안과용 수성 조성물도 존재한다. 예컨대, 「디쿠아스<sup>(등록상표)</sup> 점안액 3%」 첨부 문서(비특허문헌 2)에 기재되어 있는 바와 같이, 「디쿠아스<sup>(등록상표)</sup> 점안액 3%」에 대해서는, 방부제로서, 범용되는 벤잘코늄염화물이 아닌 클로르헥시딘글루콘산염이 첨가되어 있다. 또한, 일본 특허 공개 제2017-2036호 공보(특허문헌 1)에는, 클로르헥시딘글루콘산이 소프트 콘택트 렌즈를 변형시키지 않는다고 기재되어 있다. 그러나, 안과용 수성 조성물에 함유된 유효 성분이나 첨가물의 종류에 관계없이 항상 벤잘코늄염화물 대신에 클로르헥시딘글루콘산을 사용할 수 있는지는 명확하지 않다.

[0005] 질산은 점안액 「본해피<sup>(등록상표)</sup>」 첨부 문서(비특허문헌 3)에는, 신생아 농루안의 치료를 위해 질산은 점안액이 사용되는 것이 기재되어 있다. 그러나, 비특허문헌 3에는, 안과용 수성 조성물의 방부제로서 질산은을 이용할 수 있는 것은 기재되어 있지 않다. 또한, 일본 특허 공표 제2016-507469호 공보(특허문헌 2)에는, 디플루프레드 네이트 및 항균성 금속을 함유하는 에멀션 조성물이 개시되어 있고, 항균성 금속으로서 은염이 예시되어 있는 것 외에, 상기 에멀션 조성물을 안과용 조성물로 할 수 있는 것도 기재되어 있다. 그러나, 특허문헌 2에는, 상기 조성물을 어떠한 재질의 용기에 충전하면 좋을지에 대해서는 전혀 기재도 시사도 되어 있지 않다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 특허문헌 1 : 일본 특허 공개 제2017-2036호 공보  
(특허문헌 0002) 특허문헌 2 : 일본 특허 공표 제2016-507469호 공보

### 비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1 : 「무코스타(등록상표) 점안액 UD 2%」 첨부 문서  
(비특허문헌 0002) 비특허문헌 2 : 「디쿠아스(등록상표) 점안액 3%」 첨부 문서  
(비특허문헌 0003) 비특허문헌 3 : 질산은 점안액 「본해피(등록상표)」 첨부 문서

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 과제는, 유효 성분이나 첨가물의 종류에 관계없이 안과용 수성 조성물에 널리 사용할 수 있는 방부제/시스템을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0009] 본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해 예의 연구를 행한 결과, 은염을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 폴리에스테르계 수지계 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리올레핀계 수지계 용기에 충전된 안과용 수성 조성물이, 장기간에 걸쳐 충분한 보존 효력을 갖는 것을 발견하여 본 발명에 이르렀다.

[0010] 또한, 본 발명자들은 은염이 소프트 콘택트 렌즈(SCL)를 변형시키지 않기 때문에, 본 발명의 안과용 수성 조성물이 SCL 착용안에도 점안 투여 가능한 것을 발견하였다.

[0011] 즉, 본 발명은, 이하에 관한 것이다.

[0012] (1) 은염을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 폴리에스테르계 수지계 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리올레핀계 수지계 용기에 충전된 안과용 수성 조성물(이하, 「본 안과용 수성 조성물」이라고도 함).

- [0013] (2) 폴리에스테르계 수지가 폴리에틸렌테레프탈레이트인 (1)에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0014] (3) 폴리올레핀계 수지가 폴리에틸렌인 (1)에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0015] (4) 안과용 수성 조성물 중의 은염의 농도가 0.001%(w/v) 이하인 (1)~(3) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0016] (5) 안과용 수성 조성물 중의 은염의 농도가 0.000003~0.0003%(w/v)인 (1)~(4) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0017] (6) 안과용 수성 조성물 중의 은염의 농도가 0.00001~0.0001%(w/v)인 (1)~(4) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0018] (7) 안과용 수성 조성물 중의 은염의 농도가 0.00002~0.0001%(w/v)인 (1)~(4) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0019] (8) 이온성 등장화제를 더 함유하는 (1)~(7) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0020] (9) 상기 폴리에스테르계 수지계 용기 또는 상기 폴리올레핀계 수지계 용기가 멀티도즈형 점안 용기인 (1)~(8) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0021] (10) 점안 투여되는 것을 특징으로 하는 (1)~(9) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0022] (11) 소프트 콘택트 렌즈 착용안에 점안 투여되는 것을 특징으로 하는 (1)~(10) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0023] (12) 은염이 질산은인 (1)~(11) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0024] (13) 유효 성분을 함유하는 (1)~(12) 중 어느 하나에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0025] (14) 유효 성분이 레바미피드, 디쿠아포솔 또는 이들의 염인 (13)에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0026] (15) 유효 성분이 시롤리무스 또는 그 염인 (13)에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0027] (16) 시롤리무스 또는 그 염을 제외한 유효 성분을 함유하는 (13)에 기재된 안과용 수성 조성물.
- [0028] (17) 레바미피드, 폴리비닐피롤리돈 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 멀티도즈형 폴리에틸렌제 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물.
- [0029] (18) 디쿠아포솔나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 멀티도즈형 폴리에틸렌제 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물.
- [0030] (19) 시롤리무스, 계면활성제 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 멀티도즈형 폴리에틸렌제 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물.
- [0031] (20) 0.00001~0.0001%(w/v)의 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 멀티도즈형 폴리에틸렌테레프탈레이트계 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물.
- [0032] (21) 0.00002~0.0001%(w/v)의 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 멀티도즈형 폴리에틸렌테레프탈레이트계 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물.
- [0033] 또한, 본 발명은 이하에 관한 것이기도 하다.
- [0034] (22) 은염을 함유하는 안과용 방부제로서, 폴리에스테르계 수지계 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리올레핀계 수지계 용기에 충전된 안과용 방부제(이하, 「본 안과용 방부제」라고도 함).
- [0035] (23) 안과용 수성 조성물에 일본약국방의 보존 효력 시험 기준에 적합한 보존 효력을 부여하는 방법으로서, 상기 안과용 수성 조성물에 은염을 첨가하는 단계, 및 상기 안과용 수성 조성물을 폴리에스테르계 수지계 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리올레핀계 수지계 용기에 충전하는 단계를 포함하는 방법(이하, 「본 방법」이라고도 함).

### 발명의 효과

- [0036] 본 안과용 수성 조성물은 장기간에 걸쳐 충분한 보존 효력을 갖기 때문에, 멀티도즈형 점안제로 할 수 있는 것

외에, SCL 착용안에도 점안 투여 가능하다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0037] 본 발명에 있어서, 은염이란, 예컨대, 질산은, 황산은, 염화은, 브롬화은, 산화은, 아세트산은, 탄산은, 시트르산은, 젖산은, 인산은, 옥살산은, 티오황산은, 프로테인은 등을 들 수 있지만, 바람직하게는 질산은을 의미한다.
- [0038] 본 안과용 수성 조성물에 함유된 은염의 농도는, 바람직하게는 1%(w/v) 이하이고, 보다 바람직하게는 0.1%(w/v) 이하이며, 더욱 바람직하게는 0.01%(w/v) 이하이고, 특히 바람직하게는 0.001%(w/v) 이하이며, 가장 바람직하게는 0.0001%(w/v) 이하이다. 또한, 본 안과용 수성 조성물에 함유된 은염의 농도는, 바람직하게는 0.0000001%(w/v) 이상이고, 보다 바람직하게는 0.000001%(w/v) 이상이며, 더욱 바람직하게는 0.000003%(w/v) 이상이고, 0.00001%(w/v) 이상으로 하는 것이 가장 바람직하다. 또한, 본 안과용 수성 조성물에 함유된 유효 성분, 첨가물 등에 영향을 받지 않고 충분한 보존 효력을 얻는다는 관점에서, 본 안과용 수성 조성물에 함유된 은염의 농도를 0.00002%(w/v) 이상으로 하는 것도 바람직하다. 본 안과용 수성 조성물에 함유된 은염의 농도 범위는, 바람직하게는 0.0000001~0.01%(w/v)이고, 0.000001~0.001%(w/v)인 것이 보다 바람직하며, 0.000003~0.0003%(w/v)인 것이 더욱 바람직하고, 0.00001~0.0001%(w/v)인 것이 가장 바람직하다. 또한, 본 안과용 수성 조성물에 함유된 유효 성분, 첨가물 등에 영향을 받지 않고 충분한 보존 효력을 얻는다는 관점에서는, 본 안과용 수성 조성물에 함유된 은염의 농도 범위는, 바람직하게는 0.00002~0.01%(w/v)이고, 0.00002~0.001%(w/v)인 것이 보다 바람직하며, 0.00002~0.0003%(w/v)인 것이 더욱 바람직하고, 0.00002~0.0001%(w/v)인 것이 가장 바람직하다.
- [0039] 본 발명에 있어서, 안과용 수성 조성물이란, 피험자의 눈에 국소적으로 투여되는 것을 의미하고, 예컨대, 점안, 안국소 주사에 의해 투여되는 수성 조성물을 의미한다. 바람직한 안과용 수성 조성물은, 피험자의 눈에 점안 투여되는 수성 조성물이며, 점안제라고도 한다.
- [0040] 본 발명에 있어서, 수성 조성물이란, 물을 기제로 하는 조성물을 의미하며, 그 성상(性狀)은 따지지 않는다. 수성 조성물에는, 물을 기제로 하는 용액(수용액), 현탁액(수성 현탁액), 에멀션이 포함된다.
- [0041] 본 발명에 있어서, 「폴리에스테르계 수지계 용기」란, 용기 중 적어도 수성 조성물과 접하는 부분이 폴리에스테르계 수지체인 용기를 의미한다. 따라서, 예컨대, 안과용 수성 조성물과 접하는 내층에 폴리에스테르계 수지의 층을 마련하고, 그 외층에 다른 재질의 수지 등을 적층시키는 등으로 이루어지는 용기도 「폴리에스테르계 수지계 용기」에 해당한다. 여기서, 폴리에스테르계 수지를 구성하는 디카르복실산, 디올은 특별히 한정되지 않고, 디카르복실산으로는 예컨대 프탈산, 테레프탈산, 2,6-나프탈렌디카르복실산 등을 들 수 있으며, 디올로는 예컨대 에틸렌글리콜, 1,3-프로판디올, 1,4-부탄디올, 1,4-시클로헥산디메탄올, 비스페놀 등을 들 수 있다. 또한, 단일종의 폴리에스테르 단위의 중합체여도 좋고, 복수종의 폴리에스테르 단위의 중합체여도 좋다. 또한, 복수종의 폴리에스테르 단위의 중합체의 경우에는, 그 중합 양식은 특별히 한정되지 않고, 랜덤 중합이라도 블록 중합이라도 좋다. 또한, 그 입체 규칙성(tacticity)은 특별히 한정되지 않는다.
- [0042] 폴리에스테르계 수지의 예로는, 폴리알킬렌테레프탈레이트(예컨대, 폴리에틸렌테레프탈레이트, 폴리부틸렌테레프탈레이트 등), 폴리알킬렌나프탈레이트(예컨대, 폴리에틸렌나프탈레이트, 폴리부틸렌나프탈레이트 등), 폴리시클로알킬렌테레프탈레이트(예컨대, 폴리(1,4-시클로헥실렌디메틸렌테레프탈레이트) 등), 폴리아릴레이트(예컨대, 비스페놀과 프탈산으로 구성된 수지 등) 등의 호모폴리에스테르나, 이들 호모폴리에스테르 단위를 주성분으로서 포함하는 코폴리에스테르, 나아가서는 상기 호모폴리에스테르의 공중합체 등을 들 수 있고, 이들 1종 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다.
- [0043] 본 발명에 있어서의 가장 바람직한 폴리에스테르계 수지는, 폴리에틸렌테레프탈레이트이다.
- [0044] 본 발명에 있어서, 폴리에스테르계 수지체란, 그 재질의 적어도 일부에 폴리에스테르계 수지를 포함하고 있는 것을 의미하며, 예컨대, 폴리에스테르계 수지와 다른 수지의 2종 이상의 수지의 혼합체(폴리머 알로이)도 폴리에스테르계 수지체에 포함된다.
- [0045] 본 발명에 있어서, 「폴리올레핀계 수지계 용기」란, 용기 중 적어도 수성 조성물과 접하는 부분이 폴리올레핀계 수지체인 용기를 의미한다. 따라서, 예컨대, 안과용 수성 조성물과 접하는 내층에 폴리올레핀계 수지의 층을 마련하고, 그 외층에 다른 재질의 수지 등을 적층시키는 등으로 이루어지는 용기도, 「폴리올레핀계 수지계 용기」에 해당한다. 여기서, 폴리올레핀계 수지는 특별히 한정되지 않고, 단일종의 모노머 중합체(호모폴리머)여



도, 복수종의 모노머 공중합체(코폴리머)여도 좋다. 또한, 코폴리머인 경우에 있어서는, 그 중합 양식은 특별히 한정되지 않고, 랜덤 중합이어도 블록 중합이어도 좋다. 또한, 그 입체 규칙성(tacticity)은 특별히 한정되지 않는다.

- [0046] 폴리올레핀계 수지의 예로는, 폴리에틸렌, 환상 폴리올레핀, 폴리(4-메틸펜텐), 폴리테트라플루오로에틸렌, 에틸렌·프로필렌 공중합체, 에틸렌· $\alpha$ -올레핀 공중합체, 에틸렌·아크릴산 공중합체, 에틸렌·메타크릴산 공중합체, 에틸렌·아세트산비닐 공중합체, 에틸렌·아크릴산에틸 공중합체 등을 들 수 있고, 이들 1종 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 상기 폴리에틸렌의 구체예로서, 저밀도 폴리에틸렌(직쇄상 저밀도 폴리에틸렌을 포함함), 고밀도 폴리에틸렌, 중밀도 폴리에틸렌 등을 들 수 있다.
- [0047] 본 발명에 있어서의 가장 바람직한 폴리올레핀계 수지는, 폴리에틸렌이며, 저밀도 폴리에틸렌 또는 고밀도 폴리에틸렌이 바람직하다. 또한, 일반적으로, 폴리프로필렌은 폴리올레핀계 수지의 일종이지만, 본 안과용 수성 조성물을 폴리프로필렌계 용기에 충전하면, 은염이 용기에 흡착되어, 충분한 보존 효력을 담보할 수 없게 되기 때문에, 본 안과용 수성 조성물이 충전되는 수지계 용기의 재료로서 폴리프로필렌은 제외되는 것으로 한다.
- [0048] 본 발명에 있어서, 「폴리올레핀계 수지제」란, 그 재질의 적어도 일부에 폴리올레핀계 수지를 포함하고 있는 것을 의미하며, 예컨대, 폴리올레핀계 수지와 다른 수지의 2종 이상의 수지의 혼합체(폴리머 알로이)도 「폴리올레핀계 수지제」에 포함된다.
- [0049] 본 발명에 있어서, 수지계 용기는 바람직하게는 점안 용기이며, 특히, 마개의 개폐를 행함으로써, 충전된 수성 조성물을 반복 점안할 수 있는, 소위, 멀티도즈형 점안 용기가 가장 바람직하다.
- [0050] 소프트 콘택트 렌즈(SCL)는, 1999년 3월 31일 의약심 제645호 「소프트 콘택트 렌즈 및 소프트 콘택트 렌즈용 소독제의 제조(수입) 승인 신청서에 첨부해야 할 자료의 취급 등에 대해서」에 따라, 4개로 분류된다. 즉, 그룹 I(함수율이 50% 미만이며 비이온성인 것), 그룹 II(함수율이 50% 이상이며 비이온성인 것), 그룹 III(함수율이 50% 미만이며 이온성인 것), 그룹 IV(함수율이 50% 이상이며 이온성인 것)로 분류되며, 원재료 폴리머의 구성 모노머 중 음이온을 갖는 모노머의 몰%가 1% 이상인 것을 이온성, 1% 미만인 것을 비이온성이라고 한다. 또한, 소프트 콘택트 렌즈로는, 예컨대, 2-히드록시에틸메타크릴레이트(HEMA), (폴리에틸렌글리콜)모노메타크릴레이트(PEGMA), 글리세롤메타크릴레이트(GMA), N,N-디메틸아크릴아미드(DMA), 비닐알코올(VA), N-비닐피롤리돈(NVP 또는 VP), 메타크릴산(MAA), 불소계 함유 메타크릴레이트계 화합물, 규소 함유 메타크릴레이트계 화합물, 실리콘 하이드로겔, 시클로알킬메타크릴레이트 등을 주성분으로 하는 소프트 콘택트 렌즈 등을 들 수 있다.
- [0051] 본 발명에 있어서, 「소프트 콘택트 렌즈 착용안에 점안 투여된다」란, 소프트 콘택트 렌즈를 착용한 상태에서 본 안과용 수성 조성물을 점안 투여할 수 있는 것을 의미한다.
- [0052] 후술하는 바와 같이, 본 안과용 수성 조성물에 대해서는, 첨가하는 은염의 농도를 저하시킨 경우, 폴리올레핀계 수지에도 흡착되는 경우가 있기 때문에, 이것을 억제할 목적으로 이온성 등장화제를 첨가할 수 있다.
- [0053] 본 안과용 수성 조성물에 첨가하는 이온성 등장화제의 첨가량은, 본 안과용 수성 조성물을 등장화하는 양이면 특별히 제한은 없지만, 예컨대, 0.1~0.9%(w/v)의 이온성 등장화제를 본 안과용 수성 조성물에 첨가할 수 있다.
- [0054] 본 발명에 있어서, 「이온성 등장화제」의 예로는, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘 등을 들 수 있다.
- [0055] 또한, 본 안과용 수성 조성물에는 폴리비닐피롤리돈을 첨가할 수 있다. 또한, 폴리비닐피롤리돈이란, N-비닐-2-피롤리돈이 중합된 고분자 화합물을 의미하며, 포비돈이라고도 불린다.
- [0056] 본 안과용 수성 조성물에 함유된 폴리비닐피롤리돈의 K값은 17 이상인 것이 바람직하지만, 17~120인 것이 보다 바람직하며, 25~120인 것이 더욱 바람직하고, 30~120이 특히 바람직하다.
- [0057] 본 발명에 있어서, 「폴리비닐피롤리돈」의 예로는, 폴리비닐피롤리돈 K15(PVP K15), 폴리비닐피롤리돈 K17(PVP K17), 폴리비닐피롤리돈 K25(PVP K25), 폴리비닐피롤리돈 K30(PVP K30), 폴리비닐피롤리돈 K40(PVP K40), 폴리비닐피롤리돈 K50(PVP K50), 폴리비닐피롤리돈 K60(PVP K60), 폴리비닐피롤리돈 K70(PVP K70), 폴리비닐피롤리돈 K80(PVP K80), 폴리비닐피롤리돈 K85(PVP K85), 폴리비닐피롤리돈 K90(PVP K90), 폴리비닐피롤리돈 K120(PVP K120) 등을 들 수 있다.
- [0058] 또한, 폴리비닐피롤리돈의 K값은, 분자량과 상관 관계가 있는 점성 특성값이며, 모세관 점도계에 의해 측정되는 상대 점도값(25℃)을 하기의 피켄처(Fikentscher)의 식 (1)에 적용하여 계산되는 수치이다.



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

[0059]

[0060]

식 (1) 중,  $\eta_{rel}$ 은 폴리비닐피롤리돈 수용액의 물에 대한 상대점도,  $c$ 는 폴리비닐피롤리돈 수용액 중의 폴리비닐피롤리돈 농도(%)이다.

[0061]

여기서,  $K$ 값은, 제17 개정 일본약국방 「포비돈」의  $K$ 값에 관한 기재에 따라, 표시  $K$ 값의 90~108%이기 때문에, 예컨대, 「K30」이란, 상기한 식 (1)을 적용하여 산출되는 점성 특성값( $K$ 값)이 27~32.4의 범위에 있는 것을 말하며, 「K90」이란, 상기한 식 (1)을 적용하여 산출되는 점성 특성값( $K$ 값)이 81~97.2의 범위에 있는 것을 말한다.

[0062]

본 안과용 수성 조성물에 함유된 폴리비닐피롤리돈은 1종 단독이어도 좋고, 또한  $K$ 값이 상이한 2종 이상의 폴리비닐피롤리돈을 임의로 조합하여 사용하여도 좋다.

[0063]

또한, 본 안과용 수성 조성물에 함유된 유효 성분의 분산성 및 재분산성을 유지하고, 응집을 억제하기 위해, 본 안과용 수성 조성물에는 계면활성화제를 배합할 수 있다.

[0064]

본 안과용 수성 조성물에는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 계면활성화제를 적절하게 배합할 수 있으며, 예컨대, 양이온성 계면활성화제, 음이온성 계면활성화제, 양성 계면활성화제, 비이온성 계면활성화제 등을 들 수 있고, 이들 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.

[0065]

본 발명에 있어서, 「양이온성 계면활성화제」로는, 알킬아민염, 알킬아민폴리옥시에틸렌 부가물, 지방산 트리 에탄올아민모노에스테르염, 아실아미노에틸디에틸아민염, 지방산 폴리아민 축합물, 알킬이미다졸린, 1-아실아미노에틸-2-알킬이미다졸린, 1-히드록시에틸-2-알킬이미다졸린 등의 아민염; 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄, 글루콘 산클로르헥시딘 등의 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0066]

본 발명에 있어서, 「음이온성 계면활성화제」로는, 알킬벤젠설포산염,  $\alpha$ -올레핀설포산염,  $\alpha$ -술포지방산에스테르염 등의 설포산염; 알킬황산에스테르염, 폴리옥시에틸렌알킬황산에스테르염 등의 황산에스테르염; 폴리옥시에틸렌세틸에테르인산나트륨 등의 인산염 등을 들 수 있다.

[0067]

본 발명에 있어서, 「비이온성 계면활성화제」로는, 스테아르산폴리옥실 40 등의 폴리옥시에틸렌지방산에스테르; 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌소르비탄트리올레이트, 폴리소르베이트 65 등의 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산에스테르; 폴리옥시에틸렌 경화피마자유 10, 폴리옥시에틸렌 경화피마자유 40, 폴리옥시에틸렌 경화피마자유 50, 폴리옥시에틸렌 경화피마자유 60 등의 폴리옥시에틸렌 경화피마자유; 폴리옥실 5 피마자유, 폴리옥실 9 피마자유, 폴리옥실 15 피마자유, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유 등의 폴리옥실 피마자유; 폴리옥시에틸렌(160)폴리옥시프로필렌(30)글리콜, 폴리옥시에틸렌(42)폴리옥시프로필렌(67)글리콜, 폴리옥시에틸렌(54)폴리옥시프로필렌(39)글리콜, 폴리옥시에틸렌(196)폴리옥시프로필렌(67)글리콜, 폴리옥시에틸렌(20)폴리옥시프로필렌(20)글리콜 등의 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌글리콜; 자당스테아르산에스테르 등의 자당지방산에스테르; 토크페올폴리에틸렌글리콜 1000 숙신산에스테르(비타민 E TPGS) 등을 들 수 있다.

[0068]

본 안과용 수성 조성물에는, 이온성 등장화제, 폴리비닐피롤리돈, 계면활성제 이외의 첨가제를 첨가할 수도 있다. 예컨대, 글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 소르비톨, 만니톨, 트레할로오스, 말토오스, 수크로오스 등의 비이온성 등장화제; 인산나트륨, 인산수소나트륨, 인산수소나트륨 수화물, 인산2수소나트륨, 시트르산나트륨 수화물, 아세트산나트륨,  $\epsilon$ -아미노카프론산 등의 완충화제; 에데트산나트륨, 에데트산나트륨 수화물 등의 안정화제; 아스코르브산 등의 항산화제; 카르복실비닐폴리머, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로오스) 등의 점조화제(증점제라고도 함); 염산, 수산화나트륨 등의 pH 조절제 등으로부터 필요에 따라 선택하여 이용하여, 조제할 수 있고, pH는 안과 제제에 허용되는 범위 내에 있으면 좋지만, 통상 4~8의 범위 내가 바람직하다.

[0069]

본 안과용 수성 조성물에는, 유효 성분을 함유시킬 수 있다. 본 안과용 수성 조성물에 함유된 유효 성분(이하, 단순히 「본 유효 성분」이라고도 함)의 예로는, 드라이아이·각막 질환 치료약, 항알레르기약, 스테로이드계 항염증약, 비스테로이드성 항염증약, 안압 하강약, 항바이러스약, 항균약 등을 들 수 있다.

[0070]

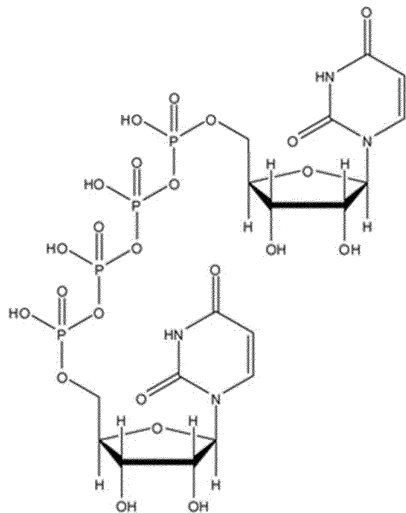
드라이아이·각막 질환 치료약의 구체예로는, 디쿠아포솔, 레바미피드 또는 이들의 염을 들 수 있다.

[0071]

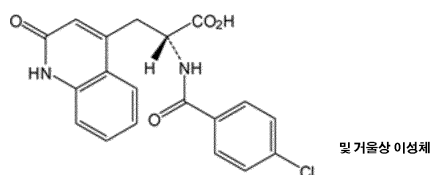
드라이아이·각막 질환 치료약의 그 밖의 구체예로는, 시클로스포린, 리피테그라스트 또는 이들의 염을 들 수

있다.

- [0072] 항알레르기약의 구체예로는, 올로파타진, 레보카바스틴, 케토티펜 또는 이들의 염을 들 수 있다.
- [0073] 스테로이드계 항염증약의 구체예로는, 플루오로메톨론, 하이드로코르티손, 트리암시놀론, 플루오로시놀론, 텍사메타손, 베타메타손 또는 이들의 염을 들 수 있다.
- [0074] 비스테로이드성 항염증약의 구체예로는, 인도메타신, 브로페낙, 디클로페낙올로파타딘, 레보카바스틴, 케토티펜 또는 이들의 염을 들 수 있다.
- [0075] 안압 하강약의 구체예로는, 브리모니딘, 도르줄라미드, 브린졸라미드, 티몰롤, 카르테올롤, 비마토프로스트, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 리파수딜 또는 이들의 염을 들 수 있다.
- [0076] 항바이러스약의 구체예로는, 아시클로비르 또는 그 염을 들 수 있다.
- [0077] 항균약의 구체예로는, 가티플록사신, 목시플록사신, 토수플록사신 또는 이들의 염을 들 수 있다.
- [0078] 본 유효 성분으로서, 상기에 열거된 것 이외의 예로는, 시롤리무스 또는 그 염 등을 들 수 있다.
- [0079] 본 유효 성분으로서 바람직한 것은, 디쿠아포솔, 레바미피드, 시롤리무스 또는 이들의 염이며, 디쿠아포솔나트륨, 레바미피드(프리체), 시롤리무스(프리체)가 특히 바람직하다.
- [0080] 본 발명에 이용되는 디쿠아포솔은 하기 식으로 표시되는 화합물이다.

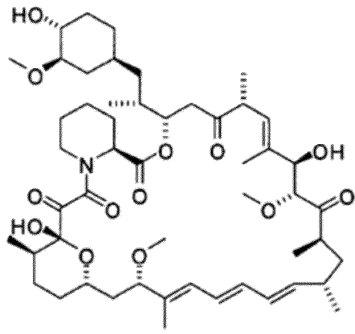


- [0081]
- [0082] 본 발명에 이용되는 레바미피드는 하기 식으로 표시되는 화합물이다.



- [0083]

[0084] 본 발명에 이용되는 시롤리무스는 하기 식으로 표시되는 화합물이다.



[0085]

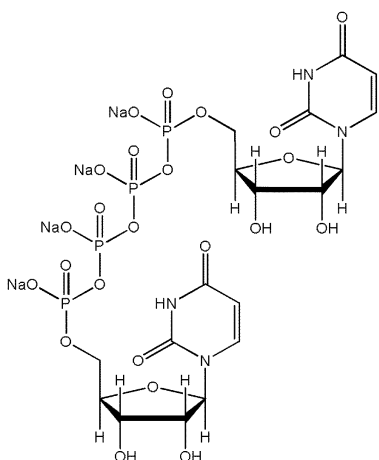
[0086] 본 유효 성분의 염으로는, 의약으로서 허용되는 염이면 특별히 제한은 없고, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산 등의 무기산과의 염, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 타르타르산, 아디프산, 글루콘산, 글루코헵토산, 글루쿠론산, 테레프탈산, 메탄술폰산, 젖산, 마요산, 1,2-에탄디술폰산, 이세티온산, 락토비온산, 올레산, 파모산, 폴리갈락투론산, 스테아르산, 탄닌산, 트리플루오로메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 황산라우릴에스테르, 황산메틸, 나프탈렌술폰산, 술포살리실산 등의 유기산과의 염; 브롬화메틸, 요오드화메틸 등과의 4급 암모늄염; 브롬 이온, 염소 이온, 요오드 이온 등의 할로젠 이온과의 염; 리튬, 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속과의 염; 칼슘, 마그네슘 등의 알칼리 토류 금속과의 염; 철, 아연 등과의 금속염; 암모니아와의 염; 트리에틸렌디아민, 2-아미노에탄올, 2,2-이미노비스(에탄올), 1-테옥시-1-(메틸아미노)-2-D-소르비톨, 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올, 프로카인, N,N-비스(페닐메틸)-1,2-에탄디아민 등의 유기 아민과의 염 등을 들 수 있다.

[0087] 본 발명에 있어서, 본 유효 성분의 수화물 등의 용매화물은, 본 유효 성분의 염에 포함된다.

[0088] 본 발명에 있어서, 본 유효 성분 또는 이들의 염에 기하 이성체 또는 광학 이성체가 존재하는 경우는, 상기 이성체 또는 이들의 염도 본 발명의 범위에 포함된다. 또한, 본 유효 성분 또는 이들의 염에 프로톤 호변 이성체가 존재하는 경우에는, 상기 호변 이성체 또는 이들의 염도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0089] 본 발명에 있어서, 본 유효 성분 또는 이들의 염에 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(晶出), 보존 등의 조건 및 상태(또한, 본 상태에는 제제화한 상태도 포함함)에 따라, 결정 형태가 변화되는 경우의 각 단계에서의 개개의 결정형 및 그 과정 전체를 의미한다.

[0090] 본 발명에 있어서, 「디쿠아포솔 또는 그 염」으로서 바람직한 것은, 하기 식으로 표시되는 디쿠아포솔의 4나트륨염(이하, 단순히 「디쿠아포솔나트륨」이라고도 함)이다.



[0091]

[0092] 본 발명에 있어서, 「레바미피드 또는 그 염」으로서 바람직한 것은, 레바미피드(프리체)이다.

[0093] 본 발명에 있어서, 「시롤리무스 또는 그 염」으로서 바람직한 것은, 시롤리무스(프리체)이다.

- [0094] 본 유효 성분이 디쿠아포솔나트륨인 경우, 점안 횟수를 저감할 목적으로, 폴리비닐피롤리돈을 본 안과용 수성 조성물에 첨가할 수 있다. 이 경우의 폴리비닐피롤리돈의 바람직한 K값은 60~120이지만, 60~90인 것이 보다 바람직하고, 90인 것이 특히 바람직하다. 따라서, 본 유효 성분이 디쿠아포솔나트륨인 경우, 본 안과용 수성 조성물에 폴리비닐피롤리돈 K60, 폴리비닐피롤리돈 K70, 폴리비닐피롤리돈 K80, 폴리비닐피롤리돈 K85, 폴리비닐피롤리돈 K90 또는 폴리비닐피롤리돈 K120을 첨가하는 것이 바람직하고, 폴리비닐피롤리돈 K90을 첨가하는 것이 특히 바람직하다.
- [0095] 본 유효 성분이 디쿠아포솔나트륨인 경우, 본 안과용 수성 조성물에 첨가되는 폴리비닐피롤리돈의 농도는, 0.1~10%(w/v)인 것이 바람직하고, 0.1~5%(w/v)인 것이 보다 바람직하며, 1~5%(w/v)인 것이 더욱 바람직하다.
- [0096] 즉, 본 유효 성분이 디쿠아포솔나트륨인 경우, 본 안과용 수성 조성물은, 디쿠아포솔나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 멀티도즈형 폴리에틸렌제 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물로 할 수 있다.
- [0097] 전술한 바와 같이, 본 안과용 수성 조성물에는, 여러 가지 첨가제를 첨가할 수 있지만, 본 유효 성분이 디쿠아포솔나트륨인 경우, 폴리비닐피롤리돈 이외에, 염화나트륨 등의 이온성 등장화제, 인산수소나트륨 수화물 등의 완충화제, 에데트산나트륨 수화물 등의 안정화제, pH 조절제 등을 본 안과용 수성 조성물에 첨가하는 것이 바람직하다.
- [0098] 본 유효 성분이 레바미피드인 경우, 폴리비닐피롤리돈을 본 안과용 수성 조성물에 첨가함으로써, 본 안과용 수성 조성물에 함유된 레바미피드의 평균 입자 직경(D50)을, 바람직하게는 0.01~10  $\mu\text{m}$ , 보다 바람직하게는 0.05~5  $\mu\text{m}$ , 더욱 바람직하게는 0.1~3  $\mu\text{m}$ , 특히 바람직하게는 0.5~1  $\mu\text{m}$ 로 할 수 있다. 이 경우의 폴리비닐피롤리돈의 바람직한 K값은 17~90이지만, 17~60인 것이 보다 바람직하고, 30인 것이 특히 바람직하다. 따라서, 본 유효 성분이 레바미피드인 경우, 본 안과용 수성 조성물에 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈 K40, 폴리비닐피롤리돈 K50, 폴리비닐피롤리돈 K60을 첨가하는 것이 바람직하고, 폴리비닐피롤리돈 K30을 첨가하는 것이 특히 바람직하다.
- [0099] 본 유효 성분이 레바미피드인 경우, 본 안과용 수성 조성물에 첨가되는 폴리비닐피롤리돈의 농도는 0.1~2%(w/v)인 것이 바람직하고, 0.5~2%(w/v)인 것이 보다 바람직하며, 1~2%(w/v)인 것이 더욱 바람직하고, 2%(w/v)인 것이 가장 바람직하다.
- [0100] 즉, 본 유효 성분이 레바미피드인 경우, 본 안과용 수성 조성물은, 레바미피드, 폴리비닐피롤리돈 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 멀티도즈형 폴리에틸렌제 점안 용기에 충전된 안과용 수성 조성물로 할 수 있다.
- [0101] 또한, 본 유효 성분이 레바미피드인 경우, 본 안과용 수성 조성물의 점도를 향상시킬 목적으로, 카르복실비닐폴리머를 첨가할 수 있다. 이 경우에 있어서의 카르복실비닐폴리머의 농도는, 0.01~1%(w/v)인 것이 바람직하고, 0.03~0.5%(w/v)인 것이 보다 바람직하며, 0.05~0.3%(w/v)인 것이 더욱 바람직하고, 0.05~0.2%(w/v)인 것이 가장 바람직하다.
- [0102] 전술한 바와 같이, 본 안과용 수성 조성물에는, 여러 가지 첨가제를 첨가할 수 있지만, 본 유효 성분이 레바미피드인 경우, 폴리비닐피롤리돈 및 카르복실비닐폴리머 이외에, 염화나트륨, 염화칼륨 등의 이온성 등장화제, 시트르산나트륨 수화물 등의 완충화제, pH 조절제 등을 본 안과용 수성 조성물에 첨가하는 것이 바람직하다.
- [0103] 본 유효 성분이 시롤리무스인 경우, 전술한 계면활성제를 본 안과용 수성 조성물에 첨가할 수 있다. 본 안과용 수성 조성물에 첨가되는 계면활성화제로서 바람직한 것은, 폴리옥시에틸렌지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌 경화피마자유, 폴리옥실 피마자유, 폴리옥시에틸렌알킬에테르인산염, 스테아르산폴리옥실 40, 폴리소르베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥시에틸렌세틸에테르인산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 계면활성제이지만, 폴리소르베이트 80인 것이 특히 바람직하다.
- [0104] 본 유효 성분이 시롤리무스인 경우, 본 안과용 수성 조성물에 첨가되는 계면활성제의 농도는 0.0001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.001~2%(w/v)가 보다 바람직하며, 0.001~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.002~1%(w/v)가 보다 바람직하며, 0.005~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.005~0.5%(w/v)가 보다 바람직하며, 0.01~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.01~0.5%(w/v)가 더욱 바람직하며, 0.01~0.1%(w/v)가 특히 바람직하다.
- [0105] 또한, 본 유효 성분이 시롤리무스인 경우, 본 안과용 수성 조성물의 pH는, 의약품으로서 허용되는 범위 내에 있으면 좋지만, 본 안과용 수성 조성물의 안정성의 관점에서, 5 부근이 바람직하다. 구체적으로는, 본 유효 성분

이 시롤리무스인 경우, 본 안과용 수성 조성물의 pH는 4~6인 것 바람직하고, 4.0~6.0인 것이 보다 바람직하며, 4.1~5.9인 것이 보다 바람직하고, 4.5~5.5인 것이 보다 바람직하며, 4.7~5.3이 더욱 바람직하고, 5.0인 것이 특히 바람직하다.

[0106] 즉, 본 유효 성분이 시롤리무스인 경우, 본 안과용 수성 조성물은, 시롤리무스, 계면활성제 및 질산은을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 멀티도즈형 폴리에틸렌제 점안 용기에 충전된 pH가 4~6인 안과용 수성 조성물로 할 수 있다.

[0107] 또한, 본 안과용 수성 조성물에 함유된 시롤리무스의 평균 입자 직경(D50)은 0.001~45  $\mu\text{m}$ 이고, 바람직하게는 0.001~15  $\mu\text{m}$ 이며, 보다 바람직하게는 0.001~10  $\mu\text{m}$ 이고, 보다 바람직하게는 0.001~8  $\mu\text{m}$ 이며, 보다 바람직하게는 0.001~5  $\mu\text{m}$ 이고, 보다 바람직하게는 0.001~2.5  $\mu\text{m}$ 이며, 보다 바람직하게는 0.001~1  $\mu\text{m}$ 이고, 보다 바람직하게는 0.01~0.5  $\mu\text{m}$ 이며, 더욱 바람직하게는 0.1~1  $\mu\text{m}$ 이다. 상기 평균 입자 직경은 0.01~0.3  $\mu\text{m}$ 로 하는 것이 특히 바람직하다.

[0108] 본 유효 성분이 시롤리무스인 경우, 본 안과용 수성 조성물에는 분산제를 더 첨가할 수 있다. 분산제의 예로는, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 아세트산프탈산셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 고분자; 폴리비닐피롤리돈; 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌글리콜 등의 다가 알코올; 카르복시비닐폴리머; 히알루론산나트륨, 콘드로이틴황산 등의 뮤코 다당류 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.

[0109] 전술한 바와 같이, 본 안과용 수성 조성물에는, 여러 가지 첨가제를 첨가할 수 있지만, 본 유효 성분이 시롤리무스인 경우, 계면활성제 및 분산제 이외에, 염화나트륨, 염화칼륨 등의 이온성 등장화제, 에데트산나트륨수화물 등의 안정화제, 시트르산나트륨수화물 등의 완충화제, pH 조절제 등을 본 안과용 수성 조성물에 첨가하는 것이 바람직하다.

[0110] 본 안과용 수성 조성물은, 유효 성분(시롤리무스 또는 그 염을 제외함) 및 은염을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 폴리에스테르계 수지제 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리올레핀계 수지제 용기에 충전된 안과용 수성 조성물로 할 수도 있다.

[0111] 본 안과용 수성 조성물에 있어서 설명된 전술한 어구의 정의, 바람직한 예, 바람직한 수치 범위 등은, 본 안과용 방부제 및 본 방법에도 적용된다.

[0112] 또한 본 방법에 있어서, 「일본약국방의 보존 효력 시험 기준에 적합한 보존 효력을 부여한다」란, 대상이 되는 조성물을 이용하여 제17 개정 일본약국방의 보존 효력 시험법에 준거하여 행했을 때에, 상기 조성물이 일본약국방의 보존 효력 시험 기준에 적합한 보존 효력을 갖고 있는 것을 말한다.

[0113] 이하에, 본 안과용 수성 조성물을 이용하여 행한 시험의 결과 및 제제예를 나타내었으나, 이들 예는 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

## [0114] 실시예

[0115] [시험 1]

[0116] 디쿠아포솔나트륨 함유 수용액에 여러 가지 농도의 질산은을 첨가한 경우에 있어서의 상기 수용액의 보존 효력에 대해서 검토를 행하였다.

[0117] (시료 조제 방법)

[0118] 처방 1-1: 표 1에 나타난 처방에 따라, 처방 1-1을 조제하였다. 구체적으로는, 디쿠아포솔나트륨(3 g), 질산은(0.00008 g), 인산수소나트륨수화물(0.2 g), 에데트산나트륨수화물(0.01 g), 폴리비닐피롤리돈 K30(PVP K30)(2 g), 농글리세린(1.2 g), 히드록시에틸셀룰로오스(0.25 g)를 멸균정제수에 용해하여 100 mL로 하고, pH 조절제를 첨가하여, pH 7.5로 하였다.

[0119] 처방 1-2~1-5: 표 1에 나타난 처방에 따라, 처방 1-1과 동일하게 하여 처방 1-2~1-5를 조제하였다.

표 1

(표 1 중, 단위는 g/100 mL)

성분	처방 1-1	처방 1-2	처방 1-3	처방 1-4	처방 1-5
디쿠아포솔나트륨	3	3	3	3	3
질산은	0.00008	0.00004	0.000016	0.000008	0.000004
인산수소나트륨수화물	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
에데트산나트륨수화물	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
PVP K30	2	2	2	2	2
염화나트륨	-	0.45	0.45	0.45	0.45
농글리세린	1.2	-	-	-	-
히드록시에틸셀룰로오스	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
pH 조절제	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

[0120]

[0121] (시험 방법)

[0122] 보존 효력 시험은, 제17 개정 일본약국방의 보존 효력 시험법에 준거하여 행하였다. 본 시험에서는, 시험균으로서, 에세리키아 콜라이(*Escherichia Coli*)(*E. coli*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)(*P. aeruginosa*), 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(*S. aureus*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)(*C. albicans*) 및 아스페질러스 브라질리엔시스(*Aspergillus brasiliensis*)(*A. brasiliensis*)를 이용하였다.

[0123] (결과)

[0124] 시험 결과를 표 2에 나타낸다. 처방 1-1~1-5는 일본약국방의 보존 효력 시험 기준에 적합한 것으로 밝혀졌다. 또한, 표 8의 시험 결과는 검사시의 생균수가 접종한 균수에 비해 어느 정도 감소했는지를 log 감소로 나타내고 있고, 예컨대 「1」의 경우에는, 검사시의 생균수가 접종 균수의 10%로 감소한 것을 나타내고 있다.

표 2

(수치: Log 감소)

		처방 1-1	처방 1-2	처방 1-3	처방 1-4	처방 1-5
이.콜라이	1 주	4.6	4.7	4.7	4.7	4.7
	2 주	4.6	4.7	4.7	4.7	4.7
	4 주	4.6	4.7	4.7	4.7	4.7
피.아에루기노사	1 주	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
	2 주	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
	4 주	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
에스.아우레우스	1 주	4.7	4.6	3.1	2.3	1.8
	2 주	4.7	4.6	4.6	4.6	4.6
	4 주	4.7	4.6	4.6	4.6	4.6
씨.알비칸스	1 주	4.3	3.9	3.1	2.6	2.0
	2 주	4.6	4.8	4.8	4.8	4.2
	4 주	4.6	4.8	4.8	4.8	4.8
에이.브라질리엔시스	1 주	3.2	0.5	0.2	0.2	0.2
	2 주	4.3	0.7	0.3	0.2	0.2
	4 주	4.3	1.1	0.4	0.4	0.3
판정		적합	적합	적합	적합	적합

[0125]

[0126] (고찰)

[0127] 수성 점안액을 조제할 때에, 질산은 등의 은염은, 벤잘코늄염화물, 클로르헥시딘글루콘산염 등의 기존 방부제를 대신하는 새로운 방부제가 되는 것으로 밝혀졌다.

[0128] [시험 2]

[0129] 레바미피드 함유 수성 현탁액에 여러 가지 농도의 질산은을 첨가한 경우에 있어서의 상기 현탁액의 보존 효력에 대해서 검토를 행하였다. 또한, 보존 기간 동안에 상기 현탁액 중의 질산은 농도에 변동이 생겼는지 여부에 대해서도 아울러 검토를 행하였다.

[0130] (시료 조제 방법)



[0131] 처방 2-1: 표 3에 나타난 처방에 따라, 처방 2-1을 조제하였다. 구체적으로는, 시트르산나트륨수화물 0.146 g, 염화나트륨 0.65 g, 염화칼륨 0.18 g, 폴리비닐피롤리돈 K30 2 g, 카르복시비닐폴리머(CARBOPOL<sup>(등록상표)</sup> 971PNF) 0.11 g, 질산은 0.00004 g을 물에 녹이고, 레바미피드 2.0 g을 첨가하여 교반 현탁하며, pH 5.9로 하고, 물을 첨가하여 100 mL로 하였다.

[0132] 처방 2-2~2-3: 표 3에 나타난 처방에 따라, 처방 2-1과 동일하게 하여 조제하였다.

### 표 3

(표 1 중, 단위는 g/100 mL)

성분	처방 2-1	처방 2-2	처방 2-3
레바미피드	2	2	2
폴리비닐알코올 부분 비누화물	—	—	—
폴리비닐피롤리돈 K30	2	2	2
카르복시비닐폴리머	0.11	0.11	0.11
질산은	0.00004	0.00003	0.00002
시트르산나트륨수화물	0.146	0.146	0.146
염화나트륨	0.65	0.65	0.65
염화칼륨	0.18	0.18	0.18
pH	5.9	5.9	5.9

[0133]

[0134] (시험 방법)

[0135] <보존 효력 시험>

[0136] 보존 효력 시험은, 제17 개정 일본약국방의 보존 효력 시험법에 준거하여 행하였다. 본 시험에서는, 시험균으로서, 에세리키아 콜라이(*E. coli*), 슈도모나스 아에루기노사(*P. aeruginosa*), 스태필로코쿠스 아우레우스(*S. aureus*), 칸디다 알비칸스(*C. albicans*) 및 아스페질러스 브라질리엔시스(*A. brasiliensis*)를 이용하였다.

[0137] <안정성 시험>

[0138] 처방 2-1 및 처방 2-3을 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제 점안 용기에 5 mL 넣어, 40℃에서 3개월, 또는 광 120만 lx · hr로 보존하였다. 보존 전후의 약액 중의 질산은의 함량을 「일본약국방 유도 결합 플라즈마 질량 분석법」에 의해 측정하였다.

[0139] (시험 결과)

[0140] 시험 결과를 표 4 및 표 5에 나타낸다. 처방 2-1~2-3은 일본약국방의 보존 효력 시험 기준에 적합한 것으로 밝혀졌다. 또한, 보존 기간 동안에 레바미피드 함유 수성 현탁액 중의 질산은 농도의 변동은 확인되지 않았다.

### 표 4

(수치: Log 감소)

		처방 2-1	처방 2-2	처방 2-3
이.콜라이	1 주	4.5	4.5	4.5
	2 주	4.5	4.5	4.5
	4 주	4.5	4.5	4.5
피.아에루기노사	1 주	4.6	4.6	4.6
	2 주	4.6	4.6	4.6
	4 주	4.6	4.6	4.6
에스.아우레우스	1 주	4.7	4.7	4.7
	2 주	4.7	4.7	4.7
	4 주	4.7	4.7	4.7
씨.알비칸스	1 주	0.1	0.0	-0.1
	2 주	0.1	-0.1	-0.2
	4 주	0.0	-0.1	-0.1
에이.브라질리엔시스	1 주	-0.1	-0.1	-0.03
	2 주	-0.1	0.0	-0.1
	4 주	-0.1	0.0	0.0
판정		적합	적합	적합

[0141]



표 5

검체명	Ag 농도 (μg/L)
처방 2-1_이니셜	220
처방 2-1_광 120만 톱스	210
처방 2-1_40℃ 3M	220
처방 2-3_이니셜	120
처방 2-3_광 120만 톱스	100
처방 2-3_40℃ 3M	110

[0142]

[0143]

(고찰)

[0144]

수성 현탁 점안액에 있어서도, 질산은 등의 은염은 벤잘코늄염화물, 클로르헥시딘글루콘산염 등의 기존 방부제를 대신하는 새로운 방부제가 되는 것으로 밝혀졌다. 즉, 질산은 등의 은염은, 수성 점안액, 수성 현탁 점안액 중 어느 하나에 있어서도, 방부제로서 사용 가능한 것으로 밝혀졌다.

[0145]

또한, 질산은 등의 은염은, 레바미피드 함유 수성 현탁액 중에서 안정되는 것으로도 밝혀졌다.

[0146]

[시험 3]

[0147]

디쿠아포솔나트륨 함유 수성 점안액 중에 있어서의 질산은과 클로르헥시딘글루콘산염의 안정성을 비교하였다.

[0148]

(시료 조제 방법)

[0149]

처방 3-1: 표 3에 나타난 처방에 따라, 처방 3-1을 조제하였다. 구체적으로는, 디쿠아포솔나트륨(3 g), 질산은(0.00008 g), PVP K30(2 g), 히드록시에틸셀룰로오스(0.25 g), 인산수소나트륨수화물(0.2 g), 에데트산나트륨수화물(0.01 g), 염화나트륨(0.45 g)을 물에 용해하여 100 mL로 하고, pH 조절제(q.s.)를 첨가하여, pH 7.5로 하였다.

[0150]

비교 처방 3-1~3-4: 표 6에 나타난 처방에 따라, 처방 3-1과 동일하게 하여 비교 처방 3-1~3-4를 조제하였다.

표 6

(표 6 중, 단위는 g/100 mL)

성분	처방 3-1	비교 처방			
		3-1	3-2	3-3	3-4
디쿠아포솔나트륨	3	3	3	3	3
질산은(방부제)	0.00008	-	-	-	-
클로르헥시딘글루콘산염 (방부제)	-	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025
PVP K30	2	-	2	-	-
PVP K90	-	-	-	2	4
히드록시에틸셀룰로오스	0.25	0.2	0.2	-	-
인산수소나트륨수화물	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
에데트산나트륨수화물	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
염화나트륨	0.45	0.45	0.45	-	-
농글리세린	-	-	-	1.2	1.2
pH 조절제	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

[0151]

[0152]

(시험 방법)

[0153]

처방 3-1을 60℃에서 4주간 보존했을 때의 은이온의 함유량을 고주파 유도 결합 플라즈마 발광 분광 분석법(ICP-AES)을 이용하여 정량하고, 그 잔존율(%)을 산출하였다. 또한, 비교 처방 3-1 및 3-2를 60℃에서 4주간 보존했을 때의 클로르헥시딘글루콘산염의 함유량을 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 정량하고, 그 잔존율(%)을 산출하였다. 또한, 비교 처방 3-3 및 3-4를 60℃에서 2주간 보존했을 때의, 클로르헥시딘글루콘산염의 함유량을, 고속 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 정량하고, 그 잔존율(%)을 산출하였다.

[0154]

(시험 결과)

[0155]

시험 결과를 표 7에 나타낸다. 유효 성분으로서 디쿠아포솔나트륨, 첨가물로서 PVP K30 등을 함유하는 처방 3-1에 있어서, 은이온의 함유량에 변화는 확인되지 않았다. 한편, 유효 성분으로서 디쿠아포솔나트륨, 첨가물로서

PVP K30 또는 PVP K90 등을 함유하는 비교 처방 3-2~3-4에 있어서는, 클로르헥시딘글루콘산염의 함유량의 저하가 확인되었다.

표 7

	처방 3-1	비교 처방			
		3-1	3-2	3-3	3-4
은이온 또는 클로르헥시딘글루콘산염의 잔존율(%)	100	90.1	20.4	26.7	8.0

[0156]

[0157] (고찰)

[0158] 배경기술 항에서 설명된 바와 같이, 클로르헥시딘글루콘산염은, 벤잘코늄염화물보다 안전한 방부제로서 안과용 수성 조성물에 사용되고 있지만, 사용되는 유효 성분이나 첨가물의 종류에 따라서는 조성물 중에서 불안정해지는 것으로 밝혀졌다. 한편, 질산은 등의 은염은 디쿠아포솔나트륨 함유 수성 점안액 중에서 높은 안정성을 보였기 때문에, 사용되는 유효 성분, 첨가물, 점안액의 성분 등에 의존하지 않고, 널리 사용 가능하며 또한 안정된 방부제인 것으로 밝혀졌다.

[0159] [시험 4]

[0160] 레바미피드 함유 수성 점안액 중에 있어서의 클로르헥시딘글루콘산염의 안정성을 검토하였다.

[0161] (시료 조제 방법)

[0162] 비교 처방 4-1: 시판되고 있는 「무코스타<sup>(등록상표)</sup> 점안액 UD 2%」를 사용하였다.

[0163] 비교 처방 4-2: 표 8에 나타낸 처방에 따라, 비교 처방 4-2를 조제하였다. 구체적으로는, 시트르산나트륨수화물 0.15 g, 염화나트륨 0.72 g, 염화칼륨 0.18 g, 폴리비닐알코올 부분 비누화물 1 g, 클로르헥시딘글루콘산염 0.01 g을 물에 녹이고, 레바미피드 2 g을 첨가하여 교반 현탁하며, pH 6.0으로 하고, 물을 첨가하여 100 mL로 하였다.

[0164] 비교 처방 4-3: 표 8에 나타낸 처방에 따라, 비교 처방 4-2와 동일하게 하여 조제하였다.

[0165] (시험 방법)

[0166] 보존 효력 시험은, 제17 개정 일본약국방의 보존 효력 시험법에 준거하여 행하였다. 본 시험에서는, 시험균으로서, 에세리키아 콜라이(*E. coli*), 슈도모나스 아에루기노사(*P. aeruginosa*), 스탕필로코쿠스 아우레우스(*S. aureus*), 칸디다 알비칸스(*C. albicans*) 및 아스페질러스 브라질리엔시스(*A. brasiliensis*)의 전부 또는 일부를 이용하였다. 또한, 클로르헥시딘글루콘산염의 함량은, 「일본약국방 고속 액체 크로마토그래피법」에 의해 측정하였다.

[0167] (결과)

[0168] 측정 결과를 표 8에 나타낸다. 비교 처방 4-1~4-3은 보존 효력 시험에 적합하지 않았다.

표 8

(표 8 중, 단위는 g/100 mL)

성분			비교 처방 4-1	비교 처방 4-2	비교 처방 4-3
레바미피드			2	2	2
폴리비닐알코올 부분 비누화물			1	1	1
클로르헥시딘글루콘산염			—	0.01	0.005
시트르산나트륨수화물			0.15	0.15	0.15
염화나트륨			0.72	0.72	0.72
염화칼륨			0.18	0.18	0.18
pH			6.0	6.0	6.0
침투압비			0.9-1.1	0.9-1.1	0.9-1.1
점안액 중의 표시량에 대한 클로르헥시딘글루콘산염의 양			—	3.55%	3.71%
레바미피드를 용해시킨 경우의 표시량에 대한 클로르헥시딘글루콘산염의 양			—	98.57%	103.74%
균종	보존 기간	판정 기준	대수 감소값		
이.콜라이	7d	1.0 이상	-0.2	-0.4	-0.4
	14d	3.0 이상	0.0	-0.3	-0.4
	28d	N.I. *	0.6	-0.1	-0.2
피.아에루기노사	7d	1.0 이상	0.2	-0.1	-0.2
	14d	3.0 이상	0.1	-0.4	-0.5
	28d	N.I. *	-0.1	-0.4	-0.5
에스.아우레우스	7d	1.0 이상	-0.1	0.3	0.3
	14d	3.0 이상	3.9	2.1	2.4
	28d	N.I. *	>4.6	>4.6	>4.6
씨.알비칸스	7d	N.I. *	0.4	0.6	0.5
	14d	N.I. *	0.1	-0.2	-0.2
	28d	N.I. *	-0.1	-0.1	-0.2
에이.브라실리엔시스	7d	N.I. *	0.2	0.1	0.4
	14d	N.I. *	0.1	0.2	-0.1
	28d	N.I. *	0.3	0.2	0.1

\*N.I.: 증가하지 않음

[0169]

[0170]

(고찰)

[0171]

배경기술의 항에서 설명된 바와 같이, 클로르헥시딘글루콘산염은, 벤잘코늄염화물보다 안전한 방부제로서 안과용 수성 조성물에 사용되고 있지만, 사용되는 유효 성분이나 첨가물의 종류에 따라서는 배합 변화를 일으켜, 충분한 보존 효력을 발휘할 수 없는 것이 시사되었다. 한편, 시험 2에서 설명한 바와 같이, 질산은 등의 은염은 레바미피드 함유 수성 점안액 중에서 배합 변화 등은 확인되지 않아, 사용되는 유효 성분, 첨가물, 점안액의 성상 등에 의존하지 않고, 널리 사용 가능하며 또한 안정된 방부제인 것으로 밝혀졌다.

[0172]

[시험 5]

[0173]

질산은이 소프트 콘택트 렌즈(SCL)에 미치는 영향을 검토하였다.

[0174]

(시료 조제 방법)

[0175]

처방 5-1: 표 9에 나타난 처방에 따라, 처방 5-1을 조제하였다. 구체적으로는, 질산은(0.0004 g), 인산수소나트륨수화물(0.2 g), 염화나트륨(0.9 g)을 물에 용해하여 100 mL로 하고, pH 조절제(q. s.)를 첨가하여, pH 7.0으로 하였다.

[0176]

비교 처방 5-1~5-4: 표 9에 나타난 처방에 따라, 처방 5-1과 동일하게 하여 비교 처방 5-1~5-4를 조제하였다.

표 9

	처방 5-1	비교 처방			
		5-1	5-2	5-3	5-4
인산수소나트륨수화물	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
염화나트륨	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
질산은	0.0004	—	—	—	—
염산폴리헥사이드	—	—	0.01	—	—
벤잘코늄염화물	—	—	—	0.01	—
클로르헥시딘글루콘산염	—	—	—	—	0.01
pH 조절제	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0

[0177]

- [0178] (시험 방법)
- [0179] 각 피험 제제 중에 소프트 콘택트 렌즈를 실온에서 30분간 침지하고, 꺼내었다. 소프트 콘택트 렌즈의 직경 및 베이스 커브를 측정하였다. 또한, 사용한 소프트 콘택트 렌즈는 그룹 IV로 분류되는 2주 아큐브<sup>(등록상표)</sup> (존슨·앤드·존슨 주식회사)이다.
- [0180] 또한, 직경 변형량 및 베이스 커브 변형량은 이하의 계산식에 의해 산출하였다.
- [0181] 직경 변형량(mm)=(침지 후의 직경)-(침지 전의 직경)
- [0182] 베이스 커브 변형량(mm)=(침지 후의 베이스 커브)-(침지 전의 베이스 커브)
- [0183] (시험 결과)
- [0184] 시험 결과를 표 10에 나타낸다.

표 10

	처방 5-1	비교 처방			
		5-1	5-2	5-3	5-4
직경 변형량 (mm)	-0.02	0.00	-0.19	-0.22	-0.17
베이스 커브 변형량(mm)	0.01	0.00	0.06	-0.08	0.00

- [0185]
- [0186] (고찰)
- [0187] SCL을 변형시키는 것 등이 알려져 있는 벤잘코늄염화물에 대해서는, 본 시험에 있어서도, 다른 방부제와 비교하여 SCL을 변형시키는 경향이 있는 것이 확인되었다. 한편, 질산은 함유 처방에서는 SCL의 변형이 거의 확인되지 않아, SCL을 변형시키지 않는다고 하는 클로르헥시딘글루콘산 함유 처방과 비교하여도, 그 경향은 현저하였다. 따라서, 질산은 등의 은염을 방부제로서 함유하는 안과용 수성 조성물은 SCL을 변형시키지 않아, SCL 착용안에도 점안 가능한 것으로 밝혀졌다.
- [0188] [시험 6]
- [0189] 은이온의 여러 가지 수지에 대한 흡착성을 검토하였다.
- [0190] (시료 조제 방법)
- [0191] 처방 6-1: 니혼이온(주)으로부터 제조 판매되고 있는 은이온을 10 ppm 함유하는 수용액을 3 ppm(0.0003%(w/v))이 되도록 순수로 희석하여, 시료를 조제하였다.
- [0192] (시험 방법)
- [0193] 처방 6-1을 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제 점안 용기, 폴리프로필렌(PP)제 점안 용기, 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET)제 점안 용기에 5 mL 충전하고, 충전 직후 및 60℃에서 4주간 보존했을 때의 은이온 함유량을 고주파 유도 결합 플라즈마 발광 분광 분석법(ICP-AES)을 이용하여 정량하여, 충전 직후에 대한 보존 후의 잔존율(%)을 산출하였다.
- [0194] (시험 결과)
- [0195] 시험 결과를 표 11에 나타낸다. 은이온은 폴리프로필렌에 강하게 흡착되는 것으로 밝혀졌다.

표 11

	LDPE 용기	PP 용기	PET 용기
잔존율	89%	0% (N.D.)	110%

- [0196]
- [0197] (고찰)
- [0198] 일반적으로, 안과용 수성 조성물은 수지제 용기에 충전되지만, 질산은 등의 은염을 함유하는 안과용 조성물에 대해서는, 은이온의 흡착에 따른 보존 효력의 저하를 피하기 위해, 폴리프로필렌제 용기 이외의 수지제 용기에

충전하는 것이 바람직한 것으로 밝혀졌다.

[시험 7]

디쿠아포솔나트륨 함유 수성 점안액 중에 있어서의 은이온의 수지에 대한 흡착성을 검토하였다.

(시료 조제 방법)

처방 7-1: 표 12에 나타난 처방에 따라, 처방 7-1을 조제하였다. 구체적으로는, 디쿠아포솔나트륨(3 g), 질산은(0.00004 g), PVP K30(2 g), 히드록시에틸셀룰로오스(0.25 g), 인산수소나트륨수화물(0.2 g), 에데트산나트륨수화물(0.01 g), 염화나트륨(0.45 g)을 물에 용해하여 100 mL로 하고, pH 조절제(q.s.)를 첨가하여, pH 7.5로 하였다.

처방 7-2: 표 12에 나타난 처방에 따라, 처방 7-1과 동일하게 하여 처방 7-2를 조제하였다.

표 12

(표 12 중, 단위는 g/100 mL)

성분	처방 7-1	처방 7-2
디쿠아포솔나트륨	3	3
질산은(방부제)	0.00004	0.00004
PVP K30	2	2
히드록시에틸셀룰로오스	0.25	0.25
인산수소나트륨수화물	0.2	0.2
에데트산나트륨수화물	0.01	0.01
염화나트륨	0.45	-
D-만니톨	-	2.2
pH 조절제	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5

(시험 방법)

처방 7-1 및 처방 7-2를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제 점안 용기에 충전하고, 60℃에서 4주간 보존했을 때의, 은이온 함유량을 고주파 유도 결합 플라즈마 발광 분광 분석법(ICP-AES)을 이용하여 정량하고, 충전 직후에 대한 그 잔존율(%)을 산출하였다.

(시험 결과)

시험 결과를 표 13에 나타낸다. 처방 7-2에 있어서, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제 점안 용기에 대해서도 은이온이 흡착되는 것이 확인되었지만, 염화나트륨을 첨가함으로써, 상기 흡착은 완전히 억제되었다.

표 13

	처방 7-1	처방 7-2
잔존율	102%	9%

(고찰)

본 시험에 있어서, 수성 조성물 중에 첨가된 질산은 농도는 0.00004%(w/v)이며, 시험 6에서 이용된 농도(0.003%(w/v))보다 상당히 저농도이기 때문에, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제 점안 용기에 대해서도 무시할 수 없는 은이온의 흡착이 확인된 것으로 생각된다. 한편, 이러한 은이온의 수지제 용기에의 흡착은, 염화나트륨 등의 이온성 등장화제의 첨가에 의해 현저히 억제할 수 있는 것이 시사되었다.

[시험 8]

시롤리무스 함유 수성 현탁액에 여러 가지 농도의 질산은을 첨가한 경우에 있어서의 상기 현탁액의 보존 효력에 대해서 검토를 행하였다. 또한, 보존 기간 동안에 상기 현탁액 중의 질산은 농도에 변동이 생기는지 여부에 대해서도 아울러 검토를 행하였다.

(시료 조제 방법)

[0215] 비교 처방 8-1: 표 14에 나타난 처방에 따라, 비교 처방 8-1을 조제하였다. 구체적으로는, 시롤리무스, 폴리소르베이트 80 및 정제수를 혼합한 후에, 비드밀로 습식 분쇄를 행하고, 그 후에 표 14에 기재된 첨가물 용액을 투입, 혼합하고, pH 조절제를 첨가하여, pH 5로 하였다.

[0216] 처방 8-1~8-2: 표 14에 나타난 처방에 따라, 처방 8-1과 동일하게 하여 조제하였다.

표 14

(표 14 중, 단위는 g/100 mL)

	비교 처방 8-1	처방 8-1	처방 8-2
시롤리무스	0.05	0.05	0.05
질산은	-	0.00002	0.00004
(은으로서의 농도)	-	(127 $\mu$ g/L)	(254 $\mu$ g/L)
폴리소르베이트 80(W)	0.05	0.05	0.05
히프로벨로오스(TC-5R)	0.0002	0.0002	0.0002
염화나트륨	0.8	0.8	0.8
시트르산나트륨수화물	0.05	0.05	0.05
인산2수소나트륨수화물	0.05	0.05	0.05
에데트산나트륨수화물	0.005	0.005	0.005
수산화나트륨/희염산	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.
pH	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4-6)

[0217]

[0218] (시험 방법)

[0219] <보존 효력 시험>

[0220] 보존 효력 시험은, 제17 개정 일본약국방의 보존 효력 시험법에 준거하여 행하였다. 본 시험에서는, 시험균으로, 에세리키아 콜라이(*E. coli*), 슈도모나스 아에루기노사(*P. aeruginosa*), 스태필로코쿠스 아우레우스(*S. aureus*), 칸디다 알비칸스(*C. albicans*) 및 아스페질러스 브라질리엔시스(*A. brasiliensis*)를 이용하였다.

[0221] <안정성 시험>

[0222] 비교 처방 8-1 및 처방 8-1~8-2를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제 점안 용기에 5 mL 넣어, 60℃에서 4주간 보존하였다. 보존 전후의 약액 중의 질산은의 함량을 「일본약국방 유도 결합 플라즈마 질량 분석법」에 의해 측정하였다.

[0223] (시험 결과)

[0224] 시험 결과를 표 15 및 표 16에 나타낸다. 처방 8-1 및 처방 8-2는 일본약국방의 보존 효력 시험 기준에 적합한 것으로 밝혀졌다. 또한, 보존 기간 동안에 시롤리무스 함유 수성 현탁액 중의 질산은 농도의 변동은 확인되지 않았다.

표 15

균종	보존 기간	판정 기준	비교 처방 8-1	처방 8-1	처방 8-2
이.콜라이	7d	1.0	0	1.7	3.8
	14d	3.0	0.1	3.0	>4.7
	28d	N.I.*	0.5	>4.7	>4.7
피.아에루기노사	7d	1.0	1.2	4.3	>4.6
	14d	3.0	1.5	>4.6	>4.6
	28d	N.I.*	2.9	>4.6	>4.6
에스.아우레우스	7d	1.0	2.6	>4.8	>4.8
	14d	3.0	>4.8	>4.8	>4.8
	28d	N.I.*	>4.8	>4.8	>4.8
씨.알비칸스	7d	N.I.*	1.1	1.1	1.4
	14d	N.I.*	3.1	2.7	3.2
	28d	N.I.*	>4.6	>4.6	>4.6
에이.브라실리엔시스	7d	N.I.*	0.1	0.3	0.3
	14d	N.I.*	0.3	0.3	0.3
	28d	N.I.*	0.3	0.3	0.3

\*N.I.: 증가하지 않음

표 16

검체명	Ag 농도 (μg/L)
처방 8 - 1 초기	142
처방 8 - 1 60℃ 4주 보관 후	128
처방 8 - 2 초기	264
처방 8 - 2 60℃ 4주 보관 후	255

[0225]

[0226]

[0227]

(고찰)

[0228]

시롤리무스 함유 수성 현탁 점안액에 있어서도, 질산은 등의 은염은 벤잘코늄염화물, 클로르헥시딘글루콘산염 등의 기존 방부제를 대신하는 새로운 방부제가 되는 것으로 밝혀졌다. 시롤리무스 함유 수성 점안액에는, 전술한 디쿠아포솔나트륨 함유 수성 점안액, 레바미피드 함유 수성 현탁 점안액과는 달리, 계면활성제가 함유되어 있을 수 있지만, 0.00002%(w/v) 이상의 농도의 질산은을 함유함으로써 충분한 보존 효력이 얻어지는 것으로 밝혀졌다. 즉, 질산은 등의 은염은, 유효 성분 및 첨가제의 종류에 관계없이 수성 점안액, 수성 현탁 점안액 중 어느 하나에 있어서도, 방부제로서 사용 가능한 것으로 밝혀졌다.

[0229]

[제제예]

[0230]

제제예를 들어 본 발명의 약제를 더욱 구체적으로 설명하였으나, 본 발명은 이들 제제예에만 한정되는 것은 아니다.

[0231]

(제제예 1)

[0232]

100 mL 중

[0233]

디쿠아포솔나트륨 3 g

[0234]

인산수소나트륨수화물 0.01~0.5 g

[0235]

염화나트륨 0.01~0.9 g

[0236]

에데트산나트륨수화물 0.0001~0.1 g

[0237]

폴리비닐피롤리돈 K90 0.0001~10 g

[0238]

질산은 0.0000001~0.01 g

[0239]

pH 조절제 적량

[0240]

정제수 적량



[0241]	pH	7.0~8.0
[0242]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0243]	(제제예 2)	
[0244]	100 mL 중	
[0245]	레바미피드	3 g
[0246]	시트르산나트륨수화물	0.01~0.5 g
[0247]	염화나트륨	0.01~0.9 g
[0248]	염화칼륨	0.01~0.9 g
[0249]	폴리비닐피롤리돈 K30	0.1~2 g
[0250]	질산은	0.0000001~0.01 g
[0251]	pH 조절제	적량
[0252]	정제수	적량
[0253]	pH	5.5~6.5
[0254]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0255]	(제제예 3)	
[0256]	100 mL 중	
[0257]	염화나트륨	0.01~0.9 g
[0258]	염화칼륨	0.01~0.9 g
[0259]	질산은	0.0000001~0.01 g
[0260]	pH 조절제	적량
[0261]	정제수	적량
[0262]	pH	7.8~8.0
[0263]	상기 제제를 폴리에틸렌제의 폴리에틸렌테레프탈레이트제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0264]	(제제예 4)	
[0265]	100 mL 중	
[0266]	시롤리무스	0.01~0.1 g
[0267]	폴리소르베이트 80	0.005~0.1 g
[0268]	히드록시프로필메틸셀룰로오스	0.0001~0.01 g
[0269]	시트르산나트륨수화물	0.05~0.1 g
[0270]	에데트산나트륨수화물	0.01~0.075 g
[0271]	농글리세린	1.2~2.0 g
[0272]	질산은	0.00002~0.01 g
[0273]	pH 조절제	적량
[0274]	정제수	적량
[0275]	pH	5.0
[0276]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	

[0277]	(제제예 5)	
[0278]	100 mL 중	
[0279]	시롤리무스	0.01~0.1 g
[0280]	폴리소르베이트 80	0.005~0.1 g
[0281]	히드록시프로필메틸셀룰로오스	0.0001~0.01 g
[0282]	시트르산나트륨수화물	0.05~0.1 g
[0283]	에데트산나트륨수화물	0.01~0.075 g
[0284]	염화나트륨	0.7~1.2 g
[0285]	질산은	0.00002~0.01 g
[0286]	pH 조절제	적량
[0287]	정제수	적량
[0288]	pH	5.0
[0289]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0290]	(제제예 6)	
[0291]	100 mL 중	
[0292]	시롤리무스	0.01~0.1 g
[0293]	폴리소르베이트 80	0.005~0.1 g
[0294]	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	0.001~0.01 g
[0295]	시트르산나트륨수화물	0.05~0.1 g
[0296]	에데트산나트륨수화물	0.01~0.075 g
[0297]	농글리세린	1.2~2.0 g
[0298]	질산은	0.00002~0.01 g
[0299]	pH 조절제	적량
[0300]	정제수	적량
[0301]	pH	5.0
[0302]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0303]	(제제예 7)	
[0304]	100 mL 중	
[0305]	시롤리무스	0.01~0.1 g
[0306]	폴리소르베이트 80	0.005~0.1 g
[0307]	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	0.001~0.01 g
[0308]	시트르산나트륨수화물	0.05~0.1 g
[0309]	에데트산나트륨수화물	0.01~0.075 g
[0310]	염화나트륨	0.7~1.2 g
[0311]	질산은	0.00002~0.01 g
[0312]	pH 조절제	적량

[0313]	정제수	적량
[0314]	pH	5.0
[0315]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0316]	(제제예 8)	
[0317]	100 mL 중	
[0318]	디쿠아포솔나트륨	3 g
[0319]	인산수소나트륨수화물	0.01~0.5 g
[0320]	염화나트륨	0.01~0.9 g
[0321]	에데트산나트륨수화물	0.0001~0.1 g
[0322]	폴리비닐피롤리돈 K60	0.0001~10 g
[0323]	질산은	0.0000001~0.01 g
[0324]	pH 조절제	적량
[0325]	정제수	적량
[0326]	pH	7.0~8.0
[0327]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0328]	(제제예 9)	
[0329]	100 mL 중	
[0330]	디쿠아포솔나트륨	3 g
[0331]	인산수소나트륨수화물	0.01~0.5 g
[0332]	염화나트륨	0.01~0.9 g
[0333]	에데트산나트륨수화물	0.0001~0.1 g
[0334]	폴리비닐피롤리돈 K30	0.0001~10 g
[0335]	질산은	0.0000001~0.01 g
[0336]	pH 조절제	적량
[0337]	정제수	적량
[0338]	pH	7.0~8.0
[0339]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0340]	(제제예 10)	
[0341]	100 mL 중	
[0342]	디쿠아포솔나트륨	3 g
[0343]	인산수소나트륨수화물	0.01~0.5 g
[0344]	염화나트륨	0.01~0.9 g
[0345]	에데트산나트륨수화물	0.0001~0.1 g
[0346]	폴리비닐피롤리돈 K90	0.0001~10 g
[0347]	질산은	0.0000001~0.01 g
[0348]	히드록시에틸셀룰로오스	0.0001~5 g

[0349]	pH 조절제	적량
[0350]	정제수	적량
[0351]	pH	7.0~8.0
[0352]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0353]	(제제예 11)	
[0354]	100 mL 중	
[0355]	디쿠아포솔나트륨	3 g
[0356]	인산수소나트륨수화물	0.01~0.5 g
[0357]	염화나트륨	0.01~0.9 g
[0358]	에데트산나트륨수화물	0.0001~0.1 g
[0359]	폴리비닐피롤리돈 K60	0.0001~10 g
[0360]	질산은	0.0000001~0.01 g
[0361]	히드록시에틸셀룰로오스	0.0001~5 g
[0362]	pH 조절제	적량
[0363]	정제수	적량
[0364]	pH	7.0~8.0
[0365]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0366]	(제제예 12)	
[0367]	100 mL 중	
[0368]	디쿠아포솔나트륨	3 g
[0369]	인산수소나트륨수화물	0.01~0.5 g
[0370]	염화나트륨	0.01~0.9 g
[0371]	에데트산나트륨수화물	0.0001~0.1 g
[0372]	폴리비닐피롤리돈 K30	0.0001~10 g
[0373]	질산은	0.0000001~0.01 g
[0374]	히드록시에틸셀룰로오스	0.0001~5 g
[0375]	pH 조절제	적량
[0376]	정제수	적량
[0377]	pH	7.0~8.0
[0378]	상기 제제를 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제의 멀티도즈형 점안 용기에 충전한다.	
[0379]	<b>산업상 이용가능성</b>	
[0380]	본 발명은, 은염을 함유하는 안과용 수성 조성물로서, 폴리에스테르계 수지계 용기 또는 폴리프로필렌을 제외한 폴리에틸렌계 수지계 용기에 충전된 안과용 수성 조성물에 관한 것이다. 본 안과용 수성 조성물은 장기간에 걸쳐 충분한 보존 효력을 갖기 때문에, 멀티도즈형 점안제로 할 수 있는 것 외에, SCL 착용안에도 점안 투여 가능하다.	