(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0165977
(43) 공개일자 2024년11월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5513 (2006.01) *A61J 1/05* (2006.01)
A61J 1/14 (2023.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 27/06* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5513 (2013.01)
A61J 1/05 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7034479
(22) 출원일자(국제) 2023년03월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월16일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2023/012751
(87) 국제공개번호 WO 2023/190653
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
JP-P-2022-056765 2022년03월30일 일본(JP)

(71) 출원인
산텐 세이야꾸 가부시키가이샤
일본국 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카쵸 4방 20고
(72) 발명자
엔도 요코
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마초 8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤 나이
마사키 겐지
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마초 8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤 나이
셈바 구미
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마초 8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키가이샤 나이
(74) 대리인
김진희, 김태홍

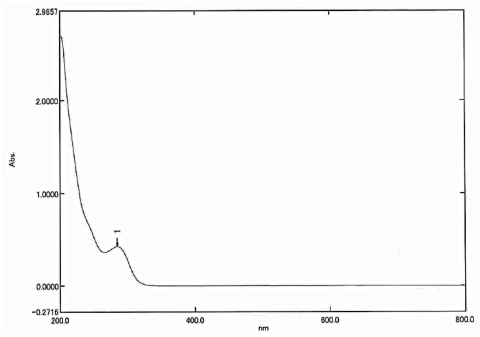
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **의약 제제의 멸균법과 포장체**

(57) 요 약

본 발명은 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 수성 의약 조성물 중에서의 안정성이 개선된, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물이, 파장 210~380 ㎚의 광선을 차단하는 포장체에 수용되어 있는 의약 제제를 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61J 1/1468 (2023.01)
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 27/06 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물이, 파장 210~380 ㎚의 광선을 차단하는 포장체에 수용되어 있는 의약 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 포장체가, 파장 210~380 ㎚의 광선의 광투과율 또는 그 평균값이 20% 이하의 것인 의약 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 포장체가, 파장 210~380 ㎚ 이하의 광선의 광투과율 또는 그 평균값이 10% 이하의 것인 의약 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 포장체가 1차 포장체 및 2차 포장체를 포함하는 의약 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 1차 포장체가 플라스틱제 용기인 의약 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 플라스틱제 용기가, 폴리에틸렌계 수지제 용기, 폴리프로필렌계 수지제 용기 또는 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기인 의약 제제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수성 의약 조성물이 필터 여과 멸균된 수성 의약 조성물인 의약 제제.

청구항 8

(R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물이, 플라스틱제 용기에 수용되어 있는 의약 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 플라스틱제 용기가, 폴리에틸렌계 수지제 용기, 폴리프로필렌계 수지제 용기 또는 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기인 의약 제제.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 수성 의약 조성물이 필터 여과 멸균된 수성 의약 조성물인 의약 제제.

청구항 11

(R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 필터 여과 멸균된 수성 의약 조성물을 포함하는 의약 제제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 점안제인 의약 제제.

청구항 13

(R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 파장 210~380 ㎚의 광선을 차단하는 포장체에 수용하는 공정을 포함하는, 상기 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법.

청구항 14

(R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 플라스틱제 용기에 수용하는 공정을 포함하는, 상기 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법.

청구항 15

(R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 필터 여과 멸균하는 공정을 포함하는, 상기 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 의약 제제에 관한 것이다.

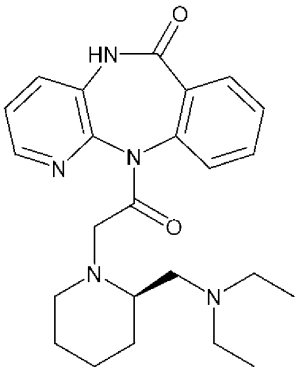
배 경 기 술

[0002] 의약의 유효 성분으로서 유용한 화합물을 의약품으로서 개발하기 위해서는, 의약품의 유효성 및 안전성은 물론이거니와, 의약 조성물 중에서의 화합물의 안정성, 의약 조성물로서의 안정성, 방부 효과의 담보 등, 여러 가지 요건을 만족시키는 것이 요구된다. 그 중에서도, 의약 조성물 중에서의 화합물의 안정성을 확보하는 것은, 의약의 효과를 안정적으로 발휘하기 위해 매우 중요하다.

[0003] 의약의 유효 성분으로서 유용한 화합물은, 가령, 고체 상태에서는 안정적이어도, 수용액 등의 의약 조성물의 상태에서는, 불안정해져, 분해 생성물의 생성 또는 분해 생성물량의 증가라고 하는 문제를 발생시키는 경우가 있다. 예컨대, 화합물이 의약품 첨가제 등에 포함되는 수분과 반응하여 분해되어, 의약 조성물 중에서 화합물이 불안정화하는 경우가 있다. 또한, 의약 조성물의 안정성에는, pH, 열, 습기, 광 등의 여러 가지 물리적 인자가 영향을 끼치는 경우가 있다. 그 때문에, 의약 조성물은, 이들 여러 가지 인자에 대해서도 안정적인 것이 중요하다.

[0004] 한편으로, 화합물의 안정성은, 의약 조성물을 실제로 제조하고서야 비로소 문제가 판명되는 경우도 적지 않다. 그 때문에, 화합물의 안정화에는 일반적인 방법은 확립되어 있지 않고, 그 화합물에 알맞은 안정화 방법을 찾아내는 것이 통상적이다.

[0005] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온(이하, 「AFDX0250」이라고 하는 경우도 있음)은, (+)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온이고, 이하에 나타내는 구조를 가지고, 녹내장, 고안압증 및 근시의 안질환의 치료에 유용한 것이 알려져 있다(특허문헌 1 및 특허문헌 2).



[0006]

[0007] 그러나, 수성 의약 조성물 중에서의 AFDX0250 또는 그의 염의 안정성에 대해서는, 지금까지 보고가 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 국제 공개 제93/18772호 팸플릿

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: 국제 공개 제2022/030489호 팸플릿

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명자들은, AFDX0250 또는 그의 염을 함유하는 수성 의약 조성물의 개발 단계에서, AFDX0250을 용해하여 수성 의약 조성물을 조제하였을 때에 AFDX0250이 가수 분해를 받기 쉬워, AFDX0250의 가수 분해체인 5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온이 석출하기 쉬운 것을 발견하였다. 또한, 광의 조사에 대하여 AFDX0250 또는 그의 염이 분해하기 쉬운 것을 발견하였다. 종래의 제제에 있어서도 분해 생성물의 생성은 충분히 억제되어 있지만, 그와 같은 분해 생성물을 한층 더 억제하는 것은, 종래의 제제에 비해서 제제의 품질의 향상을 가져오고, 유효성 및 안전성의 추가적인 개선으로 이어져, 의약 제제의 개발에 있어서는 매우 의의가 있는 일이다.

[0010] 그래서, 본 발명은 AFDX0250 또는 그의 염의 수성 의약 조성물 중에서의 안정성(예컨대, 열안정성 및 광안정성)이 개선된 의약 제제를 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토를 행한 결과, AFDX0250 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 파장 210~380 nm(특히, 216 nm~310 nm 및 372 nm)의 광선을 차단하는 포장체에 수용함으로써, AFDX0250 또는 그의 염의 광폭로에 의한 분해를 억제할 수 있어, 제제 안정성을 확보할 수 있는 것을 발견하였다. 또한, 본 발명자들은, AFDX0250 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 플라스틱제 용기(특히, 폴리에틸렌(PE)계 수지제 용기, 폴리프로필렌(PP)계 수지제 용기 및 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET)계 수지제 용기)에 수용함으로써, AFDX0250의 가수 분해체의 생성이 억제되는 것을 발견하였다. 또한, 본 발명자들은, AFDX0250 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물의 멸균 방법(특히, 필터 여과 멸균)을 선택함으로써, 수성 의약 조성물 중의 가수 분해체 및 AFDX0250 유래의 유연 물질의 생성을 효과적으로 억제할 수 있는 것을 발견하였다. 본 발명은 이들 지견에 기초하여 완성된 것이다.

[0012] 구체적으로, 본 발명은 이하를 제공한다.

[0013] [항 1] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물이, 파장 210~380 nm의 광선을 차단하는 포장체에 수용되어 있는 의약 제제.

[0014] [항 2] 포장체가, 파장 210~380 nm의 광선의 광투과율 또는 그 평균값이 20% 이하의 것인, 항 1에 기재된 의약

제제.

[0015] [항 3] 포장체가, 파장 210~380 ㎚의 광선의 광투과율 또는 그 평균값이 10% 이하의 것인, 항 1에 기재된 의약 제제.

[0016] [항 4] 포장체가, 1차 포장체 및 2차 포장체를 포함하는, 항 1~항 3 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제.

[0017] [항 5] 1차 포장체가, 플라스틱제 용기인, 항 4에 기재된 의약 제제.

[0018] [항 6] 상기 플라스틱제 용기가, 폴리에틸렌계 수지제 용기 또는 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기인, 항 5에 기재된 의약 제제.

[0019] [항 7] 상기 수성 의약 조성물이 필터 여과 멸균된 수성 의약 조성물인, 항 1~항 6 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제.

[0020] [항 8] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물이, 플라스틱제 용기에 수용되어 있는 의약 제제.

[0021] [항 9] 상기 플라스틱제 용기가, 폴리에틸렌계 수지제 용기 또는 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기인, 항 8에 기재된 의약 제제.

[0022] [항 10] 상기 수성 의약 조성물이 필터 여과 멸균된 수성 의약 조성물인, 항 8 또는 항 9에 기재된 의약 제제.

[0023] [항 11] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 필터 여과 멸균된 수성 의약 조성물을 포함하는 의약 제제.

[0024] [항 12] 점안제인, 항 1~항 11 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제.

[0025] [항 13] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 파장 210~380 ㎚의 광선을 차단하는 포장체에 수용하는 공정을 포함하는, 상기 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법.

[0026] [항 14] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 플라스틱제 용기에 수용하는 공정을 포함하는, 상기 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법.

[0027] [항 15] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 필터 여과 멸균하는 공정을 포함하는, 상기 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법.

[0028] [항 16] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 파장 210~380 ㎚의 광선을 차단하는 포장체에 수용하는 공정을 포함하는, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 광분해를 억제하는 방법.

[0029] [항 17] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 플라스틱제 용기에 수용하는 공정을 포함하는, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 열안정성을 향상시키는 방법.

[0030] [항 18] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 플라스틱제 용기에 수용하는 공정을 포함하는, 상기 수성 의약 조성물에 있어서의 5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온의 생성을 억제하는 방법.

[0031] [항 19] (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 필터 여과 멸균하는 공정을 포함하는, 상기 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도

[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 유연 물질의 생성을 억제하는 방법.

[0032] 상기 [항 1] 내지 [항 19]의 각 구성은, 임의로 2 이상을 선택하여 조합할 수 있다.

발명의 효과

[0033] 본 발명에 따르면, AFDX0250 또는 그의 염의 수성 의약 조성물 중에서의 열안정성 및 광안정성 등의 안정성을 개선할 수 있다. 따라서, 안정화를 위해 AFDX0250 또는 그의 염을 함유하는 의약 조성물을 비수 제제로 할 필요가 없다.

[0034] 또한, 본 발명의 의약 제제는, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 함량이 안정적이기 때문에, 당해 제제는 보존 안정성 및 안전성이 우수하여, 장기간에 걸친 사용 및 보존을 가능하게 한다.

도면의 간단한 설명

[0035] 도 1은 자외 가시 분광계를 이용하여 측정한 AFDX0250의 흡수 스펙트럼을 나타낸다.

도 2는 조사 24시간 후의 각 조사 파장에 있어서의 피험 제제(제제 1 및 2) 중의 AFDX0250의 함유량(잔존율(%))을 나타낸다.

도 3은 각종 용기 및 용기에 포장한 2차 포장체의 각 파장에 있어서의 광선의 광투과율(%)을 측정한 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 이하에, 본 발명에 대해서 상세하게 설명한다.

[0037] 본 발명은, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물이, 파장 210~380 ㎚의 광선을 차단하는 포장체에 수용되어 있는 의약 제제를 제공하는 것이다.

[0038] 본 발명에 있어서, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온의 염은, 의약으로서 허용되는 염이면 특별히 제한되지 않는다. 그의 염으로서는, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산 등의 무기산과의 염; 아세트산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 아디프산, 글루콘산, 글루코헵톤산, 글루쿠론산, 테레프탈산, 메탄술폰산, 알라닌, 젖산, 마뇨산, 1,2-에탄디술폰산, 이세티온산, 락토비온산, 올레산, 몰식자산, 파모산, 폴리갈락투론산, 스테아르산, 탄닌산, 트리플루오로메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 라우릴황산, 황산메틸, 나프탈렌술폰산, 술포살리실산 등의 유기산과의 염; 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등의 금속과의 염: 암모니아 등의 무기 화합물과의 염; 및 트리에틸아민, 구아니딘 등의 유기 아민과의 염을 들 수 있다.

[0039] 본 발명에 있어서, 함유되는 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염은, 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하여도 좋다.

[0040] 본 발명에 있어서, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염은, 유기 화학의 분야에서의 공지의 방법에 따라 제조하여도 좋고, 또한, 시판품으로서 입수하여도 좋다. 예컨대, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온은, J. Med. Chem., 32(8), 1718-24, 1989에 기재된 공정에 의해 얻을 수 있다.

[0041] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물 중의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 함유량은, 특별히 제한되지 않는다. 함유량의 하한은, 0.0001%(w/v)가 바람직하고, 0.0003%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.0005%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.001%(w/v)가 더욱 보다 바람직하고, 0.0013%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.0015%(w/v)가 특히 보다 바람직하고, 0.0017%(w/v)가 특히 더욱 바람직하고, 0.002%(w/v)가 가장 바람직하다. 함유량의 상한은, 5%(w/v)가 바람직하고, 3%(w/v)가 보다 바람직하고, 2%(w/v)가 더욱 바람직하고, 1%(w/v)가 더욱 보다 바람직하고, 0.5%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.2%(w/v)가 특히 보다 바람직하고, 0.1%(w/v)가 가장 바람직하다. (R)-11-[2-

[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 분해물이 석출하는 것을 막는 관점에서, 함유량의 상한은, 0.5%(w/v)가 바람직하고, 0.2%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1%(w/v)가 가장 바람직하다. (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 함유량은, 0.0001～5%(w/v)가 바람직하고, 0.0003～3%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.0005～2%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.001～1%(w/v)가 더욱 보다 바람직하고, 0.0013～0.5%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.0015～0.2%(w/v)가 특히 보다 바람직하고, 0.0017～0.1%(w/v)가 특히 더욱 바람직하고, 0.002～0.1%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0042] 또한, 본 발명에 있어서, 「%(w/v)」는, 본 발명의 수성 의약 조성물 100 mL 중에 포함되는 대상 성분의 질량(g)을 의미한다. 본 발명에 있어서, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온의 염이 함유되는 경우, 그 값은 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온의 염의 함유량이어도, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온의 함유량이어도 좋다. 또한, 본 발명에 있어서, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염이, 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하여 배합되는 경우, 그 값은 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 수화물 또는 용매화물의 함유량이어도, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 함유량이어도 좋다. 이하, 특별히 언급이 없는 한 동일하다고 한다.

[0043] 본 발명에 있어서, 「수성 의약 조성물」이란, 물을 함유하는 의약용 조성물을 의미한다. 본 발명의 수성 의약 조성물에 포함되는 물의 함유량은 특별히 제한은 되지 않지만, 수성 의약 조성물에 대하여, 50%(w/v) 이상이 바람직하고, 70%(w/v) 이상이 보다 바람직하고, 80%(w/v) 이상이 더욱 바람직하다. 특히, 바람직하게는 90%(w/v) 이상이고, 보다 바람직하게는 95%(w/v) 이상이고, 더욱 바람직하게는 98%(w/v) 이상이다.

[0044] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물의 pH는, 특별히 제한되는 것은 아니지만, 예컨대 6.5 이하이고, 4～6.5가 바람직하고, 5～6.3이 보다 바람직하고, 5.3～6.2가 더욱 바람직하고, 5.5～6이 가장 바람직하다.

[0045] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물은, 본 발명의 효과를 방해하지 않는 한, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염 이외의 의약적으로 허용되는 유효 성분, 예컨대, 녹내장, 고안압증, 근시 등의 안질환에 대하여 치료 효과를 나타내는 유효 성분을 포함하고 있어도 좋다. 또한, 수성 의약 조성물은, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염 이외의 의약적으로 허용되는 유효 성분을 포함하지 않아도 좋다. 즉, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 유일한 유효 성분으로서 포함하고 있어도 좋다.

[0046] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, 필요에 따라 첨가제를 이용할 수 있고, 첨가제로서는, 완충제, 계면활성제, 등장화제, 안정화제, 방부제, 항산화제, 고분자량 중합체, pH 조정제, 기제 등을 더할 수 있다.

[0047] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 완충제를 적절하게 배합할 수 있다. 완충제의 예로서는, 시트르산, 아세트산, 말산, 아민, 아미노산 및 이들의 염을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 완충제는, 시트르산 또는 그의 염을 포함하고, 또한, 아세트산 또는 그의 염, 말산 또는 그의 염, 아민 또는 그의 염 혹은 아미노산 또는 그의 염 중 어느 하나를 조합하는 것이 바람직하다.

[0048] 시트르산의 염으로서는, 예컨대, 시트르산나트륨, 시트르산이나트륨, 시트르산삼나트륨 등을 들 수 있다.

[0049] 아세트산의 염으로서는, 예컨대, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등을 들 수 있다.

[0050] 말산은, 라세미체여도, 에난티오머(L체 또는 D체)여도 좋다. 말산의 염으로서는, 말산나트륨, 말산이나트륨 등을 들 수 있다.

[0051] 아민으로서는, 예컨대, 트로메타몰, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 메글루민 등을 들 수 있다. 아민의 염으로서는, 예컨대, 이들의 염산염, 아세트산염 등을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 아민은, 트로메타몰이 바람직하고, 그의 염으로서는, 예컨대, 트로메타몰염산염 등을 들 수 있다.

[0052] 아미노산으로서는, 예컨대, ε-아미노카프론산, 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 세린, 트레오닌, 메티오닌, 글루타민, 글루타민산, 아스파라긴, 아스파라긴산, 아르기닌, 리신, 히스티딘 등을 들 수 있고, 이들에 광학 이성체

가 존재하는 경우는, 라세미체여도 에난티오머(L체나 D체)여도 좋다. 아미노산의 염으로서는, 예컨대, 이들의 염산염, 아세트산염 등을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 아미노산은, ε-아미노카프론산, 글리신, L-글루타민이 바람직하고, 그의 염으로서는, 글리신염산염, L-글루타민염산염 등을 들 수 있다.

[0053] 본 발명에 있어서, 완충제는, 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하여도 좋고, 그 예로서는, 시트르산수화물, 시트르산나트륨수화물 등을 들 수 있다.

[0054] 본 발명의 수성 의약 조성물 중의 완충제의 함유량의 하한은, 0.001%(w/v)가 바람직하고, 0.005%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.01%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.05%(w/v)가 더욱 보다 바람직하고, 0.1%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.2%(w/v)가 가장 바람직하다. 본 발명의 수성 의약 조성물 중의 완충제의 함유량의 상한은, 예컨대 20%(w/v)이고, 10%(w/v)가 바람직하고, 5%(w/v)가 보다 바람직하고, 4%(w/v)가 더욱 바람직하고, 3%(w/v)가 더욱 보다 바람직하고, 2%(w/v)가 특히 바람직하고, 1.5%(w/v)가 가장 바람직하다. 본 발명의 수성 의약 조성물 중의 완충제의 함유량은, 예컨대 0.001～20%(w/v)이고, 0.001～10%(w/v)가 바람직하고, 0.005～5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.01～4%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.05～3%(w/v)가 더욱 보다 바람직하고, 0.1～2%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.2～1.5%(w/v)가 가장 바람직하다. 예컨대, 본 발명의 수성 의약 조성물 중의 완충제의 함유량은, 0.001%(w/v), 0.002%(w/v), 0.005%(w/v), 0.01%(w/v), 0.02%(w/v), 0.05%(w/v), 0.1%(w/v), 0.2%(w/v), 1.5%(w/v), 2%(w/v), 3%(w/v), 4%(w/v), 5%(w/v), 6%(w/v), 8%(w/v), 10%(w/v) 또는 20%(w/v)여도 좋다.

[0055] 본 발명의 의약 제제의 일양태에 있어서, 수성 의약 조성물은, 완충제로서, 시트르산 또는 그의 염, 및, 트로메타몰 또는 그의 염을 포함하는 것이 바람직하다. 이 경우, 수성 의약 조성물 중의 시트르산 또는 그의 염, 및, 트로메타몰 또는 그의 염의 함유량의 하한은, 각각, 0.0005%(w/v)가 바람직하고, 0.001%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.005%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.01%(w/v)가 더욱 보다 바람직하고, 0.05%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.1%(w/v)가 가장 바람직하다. 이들의 함유량의 상한은, 각각, 10%(w/v)가 바람직하고, 5%(w/v)가 보다 바람직하고, 4%(w/v)가 더욱 바람직하고, 3%(w/v)가 더욱 보다 바람직하고, 2%(w/v)가 특히 바람직하고, 1.5%(w/v)가 가장 바람직하다. 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물 중의 시트르산 또는 그의 염, 및, 트로메타몰 또는 그의 염의 함유량은, 각각, 0.0005～10%(w/v)가 바람직하고, 0.001～5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.005～4%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.01～3%(w/v)가 더욱 보다 바람직하고, 0.05～2%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.1～1.5%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0056] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 계면 활성제, 예컨대 양이온성 계면 활성제, 음이온성 계면 활성제, 비이온성 계면 활성제를 적절하게 배합할 수 있다.

[0057] 음이온성 계면 활성제의 예로서는, 인지질 등을 들 수 있다. 인지질로서는, 예컨대, 레시틴 등을 들 수 있다.

[0058] 양이온성 계면 활성제의 예로서는, 알킬아민염, 알킬아민폴리옥시에틸렌 부가물, 지방산트리에탄올아민모노에스테르염, 아실아미노에틸디에틸아민염, 지방산 폴리아민 축합물, 알킬트리메틸암모늄염, 디알킬디메틸암모늄염, 알킬디메틸벤질암모늄염, 알킬피리디늄염, 아실아미노알킬형 암모늄염, 아실아미노알킬피리디늄염, 디아실옥시에틸암모늄염, 알킬이미다졸린, 1-아실아미노에틸-2-알킬이미다졸린, 1-히드록실에틸-2-알킬이미다졸린 등을 들 수 있다. 알킬디메틸벤질암모늄염으로서는, 예컨대, 벤잘코늄염화물, 세탈코늄염화물 등을 들 수 있다.

[0059] 비이온성 계면 활성제의 예로서는, 폴리옥시에틸렌지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌경화피마자유, 폴리옥시에틸렌피마자유, 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌글리콜, 자당지방산에스테르, 비타민 E TPGS 등을 들 수 있다.

[0060] 폴리옥시에틸렌지방산에스테르로서는, 예컨대, 스테아르산폴리옥실 40 등을 들 수 있다.

[0061] 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르로서는, 예컨대, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌소르비탄트리올레이트 등을 들 수 있다.

[0062] 폴리옥시에틸렌경화피마자유로서는, 산화에틸렌의 중합수가 상이한 여러 가지 폴리옥시에틸렌경화피마자유를 이용할 수 있고, 산화에틸렌의 중합수는 10～100이 바람직하고, 20～80이 보다 바람직하고, 40～70이 특히 바람직하고, 60이 가장 바람직하다. 폴리옥시에틸렌경화피마자유의 구체예로서는, 폴리옥시에틸렌경화피마자유 10, 폴리옥시에틸렌경화피마자유 40, 폴리옥시에틸렌경화피마자유 50, 폴리옥시에틸렌경화피마자유 60 등을 들 수 있다.

[0063] 폴리옥시에틸렌피마자유로서는, 산화에틸렌의 중합수가 상이한 여러 가지의 폴리옥시에틸렌피마자유를 이용할

수 있고, 산화에틸렌의 중합수는 5~100이 바람직하고, 20~50이 보다 바람직하고, 30~40이 특히 바람직하고, 35가 가장 바람직하다. 폴리옥시에틸렌피마자유의 구체예로서는, 폴리옥실5피마자유, 폴리옥실9피마자유, 폴리옥실15피마자유, 폴리옥실35피마자유, 폴리옥실40피마자유 등을 들 수 있다.

[0064] 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌글리콜로서는, 예컨대, 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 등을 들 수 있다.

[0065] 자당지방산에스테르로서는, 예컨대, 자당스테아르산에스테르 등을 들 수 있다.

[0066] 비타민 E TPGS는, 토코페롤폴리에틸렌글리콜1000숙신산에스테르라고도 한다.

[0067] 수성 의약 조성물에 계면 활성제를 배합하는 경우의 계면 활성제의 함유량은, 계면 활성제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001~10%(w/v)가 바람직하고, 0.01~5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.05~3%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.1~2%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0068] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 등장화제를 적절하게 배합하여, 침투압을 조정할 수 있다. 수성 의약 조성물의 침투압비는, 예컨대 1이고, 의약품으로서 허용되는 범위이면 특별히 제한되지 않는다. 등장화제의 예로서는, 이온성 등장화제, 비이온성 등장화제 등을 들 수 있다.

[0069] 이온성 등장화제로서는, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘 등을 들 수 있고, 비이온성 등장화제로서는 글리세린, 프로필렌글리콜, 소르비톨, 만니톨 등을 들 수 있다.

[0070] 수성 의약 조성물에 등장화제를 배합하는 경우의 등장화제의 함유량은, 등장화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.01~10%(w/v)가 바람직하고, 0.02~7%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1~5%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.3~4%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.5~3%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0071] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 안정화제를 적절하게 배합할 수 있다. 안정화제의 예로서는, 에데트산, 에데트산나트륨 등을 들 수 있다.

[0072] 수성 의약 조성물에 안정화제를 배합하는 경우의 안정화제의 함유량은, 안정화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001~10%(w/v)가 바람직하고, 0.01~5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.05~3%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.1~2%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0073] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 방부제를 적절하게 배합할 수 있다. 방부제의 예로서는, 벤잘코늄염화물, 벤잘코늄브롬화물, 벤제토늄염화물, 소르브산, 소르브산칼륨, 파라옥시안식향산메틸, 파라옥시안식향산프로필, 클로로부탄올 등을 들 수 있다.

[0074] 수성 의약 조성물에 방부제를 배합하는 경우의 방부제의 함유량은, 방부제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.0001~1%(w/v)가 바람직하고, 0.0005~0.1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.001~0.05%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.002~0.01%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0075] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 항산화제를 적절하게 배합할 수 있다. 항산화제의 예로서는, 토코페놀, 디부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔, 에리토르브산나트륨, 몰식자산프로필, 아황산나트륨 등을 들 수 있다.

[0076] 수성 의약 조성물에 항산화제를 배합하는 경우의 항산화제의 함유량은, 항산화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.0001~1%(w/v)가 바람직하고, 0.0005~0.1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.001~0.02%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.005~0.010%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0077] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 고분자량 중합체를 적절하게 배합할 수 있다. 고분자량 중합체의 예로서는, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로오스), 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트석시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 아세트산프탈산셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 카르복시비닐폴리머, 폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있다. 본 발명에 있어서, 고분자량 중합체는, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(히프로멜로오스)가 바람직하다.

[0078] 수성 의약 조성물에 고분자량 중합체를 배합하는 경우의 고분자량 중합체의 함유량은, 고분자량 중합체의 종류

등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.01~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1~0.5%(w/v)가 더욱 바람직하다.

[0079] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, pH가 6.5 이하인 한, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 pH 조정제를 적절하게 배합할 수 있다. pH 조정제의 예로서는, 염산, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등을 들 수 있다.

[0080] 수성 의약 조성물에 pH 조정제를 배합하는 경우의 pH 조정제의 함유량은, pH 조정제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.01~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1~0.5%(w/v)가 더욱 바람직하다.

[0081] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 기제를 적절하게 배합할 수 있다. 기제의 예로서는, 물, 정제수, 생리 식염수 등을 들 수 있다.

[0082] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물은, 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 투여 경로로서는, 경구 투여, 정맥 내 투여, 경피 투여, 안국소 투여(예컨대, 점안 투여, 결막낭 내 투여, 유리체 내 투여, 결막 하 투여, 테논낭 하 투여) 등을 들 수 있다.

[0083] 본 발명의 의약 제제는, 후술하는 포장체에 수용 가능한 제형이면 특별히 제한되는 것이 아니며, 안질환용 제제, 예컨대 점안제, 안겔제, 주사제 등의 제형으로 사용할 수 있다. 본 발명의 의약 제제는, 점안제로서 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0084] 이들 제형은 당해 기술분야에서의 통상의 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0085] 본 발명의 의약 제제는, 수성 의약 조성물을 특정한 파장 범위의 광선을 차단하는 포장체에 수용함으로써 제공된다. 포장체는 의약 제제에 대해서 통상 상정되는 보존 상태에 있어서, 특정한 파장 범위의 광선을 차단할 수 있는 것이면 좋고, 그 밀폐성은 특별히 제한되지 않는다. 또한, 포장체에의 수성 의약 조성물의 수용 수단은, 포장체의 형태 등에 따라 통상적인 방법에 의해 충전하면 좋다.

[0086] 본 발명에 있어서, 「포장체」란, 본 발명의 수성 의약 조성물을 직접적 또는 간접적으로 수용하는 것을 의미한다. 포장체 중, 본 발명의 수성 의약 조성물을 직접 수용하는 것을 「1차 포장체」라고 하고, 본 발명의 수성 의약 조성물을 간접적으로 수용하는 것을 「2차 포장체」라고 한다.

[0087] 1차 포장체의 예로서는, 점안제 용기, 주사제 용기, 튜브형 용기, 보틀형 용기, 스프레이 용기 등을 들 수 있고, 2차 포장체의 예로서는, 약주머니, 알루미늄 필로우, 상자, 슈링크, 종이 라벨 등을 들 수 있다. 1차 포장체 및 2차 포장체는, 알루미늄 포일 등 알루미늄제의 포장체는 포함하지 않는다.

[0088] 본 발명에 있어서, 포장체에 의해 차단하는 광선의 파장 범위는, 210~380 ㎚이고, 바람직하게는 215~340 ㎚ 및 350~380 ㎚이고, 보다 바람직하게는 216 ㎚~310 ㎚ 및 370~380 ㎚이고, 가장 바람직하게는, 216, 247, 278, 310 또는 372 ㎚이다.

[0089] 본 발명에 있어서, 상기 파장 범위의 「광선을 차단한다」란, 당해 파장 범위의 광선의 광투과율이 50% 이하인 것, 혹은, 차광율이 50% 초과인 것 또는 당해 파장 범위의 광선의 광투과율의 평균값이 50% 이하인 것, 혹은, 차광율의 평균이 50% 초과인 것을 의미한다. 예컨대, 파장 210~380 ㎚의 광선을 차단하는 포장체」란, 파장 210~380 ㎚의 광선의 광투과율 또는 파장 210~380 ㎚의 광선의 광투과율의 평균값이 50% 이하인 포장체를 의미한다. 본 발명에 있어서, 파장 210~380 ㎚의 광선의 광투과율 또는 그 평균값은, 광에 대한 안정성을 보다 향상시키는 관점에서, 30% 이하인 것이 바람직하고, 20% 이하인 것이 보다 바람직하고, 15% 이하인 것이 더욱 바람직하고, 10% 이하인 것이 특히 바람직하고, 5% 이하인 것이 가장 바람직하다.

[0090] 또한, 본 발명에 있어서, 광투과율의 측정 방법은, 자외 가시 분광계를 이용하여 210~800 ㎚의 파장의 광투과율을 측정하여, 산출할 수 있다. 또한, 포장체의 전부가 상기 파장 범위의 광선을 차단할 필요는 없지만, 포장체의 내표면의 총 면적 중, 50% 이상의 면적이 상기 파장 범위의 광선을 차단하는 것이 바람직하고, 60% 이상의 면적이 상기 파장 범위의 광선을 차단하는 것이 보다 바람직하고, 70% 이상의 면적이 상기 파장 범위의 광선을 차단하는 것이 더욱 바람직하고, 80% 이상의 면적이 상기 파장 범위의 광선을 차단하는 것이 더욱 보다 바람직하고, 90% 이상의 면적이 상기 파장 범위의 광선을 차단하는 것이 특히 바람직하고, 95% 이상의 면적이 상기 파장 범위의 광선을 차단하는 것이 특히 보다 바람직하고, 100%의 면적이 상기 파장 범위의 광선을 차단하는 것이 가장 바람직하다. 포장체의 내표면의 총 면적 중의 일부가 상기 파장 범위의 광선을 차단하는 양태로서, 예컨대, 상기 파장 범위의 광선을 차단하지 않는 1차 포장체(점안제 용기 등)의 측면에 상기 파장 범위의 광선

을 차단하는 2차 포장체(슈링크, 종이 라벨 등)가 권취된 양태가 바람직하다.

[0091] 본 발명의 의약 제제가 2차 포장체를 포함하는 경우, 1차 포장체 또는 2차 포장체 중 어느 하나가 상기 파장 범위의 광선을 차단하면 좋다. 또한, 1차 포장체와 2차 포장체가 단독으로 상기 파장 범위의 광선을 차단할 수 없어도, 1차 포장체와 2차 포장체를 조합한 결과로서 상기 파장 범위의 광선을 차단할 수 있어도 좋고, 이 경우, 2차 포장체는 복수 있어도 좋다. 본 발명의 의약 제제는, 유통 시 및 보관 시뿐만 아니라, 사용 시에 있어서도, AFDX0250 또는 그의 염의 분해를 억제한다고 하는 관점에서, 1차 포장체가 특정한 파장 범위의 광선을 차단하는 것이 바람직하다.

[0092] 본 발명에 있어서, 포장체의 재질은, 특별히 제한되는 것은 아니지만, 예컨대, 플라스틱제, 셀룰로오스제, 펄프제, 고무제, 금속제 등을 들 수 있다.

[0093] 수성 의약 조성물을 직접 수용하는 1차 포장체로서는, 플라스틱제 용기가 바람직하고, AFDX0250 또는 그의 염을 보다 안정화하는 관점에서, 폴리에틸렌계 수지제 용기, 폴리프로필렌제 용기 및 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기가 보다 바람직하고, AFDX0250 또는 그의 염을 보다 장기적으로 안정화하는 관점에서, 폴리에틸렌계 수지제 용기 및 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기가 가장 바람직하다. 또한, 내부의 시인성의 관점에서 1차 포장체는 투명 용기인 것이 바람직하다. 투명 용기인 경우, 내부를 시인할 수 있을 정도로 투명하면 좋고, 시인할 수 있을 정도로 투명하다는 것은, 가시광선(파장 약 400 ㎚～약 800 ㎚)의 투과율 또는 그 평균값이, 예컨대, 20% 이상이고, 30% 이상이 바람직하고, 40% 이상이 보다 바람직하고, 50% 이상이 더욱 바람직하고, 60% 이상이 더욱 보다 바람직하고, 70% 이상이 특히 바람직하고, 80% 이상이 특히 보다 바람직하고, 90% 이상이 가장 바람직하다. 용기의 전부가 내부를 시인할 수 있을 정도로 투명할 필요는 없지만, 용기의 외표면의 총 면적 중, 30% 이상의 면적이 투명한 것이 바람직하고, 50% 이상의 면적이 투명한 것이 보다 바람직하고, 70% 이상의 면적이 투명한 것이 더욱 바람직하고, 80% 이상의 면적이 투명한 것이 더욱 보다 바람직하고, 90% 이상의 면적이 투명한 것이 특히 바람직하고, 95% 이상의 면적이 투명한 것이 가장 바람직하다. 또한, 1차 포장체는 투명 용기가 아니어도 좋다.

[0094] 수성 의약 조성물을 간접적으로 수용하는 2차 포장체의 재질로서는, 가공성 등의 관점에서, 플라스틱제, 셀룰로오스제, 펄프제, 종이제 등인 것이 바람직하다. 또한, 2차 포장체는 투명이 아니어도 좋지만, 내부의 시인성의 관점에서 2차 포장체도 투명하여도 좋다. 2차 포장체가 투명한 경우, 내부를 시인할 수 있을 정도로 투명하면 좋고, 시인할 수 있을 정도로 투명하다는 것은, 가시광선(파장 약 400 ㎚～약 800 ㎚)의 투과율 또는 그 평균값이, 예컨대, 20% 이상이고, 30% 이상이 바람직하고, 40% 이상이 보다 바람직하고, 50% 이상이 더욱 바람직하고, 60% 이상이 더욱 보다 바람직하고, 70% 이상이 특히 바람직하고, 80% 이상이 특히 보다 바람직하고, 90% 이상이 가장 바람직하다. 2차 포장체의 전부가 내부를 시인할 수 있을 정도로 투명할 필요는 없지만, 2차 포장체의 외표면의 총 면적 중, 1% 이상의 면적이 투명한 것이 바람직하고, 5% 이상의 면적이 투명한 것이 바람직하고, 10% 이상의 면적이 투명한 것이 보다 바람직하고, 30% 이상의 면적이 투명한 것이 더욱 바람직하고, 50% 이상의 면적이 투명한 것이 더욱 보다 바람직하고, 90% 이상의 면적이 투명한 것이 특히 바람직하고, 95% 이상의 면적이 투명한 것이 가장 바람직하다. 또한, 2차 포장체는 투명 용기가 아니어도 좋고, 내부를 시인하기 위한 투명한 슬릿(시인용 창)이 들어가 있는 것이어도 좋다.

[0095] 본 발명에 있어서, 「폴리에틸렌(PE)계 수지제 용기」(이하, 「PE 용기」라고 하는 경우도 있음)란, 용기 중 적어도 수성 의약 조성물과 접하는 부분이 폴리에틸렌계 수지인 용기를 의미한다. 폴리에틸렌으로서는, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 중밀도 폴리에틸렌(MDPE), 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 등을 들 수 있다. 또한, 「폴리프로필렌(PP)계 수지제 용기」(이하, 「PP 용기」라고 하는 경우도 있음)란, 용기 중 적어도 수성 의약 조성물과 접하는 부분이 폴리프로필렌계 수지인 용기를 의미한다. 「폴리에틸렌테레프탈레이트(PET)계 수지제 용기」(이하, 「PET 용기」라고 하는 경우도 있음)란, 용기 중 적어도 수성 의약 조성물과 접하는 부분이 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지인 용기를 의미한다.

[0096] 또한, 본 발명의 의약 제제는, 멸균 처리된 수성 의약 조성물을 포함하는 것이 바람직하다. 수성 의약 조성물의 멸균 방법으로서는, 예컨대, 전자선(EB) 멸균, 에틸렌옥사이드 가스(EOG) 멸균, 과산화수소 멸균, 감마선 멸균, 필터 여과 멸균, 고압 증기(AC) 멸균 등을 들 수 있다. 본 발명의 의약 제제에 있어서, 수성 의약 조성물의 멸균 방법으로서는, 필터 여과 멸균이 특히 바람직하다.

[0097] 본 발명에 있어서, 「전자선 멸균」 또는 「EB 멸균」이란, 전자선을 이용하여 균 등을 사멸시킬 수 있는 멸균 방법이고, 전자선을 이용하여 멸균 처리하는 방법이면 특별히 제한되지 않는다. 예컨대, 조사하는 선량이면 1～100 kGy, 조사 시간이면 수초～수분 사이에서, 적절하게 선택할 수 있다.

[0098] 본 발명에 있어서, 「에틸렌옥사이드 가스 멸균」 또는 「EOG 멸균」이란, 에틸렌옥사이드 가스를 이용하여 균 등을 사멸시킬 수 있는 멸균 방법이고, 에틸렌옥사이드 가스를 이용하여 멸균 처리하는 방법이면 특별히 제한되지 않는다. 예컨대, 멸균 온도는 30~60℃, 멸균 시간은 1~10시간, 사용되는 가스는 에틸렌옥사이드 가스만, 또는 에틸렌옥사이드 가스와 이산화탄소 등의 혼합 가스여도 좋고, 적절하게 선택할 수 있다.

[0099] 본 발명에 있어서, 「과산화수소 멸균」이란, 과산화수소를 이용하여 균 등을 사멸시킬 수 있는 멸균 방법이고, 과산화수소를 이용하여 멸균 처리하는 방법이면 특별히 제한되지 않는다.

[0100] 본 발명에 있어서, 「감마선 멸균」이란, 감마선을 이용하여 균 등을 사멸시킬 수 있는 멸균 방법이고, 감마선을 이용하여 멸균 처리하는 방법이면 특별히 제한되지 않는다.

[0101] 본 발명에 있어서, 「필터 여과 멸균」이란, 구멍 직경 0.22 ㎛ 멤브레인 필터를 이용하여 균 등을 여과에 의해 제거하는 멸균 방법이다. 멤브레인 필터는, PVDF(불화폴리비닐리덴), PES(폴리에테르술폰), PTFE(폴리테트라플루오로에틸렌), MCE(셀룰로오스 혼합 에스테르) 등의 재질의 필터를 이용하여도 좋고, 또한, 상이한 구멍 직경의 것, 예컨대, 구멍 직경 0.1~0.3 ㎛, 구멍 직경 0.2~0.25 ㎛, 구멍 직경 0.2 ㎛, 구멍 직경 0.21 ㎛, 구멍 직경 0.23 ㎛, 구멍 직경 0.24 ㎛, 구멍 직경 0.25 ㎛의 것을 이용하여도 좋다.

[0102] 본 발명에 있어서, 「고압 증기(AC) 멸균」이란, 고압 증기 멸균기(오토클레이브)를 이용하여 균 등을 사멸시킬 수 있는 멸균 방법이고, 고압 증기 멸균기(오토클레이브)를 이용하여 멸균 처리하는 방법이면 특별히 제한되지 않는다. 예컨대, 115~118℃에서 30분간, 121~124℃에서 15~20분간, 또는 126~129℃에서 10분간 등의 조건하에서 행해지며, 대상물이 무균 상태에 달할 때까지 행해지는 것이 바람직하다.

[0103] 본 발명의 의약 제제를 점안제로서 사용하는 경우, 그 점안제 용기는, 1부재로 구성되는 것이어도 좋고, 복수의 부재로 구성되는 것이어도 좋다. 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물은, 예컨대, 1부재로 구성되는 1피스형 점안제 용기, 2부재로 구성되는 2피스형 점안제 용기 또는 3부재로 구성되는 3피스형 점안제 용기 중 어느 것에 수용되어 있어도 좋다. 예컨대, 3피스형 점안제 용기는, 수성 의약 조성물을 수용하는 용기 본체와 속마개, 캡의 3부재로 형성된다. 또한 블로우 성형과 약액 충전을 동시에 행하는 일체 성형형 용기도 그 부재수에 의거하여 상기 점안제 용기에 포함된다. 용기가 복수의 부재로 형성되는 경우에는, 동일한 재질에 의한 부재로 형성되어도 좋고, 상이한 재질에 의한 부재로 형성되어도 좋다.

[0104] 본 발명의 의약 제제를 점안제로서 사용하는 경우, 멀티 도즈형 용기, 1회용의 유닛 도즈형 용기 또는 PFMD(Preservative Free Multi Dose) 용기 중 어느 하나에 수용되어 있어도 좋다.

[0105] 본 발명의 의약 제제는, 녹내장, 고안압증, 근시 등의 안질환의 치료에 사용할 수 있다.

[0106] 본 발명은 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물이, 플라스틱제 용기에 수용되어 있는 의약 제제를 제공하는 것이다. 상기 본 발명의 상세한 설명은, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물이, 플라스틱 수지제 용기에 수용되어 있는 의약 제제에도 적용된다.

[0107] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물은, 플라스틱제 용기에 수용되고, AFDX0250 또는 그의 염을 보다 안정화하는 관점에서, 바람직하게는 폴리에틸렌계 수지제 용기, 폴리프로필렌계 수지제 용기 또는 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기에 수용되고, AFDX0250 또는 그의 염을 보다 장기적으로 안정화하는 관점에서, 가장 바람직하게는 폴리에틸렌계 수지제 용기 및 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기에 수용된다. 플라스틱제 용기에 수용됨으로써, 그 외의 용기에 비해서, 특히, 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염이 안정화된다.

[0108] 본 발명은 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 필터 여과 멸균된 수성 의약 조성물을 포함하는 의약 제제를 제공하는 것이다. 상기 본 발명의 상세한 설명은, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 필터 여과 멸균된 수성 의약 조성물을 포함하는 의약 제제에도 적용된다.

[0109] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물은, 필터 여과 멸균된 수성 의약 조성물이다. 필터 여과 멸균됨으로써, 그 외의 멸균 방법에 비해서, 특히, 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염이 안정화된다.

[0110] 본 발명은 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법을 제공하는 것이다. 상기 본 발명의 상세한 설명은, 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법에도 적용된다.

[0111] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법은, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 함유하는 수성 의약 조성물을 파장 210~380 ㎚의 광선을 차단하는 포장체에 수용하는 것을 특징으로 하는 방법을 포함한다. 이러한 방법에서는, 광조사에 대한 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염의 분해가 억제되어, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염은, 광에 대하여 안정적이 된다.

[0112] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법은, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을 플라스틱제 용기에 수용하는 것, AFDX0250 또는 그의 염을 보다 안정화하는 관점에서, 바람직하게는 폴리에틸렌계 수지 용기, 폴리프로필렌계 수지제 용기 또는 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지 용기에 수용하는 것, AFDX0250 또는 그의 염을 보다 장기적으로 안정화하는 관점에서, 가장 바람직하게는 폴리에틸렌계 수지제 용기 및 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기에 수용하는 것을 특징으로 하는 방법을 포함한다. 이러한 방법에서는, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온의 가수 분해가 억제되어, 그 가수 분해체인 5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온의 생성을 억제할 수 있다. 또한, 이러한 방법에서는, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염은, 열에 대하여 안정적이 된다.

[0113] 본 발명에 있어서, 수성 의약 조성물에 있어서의 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 안정화하는 방법은, (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을, 필터 여과 멸균하는 공정을 포함한다. 이러한 방법에서는, 수성 의약 조성물 중의 가수 분해체 및 (R)-11-[2-[2-[(디에틸아미노)메틸]-1-피페리디닐]아세틸]-5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온 유래의 유연 물질의 생성을 효과적으로 억제할 수 있다.

[0114] **실시예**

[0115] 이하에 실시예를 나타내지만, 이들은 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.

[0116] 제제예

[0117] 이하에 본 발명의 대표적인 제제예를 나타낸다. 또한, 하기 제제예에 있어서의 각 성분의 배합량(%(w/v))은 조성물 100 mL 중의 함량(g)이다.

[0118] [제제예 1]

[0119] 점안제(100 mL 중)

[0120] AFDX0250 0.1 g

[0121] 시트르산나트륨수화물 0.5 g

[0122] 트로메타몰 0.5 g

[0123] 글리세린 2.0 g

[0124] 희염산 적량

[0125] 수산화나트륨 적량

[0126] 정제수 적량

[0127] 멸균법; 필터 여과 멸균

[0128] 용기; 폴리에틸렌계 수지제 용기(파장 210~380 ㎚의 광선의 광투과율이 10% 이하)

[0129] [제제예 2]

[0130] 점안제(100 mL 중)

[0131] AFDX0250 0.3 g

[0132] 시트르산나트륨수화물 0.25 g

[0133] 시트르산수화물 0.02 g

[0134] ε-아미노카프론산 0.5 g

[0135] 염화나트륨 0.5 g

[0136] 희염산 적량

[0137] 수산화나트륨 적량

[0138] 정제수 적량

[0139] 멸균법; 필터 여과 멸균

[0140] 용기; 폴리에틸렌테레프탈레이트계 수지제 용기(파장 210~380 ㎚의 광선의 광투과율이 10% 이하)

[0141] [제제예 3]

[0142] 점안제(100 mL 중)

[0143] AFDX0250 0.5 g

[0144] 시트르산나트륨수화물 0.25 g

[0145] 시트르산수화물 0.02 g

[0146] L-말산 0.5 g

[0147] 염화나트륨 0.5 g

[0148] 희염산 적량

[0149] 수산화나트륨 적량

[0150] 정제수 적량

[0151] 멸균법; 필터 여과 멸균

[0152] 용기; 폴리에틸렌계 수지제 용기(파장 210~380 ㎚의 광선의 광투과율이 10% 이하)

[0153] 또한, 상기 제제예 1~3에 있어서의 AFDX0250, 완충제, 첨가제의 종류나 배합량을 적절하게 조정하여 소망의 조성물을 얻을 수 있다.

[0154] 실시예 1: 열안정성 시험 (1)

[0155] AFDX0250의 의약 제제 중에서의 열에 대한 안정성을, 일정 조건 하에서 보존한 후의 부생성물인 AFDX0250의 가수 분해체의 생성량을 확인함으로써 평가하였다.

[0156] (1) 피험 제제

[0157] 표 1에 나타내는 처방의 수성 의약 조성물(제제 1)을 통상적인 방법에 의해 조제한 후, 조성물을, PE 용기, PP 용기, PET 용기 및 유리제 용기에 충전하여 피험 제제를 조제하였다.

표 1

[0158]

	제제 1
AFDX0250	0.50%
염화나트륨	0.68%
수산화나트륨	적량
희염산	적량
주사용수	적량
pH	6

[0159] (2) 시험 방법

[0160] 조제한 피험 제제를 25℃에서 1개월간 보존하였다. 1개월 보존 후의 각 피험 제제 중의 AFDX0250의 가수 분해에 의해 생기는 5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온(이하, 「가수 분해체」라고 하는 경우도 있음)의 함유량을, 고속 액체 크로마토그래피를 이용하여 정량하고, 그 생성률(%)을 산출하였다. 또한, 생성률(%)은, 피험 제제 중에 포함되는 AFDX0250의 질량을 100%로 한 경우의 비율(%)이다.

[0161] (3) 결과

[0162] 각 피험 제제 중의 AFDX0250의 가수 분해체의 생성률(%)을, 표 2에 나타낸다.

표 2

[0163]

용기의 재질	제제 1
	가수 분해체의 생성률(%)
PE	0.58
PP	0.60
PET	0.60
유리	0.98

[0164] 본 시험 결과에 나타나는 바와 같이, AFDX0250 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물은, 유리제 용기에 비해서, 플라스틱제 용기에 수용함으로써, 가수 분해체의 생성률이 낮게 억제되었다. 이 결과, 플라스틱제 용기에 수용함으로써 AFDX0250은 수성 의약 조성물 중에서 우수한 안정성을 갖는 것이 확인되었다.

[0165] 실시예 2: 열안정성 시험 (2)

[0166] AFDX0250의 의약 제제 중에서의 열에 대한 안정성을, 일정 조건 하에서 보존한 후의 피험 제제 중의 석출물을 육안으로 보아 확인함으로써 평가하였다.

[0167] (1) 피험 제제

[0168] 실시예 1에서 조제한 제제 1을, PE 용기, PET 용기, PP 용기 및 유리제 용기에 충전하여 피험 제제를 조제하였다.

[0169] (2) 시험 방법

[0170] 조제한 피험 제제를 40℃에서 2주간 보존하였다. 보존 후의 피험 제제의 석출물의 발생의 유무를 육안으로 보아 확인하였다.

[0171] (3) 결과

[0172] 시험 결과를, 표 3에 나타낸다. 표 중의 「-」는, 석출물의 발생없음을 나타낸다.

표 3

[0173]

	보존 기간	용기의 재질			
		ＰＥ	ＰＥＴ	ＰＰ	유리
제제１	２주간	－	－	－	석출물

[0174] 본 시험 결과에 나타나는 바와 같이, AFDX0250 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을 유리제 용기에 수용한 경우에는 2주간 후에 석출물의 발생이 인정되었지만, 플라스틱제 용기에 수용한 경우에는 석출물의 발생은 인정되지 않았다. 이 결과, 플라스틱제 용기에 수용함으로써 AFDX0250은 수성 의약 조성물 중에서 우수한 보존 안정성을 갖는 것이 확인되었다.

[0175] 실시예 3: 흡수 파장 측정 시험

[0176] AFDX0250의 흡수 파장을 측정하였다.

[0177] (1) 피험 제제

[0178] AFDX0250(10 mg)을 아세토니트릴에 용해하고, 정확하게 100 mL로 함으로써 0.01% AFDX0250 용액을 조제하였다. 이 용액을 4배 희석하여, 0.0025% AFDX0250 용액을 조제하여, 피험 제제로 하였다.

[0179] (2) 시험 방법

[0180] 자외 가시 분광계를 이용하여 조제한 피험 제제의 흡수 스펙트럼을 측정하였다.

[0181] (3) 결과

[0182] 시험 결과를, 도 1에 나타낸다.

[0183] 본 시험 결과에 나타나는 바와 같이, 약 330 nm보다 장파장에서는 AFDX0250의 흡수가 인정되지 않았다.

[0184] 실시예 4: 광안정성 시험 (1)

[0185] AFDX0250 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물의 광조사에 대한 안정성을 검토하였다.

[0186] (1) 피험 제제

[0187] 상기 표 1에 나타내는 처방의 제제 1 및 표 4에 나타내는 처방의 제제 2를 통상적인 방법에 의해 조제하여, 피험 제제로 하였다.

표 4

[0188]

	제제２
ＡＦＤＸ０２５０	0.50%
시트르산나트륨수화물	0.15%
트로메타몰	0.10%
염화나트륨	0.68%
수산화나트륨	적량
희염산	적량
주사용수	적량
ｐＨ	6

[0189] (2) 시험 방법

[0190] 조제한 피험 제제를, 다파장 조사 분광계를 이용하여 특정 파장을 24시간 조사하고, 조사 후의 각 조사 파장에 있어서의 피험 제제 중의 AFDX0250의 함유량을, 고속 액체 크로마토그래피를 이용하여 정량하여, 그 잔존율(%)을 산출하였다. 또한, 잔존율(%)은, 피험 제제 중에 포함되는 AFDX0250의 질량을 100%로 한 경우의 비율(%)이다.

[0191] (3) 결과

[0192] 시험 결과를, 도 2에 나타낸다.

[0193] 본 시험 결과에 나타나는 바와 같이, 파장 216~310 ㎚ 및 372 ㎚에서 AFDX0250은 분해되었다. 특히, AFDX0250의 흡수 파장이 아닌 370 ㎚에서도 AFDX0250의 분해가 인정되었다. 이 결과, AFDX는 광에 대하여 불안정하지만, 이들 특정한 파장에 한정되는 것을 알았고, 이들 파장을 포함하는 파장 범위의 광선을 차단함으로써, 수성 의약 조성물 중에서의 AFDX0250의 광안정성을 확보할 수 있는 것이 시사되었다.

[0194] 실시예 5: 광안정성 시험 (2)

[0195] AFDX0250 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을 포장체에 수용한 의약 제제의 광조사에 대한 안정성을 검토하였다.

[0196] (1) 피험 제제

[0197] 실시예 4에서 조제한 제제 2를, 유리제 용기, 점안제 용기 (A), 슈링크 포장된 점안제 용기 (A), 종이 라벨 포장된 점안제 용기 (A), 상자 포장된 점안제 용기 (A), 약주머니 (A), 약주머니 (B), 약주머니 (C), 약주머니 (D)에 포장된 점안제 용기 (A), 알루미늄 필로우 포장된 점안제 용기 (A), 점안제 용기 (B), 점안제 용기 (C) 및 점안제 용기 (D)에 충전하여 피험 제제를 조제하였다.

[0198] (2) 시험 방법

[0199] 조제한 피험 제제를, 120만 lux·hr 이상 폭광(曝光)하였을 때의, AFDX0250의 함유량을, 고속 액체 크로마토그래피를 이용하여 정량하고, 그 잔존율(%)을 산출하였다. 또한, 잔존율(%)은, 피험 제제 중에 포함되는 AFDX0250의 질량을 100%로 한 경우의 비율(%)이다.

[0200] 또한, 각종 용기 및 용기에 포장한 2차 포장체의 각 파장에 있어서의 광선의 광투과율을 측정하였다.

[0201] (3) 결과

[0202] 각 포장체에 있어서의 AFDX0250의 잔존율(%)을, 표 5에 나타낸다. 또한, 각종 용기 및 용기에 포장한 2차 포장체의 각 파장에 있어서의 광선의 광투과율을 측정한 결과를 도 3에 나타내고, 각종 용기 및 용기에 포장한 2차 포장체의 광투과율이 10% 이하, 20% 이하, 30% 이하 및 50% 이하를 나타내는 파장을, 표 6에 나타낸다. 또한, 파장 370 ㎚에서의 각종 용기의 광투과율을, 표 7에 나타낸다.

표 5

[0203]

포장체	제제 2 ＡＦＤＸ０２５０의 잔존율 (%)
유리 용기	93.5
점안제 용기 (A)	97.5
점안제 용기 (A)+슈링크	99.7
점안제 용기 (A)+종이 라벨	100.5
점안제 용기 (A)+상자	101.1
점안제 용기 (A)+약주머니 (A)	97.4
점안제 용기 (A)+약주머니 (B)	99.1
점안제 용기 (A)+약주머니 (C)	100.0
점안제 용기 (A)+약주머니 (D)	99.6
점안제 용기 (A)+알루미늄 필로우	100.7
점안제 용기 (B)	99.8
점안제 용기 (C)	100.6
점안제 용기 (D)	100.2

표 6

[0204]

포장체	광투과율 10% 이하의 파장(nm)	광투과율 20% 이하의 파장(nm)	광투과율 30% 이하의 파장(nm)	광투과율 50% 이하의 파장(nm)
점안제 용기 (A)	<245	<255	<265	<300
점안제 용기 (B)	<365	<380	<395	<470
점안제 용기 (C)	<475	<490	<505	<745
점안제 용기 (D)	<740	<800	<800	<800
약주머니 (A)	<205	<205	<210	<210
약주머니 (B)	<365	<380	<395	<410
약주머니 (C)	<740	<800	<800	<800
약주머니 (D)	<520	<540	<565	<580
알루미늄 필로우	<800	<800	<800	<800
상자	<800	<800	<800	<800
슈링크	<405	<405	<450	<795
종이 라벨	<380	<480	<705	<800

표 7

[0205]

포장체	파장 370nm에서의 광투과율 (%)
점안제 용기 (A)	52.1
점안제 용기 (B)	11.2
점안제 용기 (C)	0.8
점안제 용기 (D)	2.9
약주머니 (A)	80.0
약주머니 (B)	11.9
약주머니 (C)	0.4
약주머니 (D)	5.0
알루미늄 필로우	2.9
상자	0
슈링크	0
종이 라벨	5.7

[0206] 본 시험 결과에 의해, 파장 216~310 ㎚ 및 372 ㎚의 파장에 있어서의 광선의 광투과율을 50% 이하로 억제하는 포장체에, AFDX0250 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을 수용함으로써 AFDX0250의 광분해를 억제할 수 있는 것이 확인되었다. 이 결과, 이들 특정한 파장을 포함하는 파장 범위의 광선의 광투과율을 50% 이하로 억제하는 포장체를 이용함으로써, 수성 의약 조성물 중에서의 AFDX0250의 광안정성을 확보할 수 있는 것으로 나타났다.

[0207] 실시예 6: 안정성 평가 시험

[0208] AFDX0250 또는 그의 염을 포함하는 수성 의약 조성물을 멸균 처리하여, 제제 중의 AFDX0250의 안정성을 검토하였다.

[0209] (1) 피험 제제

[0210] 시트르산나트륨수화물 2.5 g을 정제수에 용해하여, 정확하게 100 mL로 함으로써 2.5% 시트르산나트륨수화물 용액을 조제하였다. 시트르산수화물 0.2 g을 정제수에 용해하여, 정확하게 100 mL로 함으로써 0.2% 시트르산수화물 용액을 조제하였다. 염화나트륨 5 g을 정제수에 용해하여, 정확하게 50 mL로 함으로써 10% 염화나트륨 용액을 조제하였다. AFDX0250을 0.25 g 재서 취하고, 2.5% 시트르산나트륨수화물 용액, 0.2% 시트르산수화물 용액, 10% 염화나트륨 용액을 각각 10 mL씩 측정하여 넣고, 정제수를 사용하여 정확하게 50 mL로 함으로써, 피험 제제

를 조제하였다.

[0211] (2) 시험 방법

[0212] 조제한 피험 제제에 감마선 멸균 처리, 필터 여과 멸균 처리 또는 고압 증기(AC) 멸균 처리를 실시하여, 무균인 제제로 하였다. 무균 처리 후의 AFDX0250의 함유량을, 고속 액체 크로마토그래피를 이용하여 정량하고, 그 잔존율(%)을 산출하였다. 또한, 잔존율(%)은, 피험 제제 중에 포함되는 AFDX0250의 질량을 100%로 한 경우의 비율이다. 또한, 감마선 멸균 처리가 실시된 피험 제제를 제외하고, AFDX0250 유래의 가수 분해체(5,11-디히드로-6H-피리도[2,3-b][1,4]벤조디아제핀-6-온)의 양을, 고속 액체 크로마토그래피를 이용하여 정량하였다.

[0213] (3) 결과

[0214] 각 멸균 처리가 실시된 피험 제제 중의 AFDX0250의 잔존율(%) 및 가수 분해체의 함유량(%)을, 표 8에 나타낸다.

표 8

[0215]

	감마선 멸균	필터 여과 멸균	AC 멸균
잔존율(%)	55.7	100.3	93.8
가수 분해체(%)	-	0.06	0.37

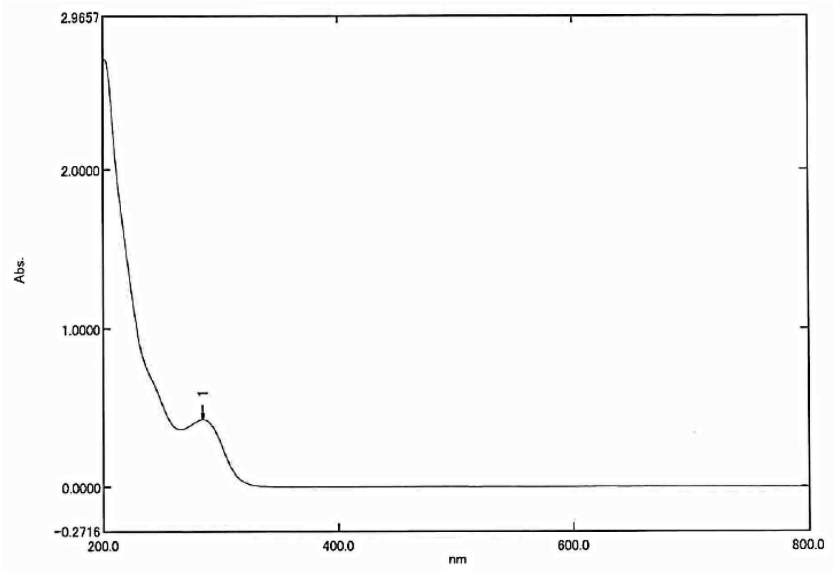
[0216] 본 시험 결과에 의해, 필터 여과 멸균 처리가 실시된 제제에서는, AFDX0250의 잔존율 저하 및 가수 분해체의 생성을 효과적으로 억제하는 것이 확인되었다. 이 결과, 본 발명의 의약 제제는, 필터 여과 멸균 처리를 실시함으로써, 더욱 높은 보존 안정성을 유지할 수 있는 것으로 나타났다.

산업상 이용가능성

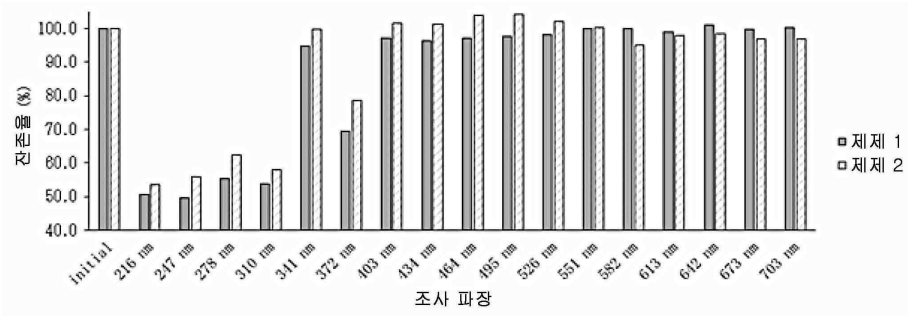
[0217] 본 발명에 따르면, AFDX0250 또는 그의 염의 수성 의약 조성물 중에서의 열안정성 및 광안정성 등의 안정성을 개선할 수 있기 때문에, 안정성이 우수한 의약 제제를 제공할 수 있다.

도면

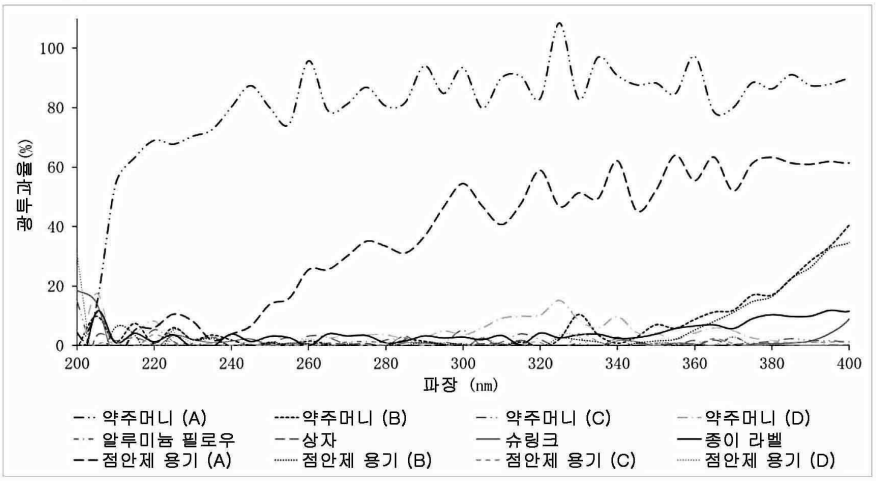
도면1



도면2


100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
잔존율 (%)
Initial
216 nm
247 nm
278 nm
310 nm
341 nm
372 nm
403 nm
434 nm
464 nm
495 nm
526 nm
551 nm
582 nm
613 nm
642 nm
673 nm
703 nm
조사 파장
제제 1
제제 2

도면3


100
80
60
40
20
0
광투과율 (%)
200
220
240
260
280
300
320
340
360
380
400
파장 (nm)
약주머니 (A)
약주머니 (B)
약주머니 (C)
약주머니 (D)
알루미늄 필로우
상자
슈링크
종이 라벨
점안제 용기 (A)
점안제 용기 (B)
점안제 용기 (C)
점안제 용기 (D)