



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0110773
(43) 공개일자 2015년10월02일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 47/18</i> (2006.01) <i>A61K 31/427</i> (2006.01)
 <i>A61K 47/34</i> (2006.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
 <i>A61K 9/08</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 47/186</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/427</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7023168</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년01월30일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년08월26일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2014/052041</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/119643
 국제공개일자 2014년08월07일</p> <p>(30) 우선권주장
 JP-P-2013-017876 2013년01월31일 일본(JP)
 JP-P-2013-267724 2013년12월25일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
 센주 세이야꾸 가부시킴가이샤
 일본 오사카후 오사카시 주오구 히라노마치 2초메 5방 8고</p> <p>(72) 발명자
 시카무라, 유코
 일본 6512241 효고켄 고베시 니시쿠 무로타니 1초메 5방 4고 센주 세이야꾸 가부시킴가이샤 내
 히가시무라, 유카
 일본 6512241 효고켄 고베시 니시쿠 무로타니 1초메 5방 4고 센주 세이야꾸 가부시킴가이샤 내</p> <p>(74) 대리인
 장수길, 이석재</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **징명한 수성 액제**

(57) 요약

본 발명은 (3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하고, 또한 식: $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ (식 중, R은 탄소수 8~18의 알킬기임)으로 표현되는 벤잘코늄염화물을 배합하는 것을 특징으로 하는, 안정되고 또한 징명한 수성 액제를 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/34 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

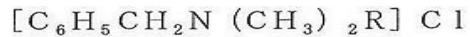
A61K 9/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염 및 식:



(식 중, R은 탄소수 8~18의 알킬기임)으로 표현되는 벤잘코늄염화물을 함유하는 수성 액제이며, 파장 600nm의 투과율이 98% 이상인 것을 특징으로 하는, 수성 액제.

청구항 2

제1항에 있어서, (3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염의 수성 액제 전체량에 대한 하한 농도가 0.0002w/v%이고, 상한 농도가 0.05w/v%의 범위로부터 선택되는, 수성 액제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R이 탄소수 8의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.05w/v% 미만, 또는 0.1w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 수성 액제.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R이 탄소수 10의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.05w/v% 미만, 또는 0.1w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 수성 액제.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R이 탄소수 12의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.003w/v% 미만, 또는 0.01w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 수성 액제.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, R이 탄소수 14의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.001w/v% 미만, 또는 0.002w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 수성 액제.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R이 탄소수 16의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.001w/v% 이외의 범위로부터 선택되는, 수성 액제.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 벤잘코늄염화물의 R이 탄소수 18의 알킬기인, 수성 액제.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 벤잘코늄염화물로서, R이 탄소수 12의 알킬기인 벤잘코늄염화물과 R이 탄소수 14의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 모두 포함하고, 또한 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 합계 농도가 0.001w/v% 미만, 또는 0.002w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 수성 액제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 계면 활성제를 더 함유하는, 수성 액제.

청구항 11

제10항에 있어서, 계면 활성제가 티록사폴(tyloxapol)인, 수성 액제.

청구항 12

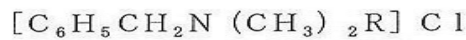
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 안과용인, 수성 액제.

청구항 13

제12항에 있어서, 점안제인, 수성 액제.

청구항 14

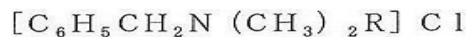
(3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염, 식:



(식 중, R은 탄소수 8~18의 알킬기임)으로 표현되는 벤잘코늄염화물 및 티록사폴을 함유하고, 파장 600nm의 투과율이 98% 이상인 것을 특징으로 하는, 점안제.

청구항 15

(3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염을 함유하는 수성 액제에 있어서, 식:



(식 중, R은 탄소수 8~18의 알킬기임)으로 표현되는 벤잘코늄염화물을 배합하는 것을 특징으로 하는, 수성 액제의 정명화(澄明化) 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, R이 탄소수 8의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.05w/v% 미만, 또는 0.1w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, R이 탄소수 10의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.05w/v% 미만, 또는 0.1w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, R이 탄소수 12의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.003w/v% 미만, 또는 0.01w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, R이 탄소수 14의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.001w/v% 미만, 또는 0.002w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 20

제15항에 있어서, R이 탄소수 16의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.001w/v% 이외의 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 21

제15항에 있어서, R이 탄소수 18의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 배합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 22

제15항에 있어서, R이 탄소수 12의 알킬기인 벤잘코늄염화물과 R이 탄소수 14의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 모두 포함하는 혼합물을 수성 액체 전체량에 대해 0.001w/v% 미만, 또는 0.002w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 (3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염을 함유하는 수성 액체의 정명화(澄明化) 방법 및 (3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염을 함유하는 정명하고 또한 보존 안정성이 우수한 수성 액체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

(3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염(이하, 「화합물 A」라고 약기하는 경우도 있음)은 퍼옥시좀 증식제 응답성 수용체(Peroxisome Proliferator-Activated Receptor: 이하, PPAR이라고 약기함) δ 아고니스트 작용을 갖는 약제인 것이 보고되어 있다(특허문헌 1). 또한, 특허문헌 2에는 화합물 A가, PPAR δ 아고니스트이고, 마이봄선 상피 세포 또는 각막 상피 세포의 증식 촉진제로서 유용하다는 것이 기재되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0003]

(특허문헌 0001) 국제 공개 제03/033493호

(특허문헌 0002) 국제 공개 제2008/143254호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004]

점안액 등의 수성 액체의 보존제로서는, 벤잘코늄염화물(이하, BAK라고 약기함)이 가장 범용되어 있다. 양이온성의 BAK는 카르복시기 등의 음이온성기를 갖는 화합물과 염 형성 등의 상호 작용을 일으키는 것이 알려져 있고, 그것에 의해 수성 액체에 백탁이 발생할 우려가 있다.

과제의 해결 수단

[0005]

본 발명자들은 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토한 결과, 화합물 A를 유효 성분으로 함유하는 수성 액체에, 특정한 쇠 길이의 알킬기를 갖는 BAK를 단독으로, 또는 다른 쇠 길이의 알킬기를 갖는 복수의 BAK의 혼합물로 하여 특정 농도로 배합함으로써, 해당 수성 액체에 백탁이 발생하지 않고, 무색 정명하고 또한 보존 안정성이 우수한 수성 액체를 제공할 수 있는 것을 발견하여, 본 발명을 완성하는 데 이르렀다.

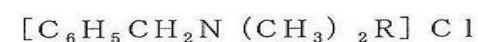
[0006]

즉, 본 발명은,

[0007]

[1] (3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염 및 식:

[0008]



[0009]

(식 중, R은 탄소수 8~18의 알킬기임)으로 표현되는 벤잘코늄염화물을 함유하는 수성 액체이며, 파장 600nm의 투과율이 98% 이상인 것을 특징으로 하는 수성 액체,

[0010]

[2] (3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아

세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염의 수성 액제 전체량에 대한 하한 농도가 0.0002w/v%이고, 상한 농도가 0.05w/v%의 범위로부터 선택되는, 상기 [1]에 기재된 수성 액제,

[0011] [3] R이 탄소수 8의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.05w/v% 미만, 또는 0.1w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 수성 액제,

[0012] [4] R이 탄소수 10의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.05w/v% 미만, 또는 0.1w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 수성 액제,

[0013] [5] R이 탄소수 12의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.003w/v% 미만, 또는 0.01w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 수성 액제,

[0014] [6] R이 탄소수 14의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.001w/v% 미만, 또는 0.002w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 수성 액제,

[0015] [7] R이 탄소수 16의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 함유하고, 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 농도가 0.001w/v% 이외의 범위로부터 선택되는, 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 수성 액제,

[0016] [8] 벤잘코늄염화물의 R이 탄소수 18의 알킬기인, 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 수성 액제,

[0017] [9] 벤잘코늄염화물로서, R이 탄소수 12의 알킬기인 벤잘코늄염화물과 R이 탄소수 14의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 모두 포함하고, 또한 해당 벤잘코늄염화물의 수성 액제 전체량에 대한 합계 농도가 0.001w/v% 미만, 또는 0.002w/v%보다 높은 범위로부터 선택되는, 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 수성 액제,

[0018] [10] 계면 활성제를 더 함유하는, 상기 [1]~[9] 중 어느 하나에 기재된 수성 액제,

[0019] [11] 계면 활성제가 티록사폴(tyloxapol)인, 상기 [10]에 기재된 수성 액제,

[0020] [12] 안과용인, 상기 [1]~[11] 중 어느 하나에 기재된 수성 액제,

[0021] [13] 점안제인, 상기 [12]에 기재된 수성 액제,

[0022] [14] (3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염, 식:

[0023]
$$[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$$

[0024] (식 중, R은 탄소수 8~18의 알킬기임)으로 표현되는 벤잘코늄염화물 및 티록사폴을 함유하고, 파장 600nm의 투과율이 98% 이상인 것을 특징으로 하는 점안제,

[0025] [15] (3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시아세트산 또는 그 제제학적으로 허용되는 염을 함유하는 수성 액제에 있어서, 식:

[0026]
$$[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$$

[0027] (식 중, R은 탄소수 8~18의 알킬기임)으로 표현되는 벤잘코늄염화물을 배합하는 것을 특징으로 하는, 수성 액제의 정제화 방법,

[0028] [16] R이 탄소수 8의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.05w/v% 미만, 또는 0.1w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 상기 [15]에 기재된 방법,

[0029] [17] R이 탄소수 10의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.05w/v% 미만, 또는 0.1w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 상기 [15]에 기재된 방법,

[0030] [18] R이 탄소수 12의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.003w/v% 미만, 또는 0.01w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 상기 [15]에 기재된 방법,

[0031] [19] R이 탄소수 14의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.001w/v% 미만, 또는 0.002w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 상기 [15]에 기재된 방법,

[0032] [20] R이 탄소수 16의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 수성 액제 전체량에 대해 0.001w/v% 이외의 농도가 되도록

배합하는 것을 특징으로 하는, 상기 [15]에 기재된 방법,

[0033] [21] R이 탄소수 18의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 배합하는 것을 특징으로 하는, 상기 [15]에 기재된 방법 및

[0034] [22] R이 탄소수 12의 알킬기인 벤잘코늄염화물과 R이 탄소수 14의 알킬기인 벤잘코늄염화물을 모두 포함하는 혼합물을 수성 액체 전체량에 대해 0.001w/v% 미만, 또는 0.002w/v%보다 높은 농도가 되도록 배합하는 것을 특징으로 하는, 상기 [15]에 기재된 방법,

[0035] 에 관한 것이다.

발명의 효과

[0036] 본 발명에 따르면, 마이봄선 기능 부전, 각막 상피 장애, 안구건조증 등의 질환의 치료제로서 유용한 화합물 A를 함유하는, 무색 정명의 수성 액체 및 그 제조 방법을 제공할 수 있다.

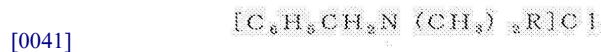
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 본 발명에 대해 더욱 상세하게 설명한다.

[0038] 본 명세서 중, 특별히 언급하지 않는 한, w/v%는 제16 개정 일본 약국방에 있어서의 질량 대 용량 백분율을 의미한다. 또한, 콘택트 렌즈란, 특별히 기재하지 않는 한, 하드, 산소 투과성 하드, 소프트 등의 모든 타입의 콘택트 렌즈를 포함한다.

[0039] 본 명세서 중, 수용액이 「정명」이란, 특히 언급하지 않는 한, 파장 600nm의 광선 투과율이 98.0% 이상인 상태를 의미하고, 그 중에서도 무색인 것을 「무색 정명」으로 한다. 또한, 수용액의 투과율이 98.0% 미만인 상태를 흐려져 있는 상태, 즉, 백탁 상태로 한다.

[0040] 본 발명에 있어서, BAK란, 식:



[0042] (식 중, R은 탄소수 8~18의 알킬기임)으로 표현되는 화학 구조를 갖는 화합물을 의미하고, 해당 화합물로서는, R이 동일한 채 길이의 알킬기만으로 구성되는 단일 화합물뿐만 아니라, R이 다른 채 길이의 알킬기를 갖는 복수의 화합물의 혼합물도 포함된다.

[0043] 일본, 미국, 유럽의 약국방에는 다음과 같이 정의되어 있다.

[0044] 제16 개정 일본 약국방에는, BAK는 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ 으로 표현되고, R은 $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ 이고, 주로 $C_{12}H_{25}$ 및 $C_{14}H_{29}$ 를 포함한다고 정의되어 있다.

[0045] 미국 약국방에는, BAK는 $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ 의 염화알킬벤질디메틸암모늄의 혼합물이고, R은 C_8H_{17} 보다 장쇄의 모두 또는 몇 개의 알킬기의 혼합을 나타내고, 대부분은 $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$ 및 $C_{16}H_{33}$ 으로 구성된다고 정의되어 있다.

[0046] 유럽 약국방에는, 염화알킬벤질디메틸암모늄의 혼합물이고, 알킬기는 C8부터 C18의 채 길이를 갖는다고 정의되어 있다.

[0047] R이 채 길이가 다른 알킬기를 갖는 복수의 BAK의 혼합물은, 예를 들어 사니솔 C(카오 가부시키키가이샤제), 오스반 S(니혼 세이야쿠가부시키키가이샤제), 염화 벤잘코늄 용액 50% Ph. Eur., USP/NF(FeF Chemicals A/S제) 등으로서 입수할 수 있다.

[0048] R이 $C_8H_{17} \sim C_{18}H_{37}$ 의 어느 하나의 알킬기(구체적으로는, 예를 들어 $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$, $C_{16}H_{33}$, $C_{18}H_{37}$ 등)인 화합물은, 각각 단일 화합물로서 시판되고 있다. 예를 들어, 염화 벤질디메틸테실암모늄($R=C_{10}H_{21}$)(SIGMA-ALDRICH), 염화 벤질디메틸도데실암모늄($R=C_{12}H_{25}$)(Fluka), 염화 벤질디메틸테트라데실암모늄($R=C_{14}H_{29}$)(Fluka), 염화 벤질디메틸헥사데실암모늄, 수화물($R=C_{16}H_{33}$)(Acros Organics), 염화 벤질디메틸스테아릴암모늄, 수화물($R=C_{18}H_{37}$)(도쿄가세이 고교 가부시키키가이샤제) 등으로서 입수할 수 있다.

[0049] 본 발명에 있어서의 수성 액체는 화합물 A의 PPAR δ 아고니스트 작용에 의해 마이봄선 기능 부전, 각막 상피 장애, 안구건조증 등의 질환의 치료에 사용할 수 있다.

- [0050] 본 발명에 있어서 사용되는 화합물 A는 제제학적으로 허용되는 모든 염을 포함한다. 제제학적으로 허용되는 염 으로서는, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 등의 무기 염기와 염, 암모늄염 및 메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아민, 모르폴린, 피페라진, 피롤리딘, 피콜린, 에탄올아민, 리신, 아르기닌 등의 유기 염 기와의 염을 들 수 있지만, 이들로 한정되지 않는다. 화합물 A는, 예를 들어 국제 공개 제03/033493호에 기재 된 방법, 혹은 그들에 준하는 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0051] 본 발명의 수성 액체에 있어서, 화합물 A의 배합 비율은 본 발명의 효과가 얻어진다면 특별히 제한은 없다. 수 성 액체 전체량에 대해, 예를 들어 하한은, 통상 약 0.0001w/v%, 바람직하게는 약 0.0001w/v%, 특히 바람직 하게는 약 0.0002w/v%, 가장 바람직하게는 약 0.0005w/v%이고, 상한은, 통상 약 1w/v%, 바람직하게는 약 0.1w/v%, 특히 바람직하게는 약 0.05w/v%, 가장 바람직하게는 약 0.005w/v%이다.
- [0052] 본 발명의 지명한 수성 액체는, 특정 농도의 BAK의 수용액에 화합물 A를 가하여 용해시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0053] 본 발명의 수성 액체에 사용하는 BAK의 배합 비율은 투여 형태나 화합물 A의 배합량에 따라 적절히 설정해도 되 지만, 수성 액체 전체량에 대한 상한은 약 5w/v%이고, 하한은 약 0.0001w/v%이다. 안과용 수성 액체로서 사 용하는 경우, 수성 액체 전체량에 대한 상한은 약 0.02w/v%이고, 하한은 약 0.0001w/v%이다. 이 상한 농도보 다 고농도로 BAK를 사용하면 눈 자극성이 강해져, 각막 장애를 야기할 가능성이 있으므로 바람직하지 않다. 또 한, 이 하한 농도 미만에서는, BAK는 보존제로서 충분히 기능하지 않는다.
- [0054] 본 발명의 지명한 수성 액체를 제조하기 위해 필요한 BAK의 배합량은, BAK의 알킬기 R의 탄소수에 따라 하기와 같이 규정된다.
- [0055] R이 탄소수 8의 알킬기(C_8H_{17})인 BAK(이하, BAK- C_8 이라고 약기함)를 함유하는 수성 액체에 있어서는, 수성 액체 전체량에 대한 BAK- C_8 의 농도가 0.05w/v% 미만의 범위(바람직하게는 0.03w/v% 이하의 범위, 보다 바람직하게 는 0.01w/v% 이하의 범위)이거나, 또는 0.1w/v%보다 높은 범위(바람직하게는 0.2w/v% 이상의 범위, 보다 바 람직하게는 0.5w/v% 이상의 범위)로부터 선택된다. 안과용 수성 액체로서 사용하는 경우에는, 수성 액체 전체 량에 대한 BAK- C_8 의 농도는 0.02w/v% 이하의 범위(바람직하게는 0.0005w/v% 이상, 0.01w/v% 이하의 범위)로 부터 선택된다.
- [0056] R이 탄소수 10의 알킬기($C_{10}H_{21}$)인 BAK(이하, BAK- C_{10} 이라고 약기함)를 함유하는 수성 액체에 있어서는, 수성 액 체 전체량에 대한 BAK- C_{10} 의 농도가 0.05w/v% 미만의 범위(바람직하게는 0.03w/v% 이하의 범위, 보다 바람직하 게는 0.01w/v% 이하의 범위)이거나, 또는 0.1w/v%보다 높은 범위(바람직하게는 0.2w/v% 이상의 범위, 보다 바람직하게는 0.5w/v% 이상의 범위)로부터 선택된다. 안과용 수성 액체로서 사용하는 경우에는, 수성 액체 전 체량에 대한 BAK- C_{10} 의 농도는, 0.02w/v% 이하의 범위(바람직하게는 0.0005w/v% 이상, 0.01w/v% 이하의 범위)로부터 선택된다.
- [0057] R이 탄소수 12의 알킬기($C_{12}H_{25}$)인 BAK(이하, BAK- C_{12} 라고 약기함)를 함유하는 수성 액체에 있어서는, 수성 액체 전체량에 대한 BAK- C_{12} 의 농도가 0.003w/v% 미만의 범위(바람직하게는 0.002w/v% 이하의 범위)이거나, 또는 0.01w/v%보다 높은 범위(바람직하게는 0.02w/v% 이상의 범위)로부터 선택된다. 안과용 수성 액체로서 사용하 는 경우에는, 수성 액체 전체량에 대한 BAK- C_{12} 의 농도는 0.003w/v% 미만(바람직하게는 0.0005w/v% 이상, 0.002w/v% 이하)의 범위이거나, 또는 0.01w/v%보다 높은(바람직하게는 0.01w/v%보다 높고, 0.02w/v% 이하의) 범위로부터 선택된다.
- [0058] R이 탄소수 14의 알킬기($C_{14}H_{29}$)인 BAK(이하, BAK- C_{14} 라고 약기함)를 함유하는 수성 액체에 있어서는, 수성 액체 전체량에 대한 BAK- C_{14} 의 농도가 0.001w/v% 미만의 범위이거나, 또는 0.002w/v%보다 높은 범위(바람직하게는 0.003w/v% 이상의 범위, 보다 바람직하게는 0.005w/v% 이상의 범위)로부터 선택된다. 안과용 수성 액체로서 사용하는 경우에는, 수성 액체 전체량에 대한 BAK- C_{14} 의 농도는 0.001w/v% 미만(바람직하게는 0.0005w/v% 이 상, 0.001w/v% 미만)의 범위이거나, 또는 0.002w/v%보다 높은(바람직하게는 0.005w/v% 이상, 0.02w/v% 이 하의) 범위로부터 선택된다.
- [0059] R이 탄소수 16의 알킬기($C_{16}H_{33}$)인 BAK(이하, BAK- C_{16} 이라고 약기함)를 함유하는 수성 액체에 있어서는, 수성 액

제 전체량에 대한 BAK-C₁₆의 농도가 0.001w/v% 이외의 범위(바람직하게는 0.001w/v% 미만 또는 0.002w/v% 이상의 범위)로부터 선택된다. 안과용 수성 액체로서 사용하는 경우에는, 수성 액체 전체량에 대한 BAK-C₁₆의 농도는, 바람직하게는 0.0005w/v% 이상, 0.001w/v% 미만 또는 0.002w/v% 이상, 0.02w/v% 이하의 범위로부터 선택된다.

[0060] R이 탄소수 18의 알킬기(C₁₈H₃₇)인 BAK(이하, BAK-C₁₈이라고 약기함)를 함유하는 수성 액체에 있어서는, BAK-C₁₈의 배합 농도에 의하지 않고, 무색 정명의 수성 액체를 얻을 수 있다. 안과용 수성 액체로서 사용하는 경우에는, 수성 액체 전체량에 대한 BAK-C₁₈의 농도는, 바람직하게는 0.0005w/v% 이상, 0.02w/v% 이하의 범위 내에서 임의로 설정할 수 있다.

[0061] BAK로서 다른 탄소수의 알킬기 R을 갖는 복수의 화합물의 혼합물을 사용하는 경우에는, BAK 혼합물로서의 배합 농도에 있어서의 각 탄소수의 알킬기 R을 갖는 BAK의 각각의 배합 농도를 산출하고, 각 알킬쇄 길이의 BAK를 각각 단독으로 배합한 경우에 있어서의 정명한 수성 액체가 얻어지는 농도 범위를 고려함으로써, 백탁을 발생시키지 않는 농도 범위를 설정할 수 있다.

[0062] 다른 탄소수의 알킬기 R을 갖는 복수의 화합물의 혼합물(BAK 혼합물)로서 존재하는 경우, 각 탄소수의 알킬기 R을 갖는 BAK 각각의 혼합 비율은 특별히 한정되지 않지만, BAK로서, BAK-C₁₂ 및 BAK-C₁₄의 혼합물 또는 BAK-C₁₂, BAK-C₁₄ 및 BAK-C₁₆의 혼합물이 바람직하다.

[0063] 본 발명의 수성 액체에 있어서의 적절한 pH의 범위는 적용 부위, 제형 등에 따라 다르지만, 통상 약 6.0~8.6이다. pH의 조정은 후기하는 완충제, pH 조정제 등을 사용하여, 당해 기술 분야에서 기지의 방법에 의해 행할 수 있다.

[0064] 본 발명의 수성 액체에는 필요에 따라, 완충제, 등장화제, 용해 보조제, 계면 활성제, 안정화제, 킬레이트제, 침량화제, 점조제, pH 조정제 등의 각종 첨가제를 배합할 수 있다.

[0065] 완충제로서는, 예를 들어 공지의 붕산 완충제(붕산 등), 시트르산 완충제(시트르산나트륨 등), 탄산 완충제(탄산수소나트륨, 탄산나트륨 등), 타르타르산 완충제(타르타르산나트륨 등), 글루콘산 완충제(글루콘산나트륨 등), 아세트산 완충제(아세트산나트륨 등), 인산 완충제(인산일수소나트륨, 인산이수소나트륨 등), 글루탐산이나 입실론아미노카프로산 등의 각종 아미노산, 트리스 완충제, 굿 완충제(MES, MOPS, PIPES, HEPES, BES, TES 등) 등, 또는 그들의 조합을 들 수 있다.

[0066] 등장화제로서는, 예를 들어 소르비톨, 글루코오스, 만니톨, 글리세린, 프로필렌글리콜 등의 다가 알코올류, 염화나트륨, 염화칼륨 등의 염류, 붕산 등을 들 수 있다.

[0067] 용해 보조제로서는, 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 글리세린 등을 들 수 있다.

[0068] 계면 활성제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 티록사폴, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 스테아르산폴리옥실 40, 옥토시놀 등의 비이온성 계면 활성제가 바람직하다. 그 중에서도, 수성 액체 중에 있어서의 화합물 A의 안정성을 향상시킬 수 있는 티록사폴이 특히 바람직하다.

[0069] 본 발명의 수성 액체에 계면 활성제로서 티록사폴을 배합하는 경우, 티록사폴의 배합량은 화합물 A의 배합량에 따라 적절히 설정해도 되지만, 티록사폴의 수성 액체 전체량에 대한 하한은, 통상 약 0.001w/v%, 바람직하게는 약 0.01w/v%, 보다 바람직하게는 약 0.05w/v%, 상한은, 통상 약 1.0w/v%, 바람직하게는 약 0.5w/v%, 보다 바람직하게는 약 0.2w/v%, 특히 바람직하게는 약 0.1w/v%이다. 또한, 본 발명의 수성 액체는 티록사폴에 가하고, 안과 용도로 사용할 수 있는 다른 관용의 계면 활성제를, 화합물 A의 안정성을 손상시키지 않는 범위에서 적절히 조합하여 사용할 수도 있다.

[0070] 안정화제로서는, 예를 들어 에데트산나트륨, 티오황산나트륨, 티오글리콜산, 티오글리콜산나트륨, 염산시스테인, 아스코르브산, 시클로텍스트린, 축합 인산 또는 그 염, 아황산염, 시트르산 또는 그 염, 디부틸 히드록시톨루엔 등을 들 수 있다.

[0071] 킬레이트제로서는, 예를 들어 에데트산나트륨, 시트르산나트륨, 티오글리콜산, 티오글리콜산나트륨, 티오락탄, 티오글리세린, 축합 인산 또는 그 염(축합 인산나트륨 등) 등을 들 수 있다.

[0072] 점조제로서는, 예를 들어 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필

메틸셀룰로오스, 콘드로이틴황산에스테르나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있다.

[0073] pH 조정제로서는, 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 붕산 또는 그 염(붕사), 염산, 시트르산 또는 그 염(시트르산나트륨, 시트르산이수소나트륨 등), 인산 또는 그 염(인산수소이나트륨, 인산이수소칼륨 등), 아세트산 또는 그 염(아세트산나트륨, 아세트산 암모늄 등), 타르타르산 또는 그 염(타르타르산나트륨 등), 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민이나 메글루민 등의 아민류 등을 들 수 있다.

[0074] 청량화제로서는, 멘톨, 보르네올, 캄포, 박하유, 유칼립투스유, 페퍼민트유 등을 들 수 있다. 이들은 d체, l체 또는 dl체 중 어떤 것이든 좋다.

[0075] 본 발명에서 사용되는 수성 액제는, 예를 들어 안과용 점안제, 눈 세척제, 콘택트 렌즈용제 등으로서 사용할 수 있지만, 바람직하게는 점안제이다. 투여 방법으로서는, 점안 등의 적하 투여 등이 바람직하지만, 특별히 한정되지 않는다.

[0076] 상기 콘택트 렌즈용제는 하드 콘택트 렌즈, 소프트 콘택트 렌즈를 포함하는 모든 콘택트 렌즈에 적용할 수 있다.

[0077] 본 발명의 점안제의 형태로서는, 바람직하게는 수용액제이다.

[0078] 본 발명의 점안제는 자체 공지의 제조법(예를 들어, 제16 개정 일본 약국방, 제제 총칙에 기재된 방법)에 따라 제조된다. 예를 들어, 본 발명의 점안제는 증류수 또는 정제수에 BAK 및 완충제, 등장화제 등의 그 밖의 첨가제를 용해시키고, 계속해서 화합물 A를 용해시키고, 소정의 침투압 및 pH로 조정하고, 무균 환경 하에서, 여과 멸균 처리하고, 세정 멸균 완료의 용기에 무균 충전함으로써 제조할 수 있다.

[0079] 점안제로서 제제화되는 경우, 수성 액제는 눈으로의 적하를 용이하게 하기 위한 액적량을 제어 가능한 소경의 주액 구멍을 구비한 점안 용기에 수용되어 있는 것이 바람직하다. 해당 용기의 재질은, 특별히 한정되지 않지만, 수분 투과성이 낮은 용기, 각 성분이 흡착하기 어려운 용기, 투명성이 높은 용기 등이 바람직하다. 해당 용기의 재질은, 구체적으로는, 예를 들어 합성 수지, 유리, 셀룰로오스, 펄프 등이 사용된다. 스퀴즈성 및 내구성의 관점에서, 해당 용기는 합성 수지제의 것이 바람직하다. 합성 수지의 구체예로서는, 폴리에틸렌 수지(예를 들어, 저밀도 폴리에틸렌 또는 고밀도 폴리에틸렌), 폴리프로필렌 수지, 에틸렌-프로필렌 공중합체 수지, 폴리에틸렌테레프탈레이트 수지, 폴리카르보네이트계 수지 등을 들 수 있다.

[0080] 점안 용기는 따로따로 성형된 용기 본체와 중간 마개 부재가 감합된 용기나, 용기의 성형과 동시에 액체가 밀봉 충전되는 일체 성형 충전 용기(예를 들어, 국제 공개 제2004/006826호) 등을 들 수 있다. 일체 성형 충전 용기를 채용한 경우, 용기와 수성 액제가 일화 생산되므로, 비용면 또는 위생면이 우수하다. 점안 용기는 1회씩 사용하고 버리는 유닛 도우즈형의 용기(예를 들어, 일본 특허 공개 평9-207959호 공보)여도 된다. 또한, 이들 용기는 자외선 차단성 필름으로 밀착 포장되어 있어도 된다. 또한, 용기는 자외선 차단성을 높이기 위해, 착색되어 있어도 된다.

[0081] 본 발명의 수성 액제의 투여량은 투여 형태, 투여 대상의 연령, 체중, 상태, 치료 목적 등에 따라 변동은 있지만, 점안제로서 투여하는 경우에는, 통상 1일 1~8회, 1회에 한쪽 눈당 1~2방울, 즉, 1회당 약 20~200 μ L의 양을 적하함으로써 투여한다. 또한, 본 발명의 세안약(collrium)은 1회당 수ml를 사용하여 1일 1~수회, 세안하는 데 사용한다.

[0082] 실시예

[0083] 본 발명은 이하의 실험예 및 제제예에 의해 상세하게 설명되지만, 이들은 본 발명을 한정하는 것이 아니고, 또한 본 발명의 범위를 일탈하지 않는 범위에서 변화시켜도 된다. 이하의 실험예 및 제제예에 있어서는, 화합물 A로서, (3-{2-[4-이소프로필-2-(4-트리플루오로메틸)페닐-5-티아졸릴]에틸}-5-메틸-1,2-벤즈이속사졸-6-일)옥시 아세트산을 사용하였다.

[0084] [실험예 1] BAK의 첨가에 의한 화합물 A 함유 수성 액제의 외관의 관찰

[0085] (실험 방법)

[0086] 화합물 A의 수성 액제를 하기 처방에 따라 제조하였다. 정제수에 인산이수소나트륨이수화물 혹은 붕산을 용해하고, 수산화나트륨을 가하여 pH를 7.5 혹은 8.5로 조정하였다. 이 액에 화합물 A를 가하여 완전히 용해시켰다. 이때 필요에 따라 가온(약 60℃~80℃) 및 초음파 처리(42kHz, 1분)를 하였다. 다음에, BAK를 가

한 후, 규정량까지 정제수를 가하여 수성 액제를 제조하였다. 그 수성 액제를 유리 앰플에 충전하고, 색조(백색의 배경을 사용) 및 정명성(흑색 또는 백색의 배경을 사용)을 육안으로 관찰하였다. 또한, 자기 분광 광도계(U-3000, U-3010, 히타치 세이사쿠쇼)를 사용하여 파장 600nm에 있어서의 해당 수성 액제의 광선 투과율을 측정하였다. 탁도의 기준으로서, 육안 관찰의 결과로부터 투과율이 98.0% 이상인 상태를 무색 징명으로 하고, 투과율이 98.0% 미만인 상태를 백탁으로 하여 평가하였다.

<표 1>

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	비교예 1	비교예 2
화합물 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₁₀	0.0005	0.005	0.01	0.5	5.0	0.05	0.1
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	백탁	백탁
투과율 (600 nm)	99.8%	99.5%	99.2%	99.8%	99.5%	84.6%	77.2%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량)

<표 2>

	실시예 6	실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	비교예 3	비교예 4	비교예 5
화합물 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₁₂	0.0005	0.001	0.002	0.02	0.1	0.003	0.005	0.01
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	백탁	백탁	백탁
투과율 (600 nm)	99.4%	99.2%	98.0%	98.0%	98.7%	97.3%	82.7%	86.2%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량)

<표 3>

	실시예 11	실시예 12	실시예 13	실시예 14	실시예 15	실시예 16	비교예 6	비교예 7
화합물 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
BAK-C ₁₂	0.0005	0.001	0.002	0.05	0.1	0.5	0.005	0.01
붕산	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	백탁	백탁
투과율 (600 nm)	99.5%	99.5%	98.4%	99.6%	99.6%	99.8%	79.8%	87.5%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량)

[0093]

<표 4>

	실시에 17	실시에 18	실시에 19	실시에 20	비교예 8	비교예 9
화합물 A	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
BAK-C ₁₂	0.0005	0.001	0.05	0.5	0.005	0.01
붕산	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	백탁	백탁
투과율 (600 nm)	99.3%	98.8%	98.0%	99.6%	84.2%	81.5%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량)

[0094]

[0095]

<표 5>

	실시에 21	실시에 22	실시에 23	비교예 10	비교예 11
화합물 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₁₄	0.0005	0.005	0.01	0.001	0.002
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	백탁	백탁
투과율 (600 nm)	99.3%	99.3%	99.5%	88.4%	87.6%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량)

[0096]

[0097]

<표 6>

	실시에 24	실시에 25	실시에 26	실시에 27	비교예 12
화합물 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₁₆	0.0005	0.002	0.005	0.01	0.001
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	백탁
투과율 (600 nm)	99.5%	99.7%	99.8%	99.7%	96.0%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량)

[0098]

[0099]

<표 7>

	실시예 28	실시예 29	실시예 30	실시예 31	실시예 32
화합물 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK-C ₁₈	0.0005	0.001	0.002	0.005	0.01
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명
투과율 (600 nm)	99.6%	99.0%	99.7%	99.8%	99.8%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량)

[0100]

[0101]

(실험 결과)

[0102]

표 1~7에 나타난 바와 같이, 배합하는 BAK의 종류에 따라 백탁이 발생하지 않는 농도 범위가 다른 것을 알 수 있었다. 즉, BAK로서, BAK-C₁₀을 사용한 경우에는, 0.01w/v% 이하 또는 0.5w/v% 이상의 농도로 배합한 경우에 무색 징명의 수성 액제가 얻어졌다(표 1). BAK-C₁₂를 사용한 경우에는, 0.002w/v% 이하 또는 0.02w/v% 이상의 농도로 배합한 경우에 무색 징명의 수성 액제가 얻어졌다(표 2~표 4). BAK-C₁₄를 사용한 경우에는, 0.0005w/v% 이상 0.001w/v% 미만 또는 0.005w/v% 이상의 농도로 배합한 경우에 무색 징명의 수성 액제가 얻어졌다(표 5). BAK-C₁₆을 사용한 경우에는, 0.0005w/v% 또는 0.002w/v% 이상의 농도로 배합한 경우에 무색 징명의 수성 액제가 얻어졌다(표 6). BAK-C₁₈을 사용한 경우에는, 어떤 농도로 배합한 경우에도 무색 징명의 수성 액제가 얻어졌다(표 7). 표 2~표 4의 결과에 의하면, 수성 액제의 pH가 7.5~8.5의 범위에서는, pH의 변화나 화합물 A의 배합 농도의 변화에 관계없이, 동일한 농도의 BAK-C₁₂의 배합에 의해 무색 징명의 수성 액제가 얻어지는 것을 알 수 있었다.

[0103]

[실험예 2] BAK-C₁₂와 BAK-C₁₄의 4:6 혼합물(이하, BAK-C₁₂/C₁₄라고 약기함)의 첨가에 의한 화합물 A 함유 수성 액제의 외관의 관찰

[0104]

(실험 방법)

[0105]

실험예 1과 동일한 방법에 의해 다음의 화합물 A 함유 수성 액제를 제조하고, 그 색조 및 징명성을 육안으로 관찰함과 함께, 파장 600nm에 있어서의 해당 수성 액제의 투과율을 측정하여, 평가하였다.

[0106] <표 8>

	실시예 33	실시예 34	실시예 35	비교예 13	비교예 14
화합물 A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK- C ₁₂ /C ₁₄	0.0005	0.005	0.01	0.001	0.002
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	거의 징명	백탁
투과율 (600 nm)	99.6%	99.5%	99.8%	97.9%	80.7%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량)

[0107]

[0108]

(실험 결과)

[0109]

표 8의 결과에 의하면, BAK-C₁₂/C₁₄를 사용한 경우에도, 상기한 BAK-C₁₂ 또는 BAK-C₁₄를 각각 단독으로 배합한 경우와 외관이 유사한 수성 액제가 얻어지는 것을 알 수 있었다.

[0110]

[실험예 3] 시판의 BAK 혼합물의 첨가에 의한 화합물 A 함유 수성 액제의 외관의 관찰

[0111]

(실험 방법)

[0112]

정제수에 티록사폴을 가하여 용해시킨 것 이외는, 실험예 1과 동일한 방법에 의해 하기의 화합물 A 함유 수성 액제를 제조하고, 그 색조 및 징명성을 육안으로 관찰함과 함께, 파장 600nm에 있어서의 해당 수성 액제의 투과율을 측정, 평가하였다.

[0113]

시판의 하기 BAK 혼합물의 각 BAK의 혼합 비율을 고속 액체 크로마토그래프(HPLC)법에 의해 정량하였다. 결과를 표 10에 나타낸다.

[0114]

사니솔 C(카오 가부시킴가이샤제, 제조 번호: 4888)

[0115]

오스만 S(니혼 세이아쿠가부시킴가이샤제, 제조 번호: S277)

[0116]

염화 벤잘코늄 용액 50% Ph. Eur., USP/NF(FeF Chemicals A/S제, 배치 번호: 209634)

[0117]

HPLC 분석 조건 측정 기기: HPLC 시스템(가부시킴가이샤 시마즈 세이사쿠쇼제, LC-20Series)

[0118]

칼럼: YMC-Triart C8(YMC) 3.0mm φ × 150mm

[0119]

칼럼 온도: 40℃ 부근의 일정 온도

[0120]

이동상: (A액) 100mM 인산 완충액(pH5.5)/아세트니트릴 혼합액(60:40), (B 액) 물/아세트니트릴 혼합액(1:4)

[0121]

구배 용출 조건:

[0122]

<표 9>

시간 (min)	이동상 (A액) (%)	이동상 (B액) (%)
0~20	100	0
20~41	100→0	0→100
41~51	0	100
51~54	0→100	100→0
54~65	100	0

[0123]

[0124]

유속: 1.3mL/min

[0125]

검출기: 자외 흡광 광도계(측정 파장: 214nm)

[0126]

<표 10>

혼합 비율	BAK-C ₁₂ (%)	BAK-C ₁₄ (%)	BAK-C ₁₆ (%)
사니졸 C (카오 가부시키키가이샤제)	61.37	32.57	6.07
오스반 S (니혼 세이야쿠 가부시키키가이샤제)	85.0	15.0	-
염화 벤잘코늄 용액 50% Ph. Eur. (FeF Chemicals A/S제)	68.3	31.7	-

[0127]

[0128]

<표 11>

	실시에 36	실시에 37	실시에 38	실시에 39	실시에 40	실시에 41	실시에 42
화합물 A	0.0005	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BAK 혼합물	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*
티록사폴	-	0.001	0.005	0.01	0.02	0.05	0.1
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명
투과율 (600 nm)	98.2%	99.5%	99.7%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량) *니혼 세이야쿠제 BAK

[0129]

[0130] <표 12>

	실시예 43	실시예 44	실시예 45	실시예 46	실시예 47	실시예 48
화합물 A	0.001	0.001	0.001	0.005	0.005	0.005
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	—	—	—
붕산	—	—	—	0.1	0.1	0.1
BAK 혼합물	0.003*	0.003**	0.003***	0.003*	0.003**	0.003***
티록사폴	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
수산화나트륨	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
정제수	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
pH	7.5	7.5	7.5	8.5	8.5	8.5
외관 (육안 관찰)	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명	무색 징명
투과율 (600 nm)	100.0%	99.9%	99.9%	100.0%	99.4%	100.0%

(표 중의 수치의 단위: w/v%; q.s.: 적량) *니혼 세이야쿠제 BAK; ** 카오 가부시기가이샤 BAK; *** FeF Chemicals A/S제 BAK

[0131]

[0132] (실험 결과)

[0133] BAK로서 BAK-C₁₂/C₁₄와는 다른 혼합 비율의 시판품을 사용해도 동일한 결과가 얻어졌다(표 11, 실시예 36). 또한, 티록사폴을 첨가함으로써, 화합물 A의 농도를 올려도 BAK 혼합물의 종류에 따르지 않고, 징명성을 유지할 수 있는 것을 알 수 있었다(표 11, 12).

[0134] [제제예] 표 13-1~표 13-2에 나타내는 처방에 따라, 통상적인 방법에 의해 화합물 A 함유 점안제를 제조하였다(제제예 1~14).

[0135] <표 13-1>

성분·함유량 (w/v%)	제제예 1	제제예 2	제제예 3	제제예 4	제제예 5	제제예 6	제제예 7	제제예 8
화합물 A	0.0001	0.0003	0.0005	0.001	0.005	0.05	0.001	0.001
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	—	—
붕산	—	—	—	—	—	—	0.1	0.1
붕소	—	—	—	—	—	—	적량	적량
티록사폴	—	0.001	—	0.001	0.001	0.2	—	—
폴리소르베이트 80	—	—	—	—	—	—	0.5	—
폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60	—	—	—	—	—	—	—	0.5
수산화나트륨	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
벤잘코늄 염화물	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*	0.005*
정제수	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
전체량 (mL)	100	100	100	100	100	100	100	100
pH	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5

* 니혼 세이야쿠제 BAK

[0136]

[0137]

<표 13-2>

성분·함유량(w/v%)	제제예 9	제제예 10	제제예 11	제제예 12	제제예 13	제제예 14
화합물 A	0.001	0.001	0.001	0.005	0.005	0.005
인산이수소나트륨	0.1	0.1	0.1	—	—	—
붕산	—	—	—	0.1	0.1	0.1
붕소	—	—	—	적량	적량	적량
티록사폴	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
수산화나트륨	적량	적량	적량	적량	적량	적량
벤잘코늄 염화물	0.003*	0.003**	0.003***	0.003*	0.003**	0.003***
정제수	적량	적량	적량	적량	적량	적량
전체량 (mL)	100	100	100	100	100	100
pH	7.5	7.5	7.5	8.5	8.5	8.5

* 니혼 세이야쿠제 BAK; ** 카오 가부시기가이샤 BAK; *** FeF Chemicals A/S제 BAK

[0138]

산업상 이용가능성

[0139]

본 발명에 따르면, PPAR δ 아고니스트 작용을 갖고, 마이봄선 기능 부전, 각막 상피 장애, 안구건조증 등의 질환의 치료 용도에 유용한 화합물 A를 함유하는 수성 액제에 있어서, 특정한 농도 범위의 벤잘코늄염화물을 배합함으로써, 화합물 A와 벤잘코늄염화물의 상호 작용에 의한 백탁을 방지함과 함께 보존 안정성이 우수한, 징명한 수성 액제를 제공할 수 있다.