



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0122612
(43) 공개일자 2022년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 31/436 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7018715
(22) 출원일자(국제) 2022년12월25일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년06월02일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/048738
(87) 국제공개번호 WO 2021/132565
국제공개일자 2021년07월01일

(30) 우선권주장
JP-P-2019-237226 2019년12월26일 일본(JP)

(71) 출원인
산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤
일본국 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카쵸 4방
20고

(72) 발명자
후지사 와 도요미
일본 630-0101 나라켄 이코마시 다카야마쵸
8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
아쿠타가와 아야카
일본 530-8552 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카
쵸 4-20 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이

(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **시롤리무스 또는 그 염을 함유하는 수성 현탁 조성물**

(57) 요약

본 발명의 목적은, 난수용성인 시롤리무스를 함유하는, 안과용, 특히 침습성이 낮은 점안제 등의 국소 투여에 이용되는 수성 현탁 조성물을 제공하는 것에 있다. 본 발명은, 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH가 4~6인 안과용의 수성 현탁 조성물이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물로서,
상기 수성 현탁 조성물의 pH가 4~6인,
안과용의 수성 현탁 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,
시롤리무스 또는 그 염에 대한 계면 활성화제의 함유 비율이, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량 1 중량부에 대하여 0.01 중량부 초과이고,
수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 45 μm 이하인, 수성 현탁 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,
시롤리무스 또는 그 염에 대한 계면 활성화제의 함유 비율이, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량 1 중량부에 대하여 0.01 중량부 초과이고,
수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 15 μm 이하인, 수성 현탁 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,
시롤리무스 또는 그 염에 대한 계면 활성화제의 함유 비율이, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량 1 중량부에 대하여 0.01 중량부 초과이고,
수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 10 μm 이하인, 수성 현탁 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,
수성 현탁 조성물의 pH가 5인, 수성 현탁 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
시롤리무스 또는 그 염의 함유량이 0.01~1%(w/v)인, 수성 현탁 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 2.5 μm 이하인, 수성 현탁 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,
계면 활성화제가, 폴리옥시에틸렌지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥실 피마자유, 폴리옥시에틸렌알킬에테르인산염으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, 수성 현탁 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

계면 활성화제가, 스테아르산폴리옥실 40, 폴리솔베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥시에틸렌세틸에테르 인산나트륨으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, 수성 현탁 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

계면 활성화제가 폴리솔베이트 80인, 수성 현탁 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

분산제를 함유하는 수성 현탁 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

분산제가, 셀룰로오스계 고분자, 다가 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 뮤코다당류로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, 수성 현탁 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

완충제, 등장화제, 안정화제, 향산화제, 방부제, pH 조절제로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 더 함유하는, 수성 현탁 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

방부제가, 역성 비누류, 파라벤류, 소르빈산 또는 그 염, 클로로부탄올, 질산은으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, 수성 현탁 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

점안제인 수성 현탁 조성물.

청구항 16

시롤리무스 또는 그 염 및 폴리솔베이트 80을 함유하는 수성 현탁 조성물로서,

시롤리무스 또는 그 염의 함유량이 0.01~1%(w/v)이며,

시롤리무스 또는 그 염에 대한 폴리솔베이트 80의 함유 비율이, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량 1 중량부에 대하여 0.1~10 중량부이며,

상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 2.5 μm 이하이며,

상기 수성 현탁 조성물의 pH가 4~6인, 안과용의 수성 현탁 조성물.

청구항 17

시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하고, 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 45 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하고, 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 15 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하고, 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 10 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스의 분해를 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 시롤리무스 또는 그 염(이하, 이들을 총칭하여 단순히 「시롤리무스」라고도 함)을 함유하는 수성 현탁 조성물에 관한 것이다. 또한, 시롤리무스 또는 그 염을 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스의 분해 및/또는 응집을 억제하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 시롤리무스(라파마이신라고도 함)는, 방선균의 대사산물로부터 발견된 매크롤라이드 화합물이며, 면역 억제 작용을 갖고 있기 때문에, 장기 이식시의 거절 반응 예방, 또는 림프맥관근종증의 치료를 위한 경구제가 의약으로서 승인되어 있다. 또한 시롤리무스는, 자기 면역 질환, 염증성 질환, 진균 감염증, 백혈병·림프종, 과증식성 혈관병 등의 치료에도 유용한 것이 알려져 있다.

[0003] 안과 분야에서는, 예컨대, 특허문헌 1에는, 포유류에 라파마이신의 항염증 유효량을 투여하는 것을 포함하는 처치를 필요로 하는 포유류의 안염증 처치 방법이 기재되어 있다. 특허문헌 2에는, 시롤리무스, 에베로리무스, 템시롤리무스 등의 mTOR 저해제, 약 10을 초과하는 HLB 지수를 갖는 제1 계면 활성화제, 및 약 13을 초과하는 HLB 지수를 갖는 제2 계면 활성화제를 함유하는 안과용 조성물이 기재되어 있다. 특허문헌 3에는, 시롤리무스, 데포롤리무스 등의 화합물 또는 그 약학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 마이봄 기능 부전의 예방 및/또는 치료제가 기재되어 있다. 한편, 시롤리무스의 화학 구조에는 약산성, 중성, 약염기성의 어느 pH의 범위에서도 이온화하는 작용기를 포함하지 않기 때문에, 물에는 거의 녹지 않는다.

[0004] 또한, 제17 개정 일본 약국방의 제제 총칙에는, 현탁성 점안제 중의 입자는, 통상 최대 입자 직경 75 μm 이하인 것이 기재되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 특허문헌 1 : 일본 특허 공개 평5-194212호 공보
- (특허문헌 0002) 특허문헌 2 : 일본 특허 공표 2010-540682호 공보
- (특허문헌 0003) 특허문헌 3 : 국제공개 W02014/142146호 공보

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 난수용성인 시롤리무스를 함유하는, 안과용, 특히 침습성이 낮은 점안제 등의 국소 투여에 이용되는 수성 현탁 조성물을 제공하는 것은 흥미로운 과제이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명자들은, 난수용성의 시롤리무스에 가용화제를 첨가하는 것에 의해 용해형 수성 조성물을 조제할 수 있지만 조성물 중의 시롤리무스의 분해가 발생하기 쉬운 것, 한편 시롤리무스를 단순히 물에 현탁시킨 수성 조성물은 현탁물이 응집하기 쉬운 것을 밝혔다. 본 발명자들은, 시롤리무스를 함유하는, 안과용의 수성 조성물에 관해 더욱 예의 연구한 바, 시롤리무스를 함유하는 수성 조성물의 pH, 시롤리무스의 평균 입자 직경이나 첨가물의 함유량 등이 시롤리무스의 분해나 응집에 영향을 미치는 것, 또한, 이하에 상세히 설명하는 시롤리무스를 함유하는 수성 현탁 조성물이 시롤리무스의 분해나 응집을 최소한으로 억제할 수 있는 것을 발견하여, 본 발명에 이르렀다.

[0008] 구체적으로 본 발명은 이하를 제공한다.

[0009] (1) 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물로서,

[0010] 상기 수성 현탁 조성물의 pH가 4~6인,

[0011] 안과용의 수성 현탁 조성물.

[0012] (2) 시롤리무스 또는 그 염에 대한 계면 활성화제의 함유 비율이, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량 1 중량부에 대하여 0.01 중량부 초과이고,

[0013] 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 45 μm 이하인, (1)에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0014] (3) 시롤리무스 또는 그 염에 대한 계면 활성화제의 함유 비율이, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량 1 중량부에 대하여 0.01 중량부 초과이고,

[0015] 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 15 μm 이하인, (1)에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0016] (4) 시롤리무스 또는 그 염에 대한 계면 활성화제의 함유 비율이, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량 1 중량부에 대하여 0.01 중량부 초과이고,

[0017] 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 10 μm 이하인, (1)에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0018] (5) 수성 현탁 조성물의 pH가 5인, (1)~(4)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0019] (6) 시롤리무스 또는 그 염의 함유량이 0.01~1%(w/v)인, (1)~(5)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0020] (7) 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 2.5 μm 이하인, (1)~(6)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0021] (8) 계면 활성화제가, 폴리옥시에틸렌지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌경화 피마자유, 폴리옥실 피마자유, 폴리옥시에틸렌알킬에테르인산염으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, (1)~(7)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0022] (9) 계면 활성화제가, 스테아르산폴리옥실 40, 폴리솔베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥시에틸렌세틸에테르인산나트륨으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, (1)~(7)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0023] (10) 계면 활성화제가 폴리솔베이트 80인, (1)~(7)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0024] (11) 분산제를 함유하는, (1)~(10)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0025] (12) 분산제가, 셀룰로오스계 고분자, 다가 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 뮤코다당류로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, (11)에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0026] (13) 완충제, 등장화제, 안정화제, 항산화제, 방부제, pH 조절제로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상을 더 함유하는, (1)~(12)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.

- [0027] (14) 방부제가, 역성 비누류, 파라벤류, 소르빈산 또는 그 염, 클로로부탄올, 질산은으로 이루어진 군에서 선택되는 1 이상인, (13)에 기재된 수성 현탁 조성물.
- [0028] (15) 점안제인, (1)~(14)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.
- [0029] (16) 시롤리무스 또는 그 염 및 폴리솔베이트 80을 함유하는 수성 현탁 조성물로서,
- [0030] 시롤리무스 또는 그 염의 함유량이 0.01~1%(w/v)이며,
- [0031] 시롤리무스 또는 그 염에 대한 폴리솔베이트 80의 함유 비율이, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량 1 중량부에 대하여 0.1~10 중량부이며,
- [0032] 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 2.5 μm 이하이며,
- [0033] 상기 수성 현탁 조성물의 pH가 4~6인,
- [0034] 안과용의 수성 현탁 조성물.
- [0035] (17) 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하고, 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 45 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0036] (18) 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하고, 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 15 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0037] (19) 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하고, 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 10 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0038] (20) 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스의 분해를 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0039] (21) 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0040] (22) 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 45 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0041] (23) 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 15 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0042] (24) 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 10 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법.
- [0043] 또한, 본 발명은 이하도 제공한다.
- [0044] (25) 치료가 필요한 환자에게, 치료상의 유효량의 (1)~(16)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물을 투여하는 것을 특징으로 하는 안질환의 치료 방법.
- [0045] (26) 안질환이 전안부 질환인, (25)에 기재된 치료 방법.
- [0046] (27) 안질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한, (1)~(16)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물의 사용.
- [0047] (28) 안질환이 전안부 질환인, (27)에 기재된 사용.
- [0048] (29) 안질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, (1)~(16)의 어느 하나에 기재된 수성 현탁 조성물.
- [0049] (30) 안질환이 전안부 질환인, (29)에 기재된 수성 현탁 조성물.

[0050] 한편, 상기 (1) 내지 (30)의 각 구성은, 임의로 2 이상을 선택하여 조합할 수 있다.

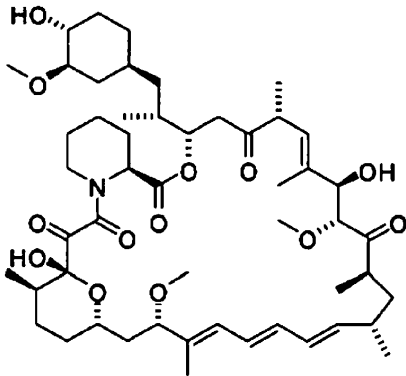
발명의 효과

[0051] 본 발명은, 난수용성인 시롤리무스 또는 그 염을 함유하는, 안과용, 특히 침습성이 낮은 점안제 등의 국소 투여에 이용되는 수성 현탁 조성물을 얻을 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 이하에, 본 발명에 관해 상세히 설명한다.

[0053] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 「시롤리무스」는 「라파마이신」이라고도 불리고 있고, 하기 식 :



[0054] 로 표시되는 화합물이다.
 [0055]

[0056] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 함유되는 시롤리무스는 라세미체이어도 좋고, 광학 이성체이어도 좋다.

[0057] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 함유되는 시롤리무스는 염이어도 좋고, 의약으로서 허용되는 염이라면 특별히 제한은 없다. 시롤리무스 또는 그 염은, 유기 합성 화학 분야에서의 통상의 방법에 따라서 제조할 수 있고, 또한 시판되고 있는 것을 이용할 수도 있다.

[0058] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 의약으로서 허용되는 염으로는, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 인산 등의 무기산과의 염; 아세트산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 타르타르산, 아디프산, 글루콘산, 글루코헵토산, 글루쿠론산, 테레프탈산, 메탄술폰산, 락트산, 마노산, 1,2-에탄디술폰산, 이세티온산, 락토비온산, 올레인산, 과모산, 폴리갈락투론산, 스테아르산, 탄닌산, 트리플루오로메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 황산라우릴에스테르, 황산메틸, 나프탈렌술폰산, 술폰살리실산 등의 유기산과의 염; 브롬화메틸, 요오드화메틸 등과의 4급 암모늄염; 브롬 이온, 염소 이온, 요오드 이온 등의 할로겐 이온과의 염; 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속과의 염; 마그네슘, 칼슘 등의 알칼리 토금속과의 염, 등을 들 수 있다. 이 수성 현탁 조성물 중의 함유되는 시롤리무스는, 유리(遊離)형(프리체)의 시롤리무스인 것이 바람직하다.

[0059] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 시롤리무스 또는 그 염은, 수화물 또는 용매화물의 형태를 취해도 좋다.

[0060] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 시롤리무스 또는 그 염에 기하 이성체 또는 광학 이성체가 존재하는 경우는, 상기 이성체 또는 이들의 염도 본 발명의 범위에 포함된다. 또한, 시롤리무스 또는 그 염에 프로톤 호변이성이 존재하는 경우에는, 상기 호변 이성체 또는 이들의 염도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0061] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 시롤리무스 또는 그 염(수화물 또는 용매화물도 포함)에 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, 보존 등의 조건 및 상태(본 상태에는 제제화한 상태도 포함)에 따라, 결정형이 변화하는 경우의 각 단계에서의 개개의 결정형 및 그 과정 전체를 의미한다.

[0062] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량(이하, 「함유량」을 「농도」라고도 함)의 상한은 5%(w/v)이며, 2%(w/v) 이하가 바람직하다. 또한, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량의 하한은, 완전히 용해되지 않는 양이면 되며, 0.001%(w/v) 이상이 바람직하다. 예컨대, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량은, 0.001%~5%(w/v)가 바람직하고, 0.001%~2%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.01%~2%(w/v)가 더욱 바람직하고,

0.01%~1%(w/v)가 보다 더 바람직하고, 0.01%~0.1%(w/v)가 특히 바람직하다. 또한, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량은, 구체적으로는, 0.01%(w/v), 0.02%(w/v), 0.025%(w/v), 0.03%(w/v), 0.04%(w/v), 0.05%(w/v), 0.06%(w/v), 0.07%(w/v), 0.075%(w/v), 0.08%(w/v), 0.09%(w/v) 또는 0.1%(w/v)을 들 수 있다.

[0063] 한편, 본 발명에 있어서, 「%(w/v)」는, 본 발명의 수성 현탁 조성물 100 mL 중에 포함되는 대상 성분의 질량 (g)을 의미한다. 본 발명에 있어서, 시롤리무스의 염이 함유되는 경우, 그 값은 시롤리무스의 염의 함유량이다. 또한, 본 발명에 있어서, 시롤리무스 또는 그 염이 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하여 배합되는 경우, 그 값은 시롤리무스 또는 그 염의 수화물 또는 용매화물의 함유량이다. 이하, 특별히 언급하지 한 동일한 것으로 한다.

[0064] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경이 크면 수성 현탁 조성물 중에서 응집이 발생하기 쉬워지기 때문에, 수성 현탁 조성물 중에 포함되는 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경은 작은 편이 좋고, 바람직하게는 45 μm 이하, 보다 바람직하게는 15 μm 이하, 더욱 바람직하게는 10 μm 이하이다. 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경은, 9 μm, 8 μm, 7 μm, 6.4 μm, 6 μm, 5 μm, 4 μm 또는 3 μm 이하이어도 좋고, 2.5 μm 이하 또는 2.5 μm 미만이 보다 바람직하고, 2 μm, 1.5 μm 또는 1 μm 이하가 더욱 바람직하고, 0.5 μm 이하가 보다 더 바람직하고, 0.3 μm 이하가 특히 바람직하다. 평균 입자 직경의 하한은, 제조 가능한 평균 입자 직경이라면 특별히 제한은 없고, 예컨대, 0 μm 초과 또는 0.001 μm 이상이다. 또한, 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경은, 0.001~45 μm이 좋고, 0.001~15 μm 또는 0.001~10 μm이 바람직하고, 0.001~8 μm이 보다 바람직하고, 0.001~5 μm이 더욱 바람직하고, 0.001~2.5 μm이 보다 더 바람직하고, 0.001~1 μm이 더욱 더 바람직하고, 0.01~0.5 μm 또는 0.1~1 μm이 더욱 더 바람직하고, 0.01~0.3 μm이 특히 바람직하다.

[0065] 본 발명에 있어서, 평균 입자 직경은, 레이저 회절법 등의 정적 광산란 기술에 의해 측정되는 입도 분포로부터 구할 수 있다. 입도 분포는 레이저 회절법 등에 의해 각 분체의 체적으로 가중된 분포이며, 본 발명에서의 「평균 입자 직경」이란, 특별히 언급하지 않는 한 D50(분체를 입자 직경으로 2개로 나누었을 때, 큰 입자 직경과 작은 입자 직경이 50%씩이 되는 직경. 메디안 직경이라고도 함)으로 한다.

[0066] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 평균 입자 직경이 작은 시롤리무스 또는 그 염은, 시판되고 있는 것을 구입해도 좋지만, 여러가지 방법으로 제조할 수도 있고, 예컨대, 범용되는 분쇄기를 사용하여 분쇄함으로써 원하는 평균 입자 직경의 시롤리무스 또는 그 염을 얻을 수 있다. 분쇄 방법에는, 예컨대, 크게 나눠 건식 분쇄와 습식 분쇄가 있고, 또한 볼밀, 비드밀, 핀밀, 제트밀, 햄머밀 등의 분쇄기를 적절하게 구별하여 사용함으로써 원하는 평균 입자 직경의 시롤리무스 또는 그 염을 얻을 수 있다. 본 발명의 수성 현탁 조성물에 함유되는 시롤리무스 또는 그 염의 분쇄 방법은, 특별히 제한되는 것은 아니지만, 비드밀에 의한 분쇄가 바람직하고, 습식 분쇄가 바람직하다. 예컨대, 조제시에 정제수에 시롤리무스 또는 그 염 및 필요에 따라서 첨가하는 각 성분을 일부 용해 또는 현탁시킨 후에 적절하게 습식 분쇄 처리함으로써, 원하는 평균 입자 직경의 시롤리무스 또는 그 염을 함유하는 수성 현탁 조성물을 얻을 수 있다.

[0067] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 예컨대, 분산성 및 재분산성을 유지하고, 응집을 억제하기 위해, 계면 활성화제를 배합할 수 있다. 본 발명의 수성 현탁 조성물에 계면 활성화제를 배합하는 경우의 계면 활성화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 계면 활성화제를 적절하게 배합할 수 있고, 예컨대, 양이온성 계면 활성화제, 음이온성 계면 활성화제, 양성 계면 활성화제, 비이온성 계면 활성화제 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.

[0068] 양이온성 계면 활성화제로는, 알킬아민염, 알킬아민폴리옥시에틸렌 부가물, 지방산트리에탄올아민모노에스테르 염, 아실아미노에틸디에틸아민염, 지방산폴리아민 축합물, 알킬이미다졸린, 1-아실아미노에틸-2-알킬이미다졸린, 1-히드록시에틸-2-알킬이미다졸린 등의 아민염; 염화벤잘코늄, 염화벤제트늄, 글루콘산클로로헥시딘 등의 암모늄염 등을 들 수 있다.

[0069] 음이온성 계면 활성화제로는, 알킬벤젠술포산염, α-올레핀술포산염, α-술포지방산에스테르염 등의 술포산 또는 그 염; 알킬황산에스테르염, 폴리옥시에틸렌알킬황산에스테르염 등의 황산에스테르 또는 그 염; 폴리옥시에틸렌알킬에테르인산염 등의 인산 또는 그 염 등을 들 수 있다. 폴리옥시에틸렌알킬에테르인산 또는 그 염으로는, 구체적으로는, 폴리옥시에틸렌알킬(12-15)에테르인산, 폴리옥시에틸렌세틸에테르인산나트륨, 폴리옥시에틸렌라우릴에테르인산, 폴리옥시에틸렌라우릴에테르인산나트륨, 폴리옥시에틸렌올레일에테르인산, 폴리옥시에틸렌올레일에테르인산나트륨 등을 들 수 있다.

- [0070] 비이온성 계면 활성화제로는, 스테아르산폴리옥실 40, 스테아르산폴리옥실 45, 스테아르산폴리옥실 55 등의 폴리옥시에틸렌지방산에스테르; 폴리솔베이트 80, 폴리솔베이트 60, 폴리솔베이트 40, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌소르비탄트리올레이트, 폴리솔베이트 65 등의 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르; 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 10, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 40, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 50, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60 등의 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유; 폴리옥실 5 피마자유, 폴리옥실 9 피마자유, 폴리옥실 15 피마자유, 폴리옥실 35 피마자유(「CO-35」라고도 함), 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; 토코페롤폴리에틸렌글리콜 1000 숙신산에스테르(비타민 E TPGS) 등을 들 수 있다.
- [0071] 본 발명에서의 계면 활성화제로서, 비이온성 계면 활성화제가 바람직하고, 폴리옥시에틸렌지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥실 피마자유가 보다 바람직하고, 스테아르산폴리옥실 40, 폴리솔베이트 80, 폴리솔베이트 60, 폴리솔베이트 40, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌소르비탄트리올레이트, 폴리솔베이트 65, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 10, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 40, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 50, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60, 폴리옥실 5 피마자유, 폴리옥실 9 피마자유, 폴리옥실 15 피마자유, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유가 더욱 바람직하고, 스테아르산폴리옥실 40, 폴리솔베이트 80, 폴리옥실 35 피마자유가 특히 바람직하다. 또한 음이온성 계면 활성화제도 바람직하고, 폴리옥시에틸렌알킬에테르인산염이 보다 바람직하고, 폴리옥시에틸렌세틸에테르인산나트륨, 폴리옥시에틸렌라우릴에테르인산나트륨, 폴리옥시에틸렌올레일에테르인산나트륨이 더욱 바람직하고, 폴리옥시에틸렌세틸에테르인산나트륨이 특히 바람직하다.
- [0072] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 계면 활성화제를 배합하는 경우, 계면 활성화제를 2종 이상 함께 이용해도 좋다.
- [0073] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 계면 활성화제를 배합하는 경우의 계면 활성화제의 함유량은, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량이나 계면 활성화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 예컨대, 상기 수성 현탁 조성물 중의 분산성 및 재분산성을 유지하고, 현탁물의 응집을 억제하는 관점에서, 그 하한은 0.0001%(w/v) 또는 0.0001%(w/v) 초과가 바람직하고, 0.001%(w/v) 또는 0.001%(w/v) 초과가 바람직하다. 0.0001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.001~2%(w/v), 0.001~1%(w/v) 또는 0.002~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.005~1%(w/v) 또는 0.005~0.5%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.01~1%(w/v) 또는 0.01~0.5%(w/v)가 보다 더 바람직하고, 0.01~0.1%(w/v)가 특히 바람직하다.
- [0074] 또한 본 발명의 수성 현탁 조성물에 있어서, 시롤리무스 또는 그 염에 대한 계면 활성화제의 함유 비율은, 계면 활성화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 예컨대, 상기 수성 현탁 조성물 중의 분산성 및 재분산성을 유지하고, 응집을 억제하기 위해, 시롤리무스 또는 그 염의 함유량 1 중량부에 대하여, 계면 활성화제의 함유량으로서, 그 하한은 0.01 중량부 초과인 것이 바람직하고, 그 상한은 100 중량부이다. 또한, 0.01 초과~100 중량부 또는 0.02~100 중량부인 것이 바람직하고, 0.05~50 중량부인 것이 보다 바람직하고, 0.1~10 중량부인 것이 더욱 바람직하고, 0.5~2 중량부인 것이 특히 바람직하다. 또한, 0.1~0.5 중량부, 0.1~1 중량부, 0.5~1 중량부, 1~5 중량부, 1~10 중량부 또는 5~10 중량부인 것도 바람직하다.
- [0075] 본 발명의 수성 현탁 조성물에는, 필요에 따라서 의약품의 첨가제를 더 이용할 수 있다. 구체적으로는, 분산제, 완충제, 등장화제, 안정화제, 향산화제, 방부제, pH 조절제 등을 가할 수 있다. 이들은, 각각 단독으로 이용해도 좋고, 또한, 2종 이상을 적절하게 조합하여 이용해도 좋고, 적량을 배합할 수 있다.
- [0076] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 분산제를 배합하는 경우의 분산제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 분산제를 적절하게 배합할 수 있다. 분산제로서, 예컨대, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스(「HEC」라고도 함), 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(「HPMC」 또는 「하이프로멜로스」라고도 함), 카르복시메틸셀룰로오스(「CMC」라고도 함), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(「CMC 나트륨」이라고도 함), 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 아세트산프탈산셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 고분자; 폴리비닐피롤리돈(「PVP」라고도 함); 폴리비닐알코올(「PVA」라고도 함), 폴리에틸렌글리콜 등의 다가 알코올; 카르복시비닐 폴리머; 히알루론산나트륨(「HA」라고도 함), 콘드로이친황산 등의 뮤코다당류 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.
- [0077] 본 발명의 분산제로서, 셀룰로오스계 고분자, 폴리비닐피롤리돈, 다가 알코올, 뮤코다당류가 바람직하고, 셀룰

로오스계 고분자가 보다 바람직하고, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스가 더욱 바람직하고, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨이 보다 더 바람직하고, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨이 특히 바람직하다.

- [0078] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 분산제를 배합하는 경우, 분산제를 2종 이상 함께 이용해도 좋다.
- [0079] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 분산제를 배합하는 경우의 분산제의 함유량은, 분산제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.0001~0.1%(w/v)가 바람직하고, 0.0001%~0.01%(w/v)가 보다 바람직하다. 또한, 0.0001~0.001%(w/v), 0.0003~0.001%(w/v) 또는 0.001~0.01%(w/v)도 보다 바람직하다.
- [0080] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 완충제를 배합하는 경우의 완충제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 완충제를 적절하게 배합할 수 있다. 완충제로서, 예컨대, 트로메타몰, 인산 또는 그 염, 붕산 또는 그 염, 탄산 또는 그 염 혹은 유기산 또는 그 염 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.
- [0081] 인산 또는 그 염으로는, 인산, 인산3나트륨, 인산2수소나트륨, 인산수소나트륨(인산수소2나트륨), 인산3칼륨, 인산2수소칼륨, 인산수소2칼륨 등을 들 수 있다.
- [0082] 붕산 또는 그 염으로는, 붕산, 붕산나트륨, 붕산칼륨 등을 들 수 있다.
- [0083] 탄산 또는 그 염으로는, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등을 들 수 있다.
- [0084] 유기산 또는 그 염으로는, 시트르산, 아세트산, ε-아미노카프론산, 글루콘산, 푸마르산, 락트산, 아스코르빈산, 숙신산, 말레산, 말산, 아미노산류 또는 이들의 나트륨염, 칼륨염 등을 들 수 있다.
- [0085] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 완충제를 배합하는 경우, 완충제를 2종 이상 함께 이용해도 좋다.
- [0086] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 완충제를 배합하는 경우의 완충제의 함유량은, 완충제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.01~2%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.05~1%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.05~0.5%(w/v)가 특히 바람직하다. 또한, 0.05~0.1%(w/v), 0.05~0.2%(w/v), 0.1~0.5%(w/v) 또는 0.1~0.3%(w/v)도 보다 바람직하다.
- [0087] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 등장화제를 배합하는 경우의 등장화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 등장화제를 적절하게 배합할 수 있다. 등장화제로서, 예컨대, 이온성 등장화제나 비이온성 등장화제 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.
- [0088] 이온성 등장화제로는, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘 등을 들 수 있다.
- [0089] 비이온성 등장화제로는, 글리세린, 농글리세린, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 솔비톨, 만니톨, 트레할로오스, 말토오스, 수크로오스, 자일리톨 등을 들 수 있다.
- [0090] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 등장화제를 배합하는 경우, 등장화제를 2종 이상 함께 이용해도 좋다.
- [0091] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 등장화제를 배합하는 경우의 등장화제의 함유량은, 등장화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001~10%(w/v)가 바람직하고, 0.01~5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1~3%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.5~3%(w/v)가 특히 바람직하다.
- [0092] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 안정화제를 배합하는 경우의 안정화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 안정화제를 적절하게 배합할 수 있다. 안정화제로서, 예컨대, 에데트산 또는 그 염 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.
- [0093] 에데트산 또는 그 염으로는, 에데트산, 에데트산나트륨 등을 들 수 있다.
- [0094] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 안정화제를 배합하는 경우, 안정화제를 2종 이상 함께 이용해도 좋다.
- [0095] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 안정화제를 배합하는 경우의 안정화제의 함유량은, 안정화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001~1%(w/v)가 바람직하고, 0.005%~0.1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.01~0.05%(w/v)가 더욱 바람직하다.
- [0096] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 항산화제를 배합하는 경우의 항산화제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 항산

화제를 적절하게 배합할 수 있다. 항산화제로서, 예컨대, 아스코르빈산, 토코페롤, 디부틸히드록시톨루엔, 아황산나트륨 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.

- [0097] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 항산화제를 배합하는 경우, 항산화제를 2종 이상 함께 이용해도 좋다.
- [0098] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 항산화제를 배합하는 경우의 항산화제의 함유량은, 항산화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.01%~3%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1~2%(w/v)가 더욱 바람직하다.
- [0099] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 방부제를 배합하는 경우의 방부제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 방부제를 적절하게 배합할 수 있다. 방부제로는, 예컨대, 역성 비누류, 파라벤류, 유기산 또는 그 염, 클로로부탄올 및 질산은을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.
- [0100] 역성 비누류로는, 예컨대, 염화벤잘코늄, 브롬화벤잘코늄, 염화벤제트늄, 브롬화벤제트늄, 글루콘산클로로헥시딘, 염산클로로헥시딘을 들 수 있다.
- [0101] 파라벤류로는, 예컨대, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산에틸, 파라옥시벤조산프로필, 파라옥시벤조산부틸을 들 수 있다.
- [0102] 유기산 또는 그 염으로는, 예컨대, 소르빈산 또는 그 염, 디히드로아세트산나트륨이며, 그 중 소르빈산 또는 그 염으로는, 예컨대, 소르빈산나트륨, 소르빈산칼륨을 들 수 있다.
- [0103] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 방부제를 배합하는 경우, 방부제를 2종 이상 함께 이용해도 좋다.
- [0104] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 방부제를 배합하는 경우의 방부제의 함유량은, 방부제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있다. 방부제의 함유량은, 안전성에 악영향을 미치지 않을 정도의 양이면 되며, 그 상한은, 예컨대 1%(w/v)이며, 1%(w/v) 이하가 바람직하고, 0.5%(w/v) 이하가 보다 바람직하고, 0.1%(w/v) 이하가 더욱 바람직하고, 0.01%(w/v) 이하가 보다 더 바람직하다. 또한, 방부 작용을 발휘할 수 있는 양이면 되며, 그 하한은, 예컨대 0.0001%(w/v)이며, 0.0001%(w/v) 이상이 바람직하고, 0.001%(w/v) 이상이 보다 바람직하다. 방부제의 함유량으로는, 0.0001~1%(w/v)가 바람직하고, 0.001~0.5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.001~0.1%(w/v)가 더욱 바람직하다.
- [0105] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 pH 조절제를 배합하는 경우의 pH 조절제는, 의약품의 첨가제로서 사용 가능한 pH 조절제를 적절하게 배합할 수 있지만, 예컨대, 산 또는 염기이며, 산으로는 예컨대, 염산, 인산, 시트르산, 아세트산 등을 들 수 있고, 염기로는 예컨대, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등을 들 수 있고, 이들의 수화물 또는 용매화물이어도 좋다.
- [0106] 본 발명의 수성 현탁 조성물에 pH 조절제를 배합하는 경우, pH 조절제를 2종 이상 함께 이용해도 좋다.
- [0107] 본 발명의 수성 현탁 조성물의 pH는, 의약품으로서 허용되는 범위 내에 있으면 되지만, 상기 수성 현탁 조성물의 안정성의 관점에서 5 부근이 바람직하다. 4~6이 보다 바람직하고, 4.0~6.0이 더욱 바람직하고, 4.1~5.9가 보다 더 바람직하고, 4.5~5.5가 더욱 더 바람직하고, 4.7~5.3이 더욱 더 바람직하고, 5.0이 특히 바람직하다. 보다 구체적으로는, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0을 들 수 있다.
- [0108] 본 발명의 수성 현탁 조성물의 침투압비는, 의약품으로서 허용되는 범위 내에 있으면 되며, 예컨대 0.5~2.0이고, 0.7~1.6이 바람직하고, 0.8~1.4가 보다 바람직하고, 0.9~1.2가 더욱 바람직하다.
- [0109] 본 발명에 있어서, 수성 현탁 조성물이란 물을 용매로서 함유하는 현탁 조성물이며, 상기 수성 현탁 조성물은, 물을 80 질량% 이상 함유하는 것이 바람직하고, 90 질량% 이상 함유하는 것이 보다 바람직하고, 95 질량% 이상 함유하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0110] 본 발명에 있어서, 수성 현탁 조성물은, 고체 입자가 액체 중에 분산된 분산계이며, 상기 수성 현탁 조성물의 구성 성분이 전혀 용해되지 않아도 좋고, 또는 일부 용해되어 있어도 좋다. 또한 수성 현탁 조성물을 정지한 경우에는, 고체 입자가 침전된 상태이어도 좋고, 고체 입자가 침전된 상태라 하더라도 그 조성물을 흔들어서 섞는 것에 의해 다시 분산계로 복귀시킬 수 있다(재분산이라고도 함). 본 발명의 수성 현탁 조성물에는, 구성 성분이 전부 용해되어 있는 액상은 포함되지 않는다.
- [0111] 본 발명의 수성 현탁 조성물은, 특별히 언급하지 한, 시롤리무스 또는 그 염 이외의 점안제에 이용되는 유효 성

분을 포함하고 있어도 좋지만, 시롤리무스 또는 그 염이 유일한 유효 성분으로서 포함되어 있어도 좋다.

- [0112] 본 발명의 수성 현탁 조성물은, 예컨대, 환자에 대하여 경구 투여 또는 비경구 투여될 수 있지만, 비경구 투여되는 것이 바람직하다. 본 발명의 수성 현탁 조성물은 안과용으로 이용된다는 점에서, 비경구 투여로는 안국소 투여인 것이 바람직하고, 점안 투여, 결막 하 투여, 결막낭 내 투여, 테논낭 하 투여, 피부 투여가 보다 바람직하고, 저침습성의 관점에서도 점안 투여가 더욱 바람직하다. 또한 피부 투여로는 안검 피부 투여가 바람직하다.
- [0113] 본 발명의 수성 현탁 조성물은 안과에 이용된다. 따라서, 본 발명의 수성 현탁 조성물은 안과용 제제로서 이용할 수 있고, 그 제형은, 의약품으로서 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되는 것은 아니다. 제형으로는, 예컨대, 점안제, 연고제, 크림제, 겔제, 경피 흡수형 제제, 첩부제, 주사제 등을 들 수 있다. 특히 바람직하게는 점안제이다.
- [0114] 본 발명의 수성 현탁 조성물은, 적량을 1일 1회 또는 2회~6회로 나눠 투여하는 것이 바람직하다. 특히, 상기 수성 현탁 조성물이 점안제인 경우에는, 1안당 1적 또는 2적을 1회로 하여 1일 1회 또는 2회~4회로 나눠 점안하는 것이 바람직하고, 1안당 1적을 1회로 하여 1일 1회 또는 2회~4회로 나눠 점안하는 것이 더욱 바람직하고, 1안당 1적을 1회로 하여 1일 1회 또는 2회로 나눠 점안하는 것이 보다 바람직하고, 1안당 1적을 1회로 하여 1일 1회 점안하는 것이 특히 바람직하다. 한편, 본 발명의 수성 현탁 조성물을 1일 2회~4회로 나눠 점안하는 경우에는, 그 점안 간격은 적어도 1시간 이상이 좋고, 2시간 이상이 바람직하고, 3시간 이상이 보다 바람직하다. 1적은 통상, 약 0.01~약 0.1 mL이며, 약 0.015~약 0.07 mL이 바람직하고, 약 0.02~약 0.05 mL이 보다 바람직하고, 약 0.03 mL이 특히 바람직하다.
- [0115] 본 발명의 수성 현탁 조성물을 수용하는 용기는, 의약을 수용하는 용기로서 일반적으로 범용되는 용기라면 특별히 제한은 없지만, 특히, 상기 수성 현탁 조성물이 점안제인 경우에는, 멀티도즈형 용기, 1회용 유닛도즈형 용기 또는 PFMD(Preservative Free Multi Dose) 용기의 어느 것이어도 좋다. 한편, 용기의 소재에 특별히 제한은 없고, 일반적으로 범용되는 점안제의 용기이면 되지만, 바람직하게는 수지계 용기이며, 예컨대, 폴리에틸렌(PE)제, 폴리프로필렌(PP)제, 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET)제, 폴리부틸렌테레프탈레이트(PBT)제, 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머제, 폴리염화비닐제, 아크릴제, 폴리스티렌제, 폴리 환상 올레핀 코폴리머제 등의 용기를 이용할 수 있다. 또한, 수지계 용기의 재질이, 예컨대 폴리에틸렌이라면, 폴리에틸렌은 그 밀도에 의해 분류되며, 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)제, 중밀도 폴리에틸렌(MDPE)제, 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)제 등의 용기를 이용할 수 있다.
- [0116] 본 발명의 수성 현탁 조성물은, 범용되는 방법에 의해 조제할 수 있다. 예컨대, 정제수에 시롤리무스 또는 그 염 및 필요에 따라서 첨가하는 각 성분을 일부 용해 또는 현탁시키고, 필요에 따라서 습식 분쇄 처리를 행하고, 침투압, pH 등을 소정의 범위로 조정함으로써 조제할 수 있다.
- [0117] 본 발명의 수성 현탁 조성물은, 전술한 바와 같이 안과에 이용되지만, 예컨대, 안질환의 치료 및/또는 예방을 위해 유용하다는 점에서, 예컨대, 안질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 수성 현탁 조성물이다. 본 발명의 수성 현탁 조성물을, 안질환의 치료 및/또는 예방을 위해 사용하는 경우, 대상은 전안부의 질환이더라도 후안부의 질환이더라도 특별히 제한은 없지만, 침습성이 낮은 점안제로서 국소 투여할 수도 있다는 점에서, 특히 전안부의 질환의 치료 및/또는 예방을 위해 이용되는 것이 바람직하고, 구체적인 질환으로는, 예컨대, 각막염, 각막 내피 장애(각막 내피염, 반상 각막 디스트로피, 후상 각막 내피 디스트로피, 수포성 각막증), 각결막염, 결막염, 안검염, 마이봄선 기능 부전(「MGD」라고도 함), 안구 건조 증후군(「드라이아이」라고도 함), 세그렌 증후군, 알러지성 결막염, 포도막염, 안내염, 이식편대숙주병(「GVHD」라고도 함), 전안부의 수술후 염증, 안조직 이식 거절 반응에 의한 염증, 각막 감염증(세균성, 진균성, 아메바) 등을 들 수 있다. 본 발명의 수성 현탁 조성물을 안질환의 치료에 사용하는 경우, 전형적으로는, 치료상의 유효량의 본 발명의 수성 현탁 조성물을 환자에게 투여하여 사용된다.
- [0118] 본 발명에 있어서, 「환자」란 인간으로만 한정되지 않고 그 밖의 동물, 예컨대, 개, 고양이, 말 등도 의미한다. 본 발명에 있어서 환자는, 바람직하게는 포유동물이며, 보다 바람직하게는 인간이다. 본 발명에 있어서 「치료상의 유효량」이란, 미치료 대상과 비교하여, 질환 및 그 증상의 치료 효과를 가져오는 양, 또는 질환 및 그 증상의 진행의 지연을 가져오는 양 등을 가리킨다.
- [0119] 본 발명의 일양태는, 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하고, 및/또는 상기 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 45 μm 이하로 하는 것을 특징으로 하는 방법

이다. 본 발명의 방법은, 전술한 바와 같이, 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물에 있어서, pH를 4~6으로 조정하고, 및/또는 시롤리무스 또는 그 염의 평균 입자 직경을 45 μm 이하로 하는 것을 특징으로 한다. 한편, 상기 본 발명의 수성 현탁 조성물의 상세한 설명은, 본 발명의 시롤리무스 또는 그 염의 응집을 억제하는 방법에도 적용된다.

[0120] 본 발명의 일양태는, 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물 중의 시롤리무스의 분해를 억제하는 방법으로서, 상기 수성 현탁 조성물의 pH를 4~6으로 조정하는 것을 특징으로 하는 방법이다. 본 발명의 방법은, 전술한 바와 같이, 시롤리무스 또는 그 염 및 계면 활성화제를 함유하는 수성 현탁 조성물에 있어서, 그 pH를 4~6으로 조정하는 것을 특징으로 한다. 한편, 상기 본 발명의 수성 현탁 조성물의 상세한 설명은, 본 발명의 시롤리무스의 분해를 억제하는 방법에도 적용된다.

[0121] 본 발명의 일양태는, 치료가 필요한 환자에게, 치료상의 유효량의 본 발명의 수성 현탁 조성물을 투여하는 것을 특징으로 하는 안질환의 치료 방법이다. 본 발명의 안질환의 치료 방법은, 전술한 바와 같이, 안질환의 치료가 필요한 환자에게, 치료상의 유효량의 본 발명의 수성 현탁 조성물을 투여하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 안질환의 치료 방법에 있어서, 안질환은, 바람직하게는 전안부 질환이다. 한편, 상기 본 발명의 수성 현탁 조성물의 상세한 설명은, 본 발명의 안질환의 치료 방법에도 적용된다.

[0122] 본 발명의 일양태는, 안질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한, 본 발명의 수성 현탁 조성물의 사용이다. 본 발명의 사용은, 전술한 바와 같이, 안질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위해, 본 발명의 수성 현탁 조성물을 사용하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 사용에 있어서, 안질환은, 바람직하게는 전안부 질환이다. 한편, 상기 본 발명의 수성 현탁 조성물의 상세한 설명은, 본 발명의 사용에도 적용된다.

[0123] **실시예**

[0124] 이하에 제제예 및 시험예를 나타내지만, 이들은 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.

[0125] 제제예

[0126] 이하에 본 발명의 대표적인 제제예를 나타낸다. 한편, 하기 제제예에 있어서 각 성분의 배합량은 제제 100 mL 중의 함량이다.

[0127] 제제예 1

[0128]	시롤리무스	0.01 g
[0129]	폴리솔베이트 80	0.01 g
[0130]	하이프로멜로스	0.0001 g
[0131]	시트르산나트륨 수화물	0.1 g
[0132]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0133]	농글리세린	2.0 g
[0134]	염화벤잘코늄	0.001 g
[0135]	수산화나트륨/희염산	적량
[0136]	정제수	적량
[0137]	pH	5.0

[0138] 제제예 2

[0139]	시롤리무스	0.1 g
[0140]	폴리솔베이트 80	0.01 g
[0141]	CMC 나트륨	0.01 g
[0142]	시트르산나트륨 수화물	0.1 g

[0143]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0144]	농글리세린	1.5 g
[0145]	염화벤잘코늄	0.001 g
[0146]	수산화나트륨/회염산	적량
[0147]	정제수	적량
[0148]	pH	5.0
[0149]	<u>제제예 3</u>	
[0150]	시롤리무스	0.05 g
[0151]	스테아르산폴리옥실 40	0.1 g
[0152]	CMC 나트륨	0.001 g
[0153]	인산수소나트륨 수화물	0.05 g
[0154]	에데트산나트륨 수화물	0.02 g
[0155]	염화나트륨	0.8 g
[0156]	수산화나트륨/회염산	적량
[0157]	정제수	적량
[0158]	pH	5.0
[0159]	<u>제제예 4</u>	
[0160]	시롤리무스	0.2 g
[0161]	스테아르산폴리옥실 40	0.2 g
[0162]	하이프로멜로스	0.0005 g
[0163]	인산수소나트륨 수화물	0.05 g
[0164]	에데트산나트륨 수화물	0.075 g
[0165]	염화나트륨	1.2 g
[0166]	수산화나트륨/회염산	적량
[0167]	정제수	적량
[0168]	pH	5.0
[0169]	<u>제제예 5</u>	
[0170]	시롤리무스	0.1 g
[0171]	폴리솔베이트 80	0.005 g
[0172]	CMC 나트륨	0.01 g
[0173]	시트르산나트륨 수화물	0.05 g
[0174]	에데트산나트륨 수화물	0.02 g
[0175]	염화나트륨	0.9 g
[0176]	수산화나트륨/회염산	적량
[0177]	정제수	적량
[0178]	pH	5.0

[0179]	<u>제제예 6</u>	
[0180]	시롤리무스	0.1 g
[0181]	폴리솔베이트 80	0.05 g
[0182]	CMC 나트륨	0.01 g
[0183]	시트르산나트륨 수화물	0.1 g
[0184]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0185]	농글리세린	1.8 g
[0186]	수산화나트륨/회염산	적량
[0187]	정제수	적량
[0188]	pH	5.0
[0189]	<u>제제예 7</u>	
[0190]	시롤리무스	0.03 g
[0191]	폴리솔베이트 80	0.01 g
[0192]	CMC 나트륨	0.005 g
[0193]	인산수소나트륨 수화물	0.1 g
[0194]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0195]	염화나트륨	0.75 g
[0196]	염화벤잘코늄	0.001 g
[0197]	수산화나트륨/회염산	적량
[0198]	정제수	적량
[0199]	pH	5.0
[0200]	<u>제제예 8</u>	
[0201]	시롤리무스	0.03 g
[0202]	폴리솔베이트 80	0.05 g
[0203]	히드록시에틸셀룰로오스	0.01 g
[0204]	인산수소나트륨 수화물	0.1 g
[0205]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0206]	농글리세린	2.0 g
[0207]	수산화나트륨/회염산	적량
[0208]	정제수	적량
[0209]	pH	5.0
[0210]	<u>제제예 9</u>	
[0211]	시롤리무스	0.03 g
[0212]	폴리솔베이트 80	0.1 g
[0213]	하이프로멜로스	0.001 g
[0214]	시트르산나트륨 수화물	0.05 g

[0215]	농글리세린	1.8 g
[0216]	염화벤잘코늄	0.001 g
[0217]	수산화나트륨/회염산	적량
[0218]	정제수	적량
[0219]	pH	5.0
[0220]	<u>제제예 10</u>	
[0221]	시롤리무스	0.03 g
[0222]	폴리솔베이트 80	0.03 g
[0223]	하이프로멜로스	0.0003 g
[0224]	시트르산나트륨 수화물	0.1 g
[0225]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0226]	염화나트륨	0.85 g
[0227]	수산화나트륨/회염산	적량
[0228]	정제수	적량
[0229]	pH	5.0
[0230]	<u>제제예 11</u>	
[0231]	시롤리무스	0.1 g
[0232]	폴리옥실 35 피마자유	0.05 g
[0233]	히드록시에틸셀룰로오스	0.001 g
[0234]	시트르산나트륨 수화물	0.1 g
[0235]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0236]	염화나트륨	0.7 g
[0237]	염화벤잘코늄	0.001 g
[0238]	수산화나트륨/회염산	적량
[0239]	정제수	적량
[0240]	pH	5.0
[0241]	<u>제제예 12</u>	
[0242]	시롤리무스	0.1 g
[0243]	폴리옥실 35 피마자유	0.05 g
[0244]	폴리비닐피롤리돈	0.01 g
[0245]	인산수소나트륨 수화물	0.05 g
[0246]	에데트산나트륨 수화물	0.02 g
[0247]	농글리세린	1.4 g
[0248]	염화벤잘코늄	0.002 g
[0249]	수산화나트륨/회염산	적량
[0250]	정제수	적량

[0251]	pH	5.0
[0252]	<u>제제예 13</u>	
[0253]	시롤리무스	0.1 g
[0254]	폴리옥실 35 피마자유	0.1 g
[0255]	하이프로멜로스	0.005 g
[0256]	인산수소나트륨 수화물	0.1 g
[0257]	에데트산나트륨 수화물	0.05 g
[0258]	농글리세린	1.2 g
[0259]	수산화나트륨/회염산	적량
[0260]	정제수	적량
[0261]	pH	5.0
[0262]	<u>제제예 14</u>	
[0263]	시롤리무스	0.1 g
[0264]	폴리솔베이트 80	0.05 g
[0265]	폴리비닐알코올	0.01 g
[0266]	인산수소나트륨 수화물	0.05 g
[0267]	에데트산나트륨 수화물	0.03 g
[0268]	농글리세린	1.5 g
[0269]	수산화나트륨/회염산	적량
[0270]	정제수	적량
[0271]	pH	5.0
[0272]	<u>제제예 15</u>	
[0273]	시롤리무스	0.1 g
[0274]	폴리솔베이트 80	0.1 g
[0275]	하이프로멜로스	0.0003 g
[0276]	시트르산나트륨 수화물	0.1 g
[0277]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0278]	염화나트륨	0.85 g
[0279]	수산화나트륨/회염산	적량
[0280]	정제수	적량
[0281]	pH	5.0
[0282]	<u>제제예 16</u>	
[0283]	시롤리무스	0.1 g
[0284]	폴리솔베이트 80	0.1 g
[0285]	하이프로멜로스	0.01 g
[0286]	시트르산나트륨 수화물	0.05 g

[0287]	에데트산나트륨 수화물	0.03 g
[0288]	염화나트륨	0.7 g
[0289]	질산은	0.005 g
[0290]	수산화나트륨/회염산	적량
[0291]	정제수	적량
[0292]	pH	5.0
[0293]	<u>제제예 17</u>	
[0294]	시롤리무스	0.1 g
[0295]	폴리옥실 35 피마자유	0.05 g
[0296]	하이프로멜로스	0.001 g
[0297]	시트르산나트륨 수화물	0.1 g
[0298]	에데트산나트륨 수화물	0.03 g
[0299]	농글리세린	1.5 g
[0300]	클로로부탄올	0.01 g
[0301]	수산화나트륨/회염산	적량
[0302]	정제수	적량
[0303]	pH	5.0
[0304]	<u>제제예 18</u>	
[0305]	시롤리무스	0.1 g
[0306]	폴리솔베이트 80	0.05 g
[0307]	CMC 나트륨	0.01 g
[0308]	인산수소나트륨 수화물	0.1 g
[0309]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0310]	염화나트륨	0.9 g
[0311]	클로로부탄올	0.01 g
[0312]	수산화나트륨/회염산	적량
[0313]	정제수	적량
[0314]	pH	5.0
[0315]	<u>제제예 19</u>	
[0316]	시롤리무스	0.3 g
[0317]	폴리솔베이트 80	0.5 g
[0318]	히드록시에틸셀룰로오스	0.01 g
[0319]	인산수소나트륨 수화물	0.085 g
[0320]	에데트산나트륨 수화물	0.01 g
[0321]	농글리세린	2.0 g
[0322]	수산화나트륨/회염산	적량

- [0345] [컬럼] ACQUITY UPLC BEH C18(1.7 μm, 2.1 mm×50 mm)
- [0346] [가드 컬럼] ACQUITY UPLC BEH C18 VanguardPre-column(1.7 μm, 2.1 mm×5 mm)
- [0347] [컬럼 온도] 45℃
- [0348] [이동상] A액(20 mM 아세트산암모늄 완충액) 및 B액(메탄올-아세트니트릴 혼액(1:1))에 의한 그래디언트
- [0349] (3) 시험 결과 및 고찰 시험
- [0350] 결과를 표 2에 나타낸다.
- [0351] [표 2]

시험 결과	보관 조건 (온도, 습도)	조성물 1	조성물 2	조성물 3	조성물 4
잔존율(%)	60℃, 상황에 따라	56.7	97.7	59.1	65.0
	40℃, 20%	89.6	107.9	82.7	72.7

- [0352]
- [0353] 표 2에 나타난 바와 같이, 시롤리무스를 함유하는 조성물의 안정성은 pH에 의존하는 것이 명확해지고, 특히 pH 5의 부근에서 안정된 것이 나타났다.

[0354] 2. 응집 평가 및 안정성 시험

[0355] (1) 피험 제제의 조제

[0356] 미분쇄의 시롤리무스, 폴리솔베이트 80 및 정제수를 혼합한 후에, 비드밀로 평균 입자 직경 0.50 μm 이하가 될 때까지 습식 분쇄를 행하고, 그 후 하이프로멜로스 TC5(등록상표), 시트르산나트륨 수화물, 에데트산나트륨 수화물, 염화나트륨을 혼합하고, pH 조절제(염산 및/또는 수산화나트륨)와 정제수를 가하여 전량을 100 mL로 하고, 조성물 5의 피험 제제(pH 3.0; 현탁)를 조제했다. 또한, pH의 조정 이외는 조성물 5의 피험 제제와 동일한 방법으로, 조성물 6~10(pH 4.0~pH 6.0; 모두 현탁)을 조제했다. 조성물 11의 피험 제제에 관해서는, 비드밀로 평균 입자 직경 0.30 μm 이하가 될 때까지 습식 분쇄를 행한 것 외에는 조성물 8의 피험 제제와 동일한 방법으로 조제했다. 또한 조성물 12의 피험 제제에 관해서는, 분쇄한 시롤리무스(평균 입자 직경 : 2.5 μm)를 이용했지만, 습식 분쇄를 행하지 않은 것 외에는 조성물 8의 피험 제제와 동일한 방법으로 조제했다. 각 피험 제제 중에 포함되는 각 성분의 농도는 표 3에 나타낸 바와 같다.

[0357] [표 3]

피험 제제 [% (w/v)]	조성물 5	조성물 6	조성물 7	조성물 8	조성물 9	조성물 10	조성물 11	조성물 12	
시롤리무스	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
폴리솔베이트 80	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
하이프로멜로스	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003	0.0003	
에데트산나트륨 수화물	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
시트르산나트륨 수화물	적량								
염화나트륨	적량								
pH 조절제	적량								
정제수	적량								
pH	3.0	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	5.0	5.0	
사용한 시롤리무스의 평균 입자 직경 기준	0.50 μm 이하						0.30 μm 이하	2.5μm	

- [0358]
- [0359] (2) 시험 방법

[0360] 조성물 5~12의 피험 제제를, 각각 멸균한 용기에 5 mL씩 충전, 밀폐했다. 온도 60℃(습도는 상황에 따라)의 보온고에서 4주간 또는 온도 40℃ 습도 20%의 보온고에서 2주간 보관했다. 충전 직후와 4주간 또는 2주간 보관후의 시점에 있어서, 각 피험 제제에 관해 제타 전위·입경 측정 시스템(오오즈카 전자 주식회사 제조, ELSZ-

1000ZS)을 이용하여 평균 입자 직경을 측정하고, 입자 직경 증가비를 산출했다. 입자 직경 증가비에 관해서는 이하의 식으로 산출했다.

[0361] 입자 직경 증가비=(보관후의 평균 입자 직경)/(충전 직후의 평균 입자 직경)

[0362] 한편, 평균 입자 직경의 보다 상세한 측정 조건은 이하와 같다.

[0363] [측정 조건] 온도 : 25℃, 용매의 굴절률 : 1.3328, 용매의 점도 : 0.89, 산란 강도 : 오토, 입사광 필터 : 오토

[0364] [셀 조건] 적산 횟수 : 70회, 더스트컷트 : 10회

[0365] [해석 조건] 평균 입자 직경 해석 : 큐물런트(cumulant)법, 입도 분포 해석 : Marquardt법

[0366] 또한 온도 60℃(습도는 상황에 따라)에서 보관한 것에 관해서는, 각 피험 제제에 관해 상기 「1. 안정성 시험」과 동일하게 시롤리무스의 잔존율을 산출했다.

[0367] (3) 시험 결과 및 고찰

[0368] 시험 결과를 표 4에 나타낸다. 또 표 중의 「-」는 미실시를 나타낸다.

[0369] [표 4]

시험 결과	보관 조건 (온도, 습도)	조성물5	조성물6	조성물7	조성물8	조성물9	조성물10	조성물11	조성물12
평균 입자 직경 (μm)	충전 직후	0.32	0.39	-	0.48	-	0.38	0.17	6.40
	60℃, 상황에 따라	1.05	0.70	-	0.58	-	0.73	-	-
	40℃, 20%	-	-	-	0.47	-	-	0.17	6.40
입자 직경 증가비	60℃, 상황에 따라	3.28	1.79	-	1.21	-	1.92	-	-
	40℃, 20%	-	-	-	0.98	-	-	1	1
잔존율 (%)	60℃, 상황에 따라	79.9	97.9	100.2	100.3	99.5	95.9	-	-

[0370]

[0371] 표 4에 나타난 바와 같이, 입자 직경 증가비는 pH에 의존하는 것이 명확해지고, 특히 pH 5 부근을 극소로 하여, pH가 5로부터 멀어짐에 따라서 입자 직경 증가비가 증대하는 것이 나타났다. 입자 직경 증가비는 입자의 응집 정도를 나타내는 지표로 간주할 수도 있고, 즉 pH 5 부근이면 응집하기 어렵고, pH가 5로부터 멀어짐에 따라서 보관중에 응집하기 쉬워지는 것이 시사되었다. 또한 피험 제제에 이용하는 시롤리무스의 입자 직경이 큰 경우 (조성물 12)에는, 피험 제제의 조제 시점에 있어서 응집하기 쉬워지는 것이 시사된 한편, 조제 시점에 있어서 입자 직경이 크더라도 pH 5 부근이면 보관중에 응집하기 어려운 것이 나타났다.

[0372] 또한 표 4 및 상기 「1. 안정성 시험」의 표 2의 결과로부터, 시롤리무스를 함유하는 수성 현탁 조성물은 pH 5 부근에 있어서, 안정적이고 또한 응집하기 어려운 것이 나타났다.

[0373] 3. 응집 시험

[0374] (1) 피험 제제의 조제

[0375] 미분쇄의 시롤리무스, 각종 계면 활성화제 및 정제수를 혼합한 후에, 비드밀로 평균 입자 직경 0.50 μm 이하가 될 때까지 습식 분쇄를 행하고, 그 후 그 밖의 각 성분을 혼합하고, pH 조절제(염산 및/또는 수산화나트륨)와 정제수를 가하여 전량을 100 mL로 하여, 조성물 13~24(모두 현탁)를 조제했다. 각 피험 제제 중에 포함되는 각 성분의 농도는, 표 5 및 표 6에 나타낸 바와 같다. 한편, 표 5 중의 「MYS40」은 스테아르산폴리옥실 40, 「TCP5」는 폴리옥시에틸렌세틸에테르인산나트륨을 의미한다.

[0376] [표 5]

피험 제제 [% (w/v)]	조성물 13	조성물 14	조성물 15	조성물 16	조성물 17	조성물 18
시클리무스	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
폴리솔베이트 80	0.001	0.01	0.1	1	-	-
MYS40	-	-	-	-	0.1	-
TCP5	-	-	-	-	-	0.1
CMC 나트륨	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-
에데트산나트륨 수화물	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
농글리세린	적량					
시트르산나트륨 수화물	적량					
pH 조절제	적량					
정제수	적량					
pH	5.0					

[0377]

[0378] [표 6]

피험 제제 [% (w/v)]	조성물 19	조성물 20	조성물 21	조성물 22	조성물 23	조성물 24
시클리무스	1	1	0.1	0.1	0.1	0.1
폴리솔베이트 80	0.01	0.1	0.1	0.1	0.001	0.01
하이프로멜로스	0.001	0.001	-	0.0001	0.001	0.001
에데트산나트륨 수화물	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
농글리세린	적량					
시트르산나트륨 수화물	적량					
pH 조절제	적량					
정제수	적량					
pH	5.0					

[0379]

[0380] (2) 시험 방법

[0381] 조성물 13~24의 피험 제제를, 각각 멸균한 용기에 5 mL씩 충전, 밀폐했다. 온도 40°C 습도 20%에서 4주간 보관하고, 충전 직후와 4주간 보관후의 시점에 있어서, 상기 「2. 응집 평가 및 안정성 시험」과 동일한 방법에 의해 평균 입자 직경의 측정과 입자 직경 증가비를 산출했다.

[0382] (3) 시험 결과 및 고찰

[0383] 시험 결과를 표 7 및 표 8에 나타낸다. 한편 표 중의 「부적합」은, 피험 제제의 조제 시점에서, 응집이 많이 생성된 것을 육안으로 확인했기 때문에 보관을 행하지 않은 것을 나타낸다.

[0384] [표 7]

시험 결과	보관 조건 (온도, 습도)	조성물 13	조성물 14	조성물 15	조성물 16	조성물 17	조성물 18
평균 입자 직경 (μm)	충전 직후	부적합	0.45	0.38	1.41	0.36	0.38
	40°C, 20%	-	0.91	0.39	1.04	0.42	0.42
입자 직경 증가비	40°C, 20%	-	2.02	1.03	0.74	1.17	1.10

[0385]

[0386] [표 8]

시험 결과	보관 조건 (온도, 습도)	조성물19	조성물20	조성물21	조성물22	조성물23	조성물24
평균 입자 직경 (μm)	충전 직후	부적합	0.40	0.33	0.34	부적합	0.98
	40°C, 20%	-	0.40	0.33	0.37	-	1.19
입자 직경 증가비	40°C, 20%	-	1	1	1.09	-	1.21

[0387]

[0388] 표 7 및 표 8에 나타난 바와 같이, 시롤리무스의 양에 대하여 계면 활성화제의 양이 충분히 적고, 시롤리무스 1 중량부에 대하여 계면 활성화제 0.01 중량부를 함유하는 경우(조성물 13, 조성물 19, 조성물 23)에 있어서는, 모두 응집이 많아지는 것이 나타났다. 또한, 계면 활성화제의 종류나 분산제의 종류는, 입자의 응집에 큰 영향을 미치지 않는 것이 나타났다.

[0389] 4. 응집 시험

[0390] (1) 피험 제제의 조제

[0391] 미분쇄의 시롤리무스, 폴리솔베이트 80, 하이프로멜로스 TC5(등록상표), 염화나트륨, 시트르산나트륨 수화물, 에데트산나트륨 수화물 및 정제수를 혼합하고, pH 조절제(염산 및/또는 수산화나트륨)와 정제수를 가하여 전량을 100 mL로 하여, 조성물 25의 피험 제제(현탁)를 조제했다. 또한, 폴리솔베이트 80을 제외하는 것 이외는 조성물 25의 피험 제제와 동일한 방법으로, 조성물 26(현탁)을 조제했다. 또한, 미분쇄의 시롤리무스, 폴리솔베이트 80 및 정제수를 혼합한 후에, 비드밀로 약 1분에 걸쳐 습식 분쇄를 행하고, 그 후 하이프로멜로스 TC5(등록상표), 시트르산나트륨 수화물, 에데트산나트륨 수화물, 염화나트륨을 혼합하고, pH 조절제(염산 및/또는 수산화나트륨)와 정제수를 가하여 전량을 100 mL로 하여, 조성물 27의 피험 제제(현탁)를 조제했다. 각 피험 제제 중에 포함되는 각 성분의 농도는, 표 9에 나타난 바와 같다.

[0392] [표 9]

피험 제제 [% (w/v)]	조성물 25	조성물 26	조성물 27
시롤리무스	0.1	0.1	0.1
폴리솔베이트 80	0.1	-	0.1
하이프로멜로스	0.001	0.001	0.001
에데트산나트륨 수화물	0.01	0.01	0.01
시트르산나트륨 수화물	적량		
염화나트륨	적량		
pH 조절제	적량		
정제수	적량		
pH	7.0	7.0	5.0

[0393]

[0394] (2) 시험 방법

[0395] 조성물 25~27의 피험 제제를, 각각 멸균한 용기에 5 mL씩 충전, 밀폐했다. 온도 40°C 습도 20%에서 2주간 보관하고, 충전 직후와 2주간 보관후의 시점에 있어서, 상기 「2. 응집 평가 및 안정성 시험」과 동일한 방법에 의해 평균 입자 직경의 측정과 입자 직경 증가비를 산출했다.

[0396] (3) 시험 결과 및 고찰

[0397] 시험 결과를 표 10에 나타낸다.

[0398] [표 10]

시험 결과	보관 조건 (온도, 습도)	조성물 25	조성물 26	조성물 27
평균 입자 직경 (μm)	충전 직후	63.2	82.2	45.2
	40°C, 20%	183	279	101
입자 직경 증가비	40°C, 20%	2.90	3.39	2.23

[0399]

[0400] 표 10에 나타난 바와 같이, 미분쇄의 시롤리무스를 포함하는 피험 제제, 또는 단시간의 분쇄 처리를 한 피험 제제에서는, 충전 직후부터 평균 입자 직경이 크고, 또한 보관중에도 응집이 발생하기 쉬운 것이 나타났다. 따라서, 시롤리무스의 평균 입자 직경이 클수록 응집이 생기기 쉬운 것이 나타났다.

[0401] 5. 응집 시험

[0402] (1) 피험 제제의 조제

[0403] 상기 「2. 응집 평가 및 안정성 시험」의 조성물 5의 피험 제제와 동일한 방법으로, 조성물 28 및 29의 피험 제제(모두 현탁)를 조제했다. 각 피험 제제 중에 포함되는 각 성분의 농도는, 표 11에 나타난 바와 같다.

[0404] [표 11]

피험 제제 [% (w/v)]	조성물 28	조성물 29
시롤리무스	0.01	0.01
폴리술페이트 80	0.01	0.001
하이프로멜로스	0.001	0.001
에데트산나트륨 수화물	0.01	0.01
시트르산나트륨 수화물	적량	
염화나트륨	적량	
pH 조절제	적량	
정제수	적량	
pH	5.0	

[0405]

[0406] (2) 시험 방법

[0407] 조성물 28 및 29의 피험 제제를, 각각 멸균한 용기에 5 mL씩 충전, 밀폐했다. 온도 40°C 습도 20%에서 2주간 보관하고, 충전 직후와 2주간 보관후의 시점에 있어서, 상기 「2. 응집 평가 및 안정성 시험」과 동일한 방법에 의해 평균 입자 직경의 측정과 입자 직경 증가비를 산출했다.

[0408] (3) 시험 결과 및 고찰

[0409] 시험 결과를 표 12에 나타낸다.

[0410] [표 12]

시험 결과	보관 조건 (온도, 습도)	조성물 28	조성물 29
평균 입자 직경 (μm)	충전 직후	0.47	0.31
	40°C, 20%	0.61	0.46
입자 직경 증가비	40°C, 20%	1.30	1.48

[0411]

[0412] 표 12에 나타난 바와 같이, 시롤리무스 1 중량부에 대하여 계면 활성화제 1 중량부를 함유하는 경우(조성물 28), 시롤리무스 1 중량부에 대하여 계면 활성화제 0.1 중량부를 함유하는 경우(조성물 29)에 있어서는, 피험 제제 중의 계면 활성화제의 농도가 낮아도 응집이 발생하기 어려운 것이 나타났다.

[0413] 6. 응집 시험

[0414] (1) 피험 제제의 조제

[0415] 상기 「2. 응집 평가 및 안정성 시험」의 조성물 5의 피험 제제와 동일한 방법으로, 표 13에 나타내는 성분을 함유하는 조성물 30~35의 피험 제제(모두 현탁)를 조제했다. 각 피험 제제 중에 포함되는 각 성분의 농도는, 표 13에 나타낸 바와 같다.

[0416] [표 13]

피험 제제 [% (w/v)]	조성물 30	조성물 31	조성물 32	조성물 33	조성물 34	조성물 35
시롤리무스	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
폴리솔베이트 80	0.1	-	0.1	0.1	0.1	0.1
CO-35	-	0.1	-	-	-	-
하이프로멜로스	0.01	0.01	-	-	-	-
CMC 나트륨	-	-	0.01	-	-	-
HA	-	-	-	0.01	-	-
PVA	-	-	-	-	0.01	-
PVP	-	-	-	-	-	0.01
에데트산나트륨 수화물	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
농글리세린	적량					
인산2수소나트륨 수화물	적량					
pH 조절제	적량					
정제수	적량					
pH	5.0					

[0417]

[0418] (2) 시험 방법

[0419] 조성물 30~35의 피험 제제를, 각각 멸균한 용기에 5 mL씩 충전, 밀폐했다. 조성물 30 및 31은 실온에서 19개월 보관, 조성물 32~35은 실온에서 28개월 보관하고, 충전 직후와 보관후의 시점에 있어서, 상기 「2. 응집 평가 및 안정성 시험」과 동일한 방법에 의해 평균 입자 직경의 측정과 입자 직경 증가비를 산출했다.

[0420] (3) 시험 결과 및 고찰

[0421] 시험 결과를 표 14에 나타낸다.

[0422] [표 14]

시험 결과	보관 조건	조성물 30	조성물 31	조성물 32	조성물 33	조성물 34	조성물 35
평균 입자 직경 (μm)	충전 직후	0.62	0.73	0.55	0.63	0.53	0.53
	실온 보관	0.82	0.79	0.61	0.69	0.61	0.56
입자 직경 증가비	실온 보관	1.32	1.08	1.11	1.10	1.15	1.06

[0423]

[0424] 표 14에 나타난 바와 같이, 계면 활성화제의 종류나 분산제의 종류는, 입자의 응집에 큰 영향을 미치지 않는 것이 나타났다.

[0425] 산업상의 이용가능성

[0426] 본 발명은, 난수용성인 시롤리무스를 함유하는, 안과용, 특히 침습성이 낮은 점안제 등의 국소 투여에 이용되는 수성 현탁 조성물을 제공한다.