

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-2123

(P2020-2123A)

(43) 公開日 令和2年1月9日(2020.1.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4704 (2006.01)	A 6 1 K 31/4704	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	

審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-107703 (P2019-107703)	(71) 出願人	519209897 ダエウー ファーマシューティカル イン ダストリー カンパニー リミテッド DAEWOO PHARMACEUTIC AL IND. CO., LTD. 大韓民国 49393 プサン, サハーグ 、ダデーロ, 153
(22) 出願日	令和1年6月10日 (2019.6.10)	(74) 代理人	100189131 弁理士 佐伯 拓郎
(31) 優先権主張番号	10-2018-0073486	(74) 代理人	100182486 弁理士 中村 正展
(32) 優先日	平成30年6月26日 (2018.6.26)	(74) 代理人	100158872 弁理士 牛山 直子
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)	(74) 代理人	100147289 弁理士 佐伯 裕子

最終頁に続く








(54) 【発明の名称】 レバミピドを含有するドライアイ治療用水溶性多回用点眼剤組成物、並びにその可溶化及び安定化方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】レバミピドを含有するドライアイ治療用水溶性多回用点眼剤組成物、並びにその可溶化及び安定化方法の提供。

【解決手段】1回使い切りタイプのレバミピド水溶性点眼剤に防腐剤及びキレート剤を添加して保管中に沈殿を生じることなく安定に維持し、多回用点眼剤として使用する際に安全な成分を含有することを特徴とする、ドライアイ治療用点眼剤組成物及びその製造方法に関するものである。

【選択図】図1

性状観察		
比較例1	透明	
比較例2	析出	
比較例3	析出	
比較例4	析出	
比較例5	析出	
比較例6	透明	
実施例1	透明	

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分としてレバミピドを含む点眼液の製造方法であって、

(a) エチルパラベン、メチルパラベン及びプロピルパラベンからなる群から選ばれた一つ以上の防腐剤；レバミピド又はその薬学的に許容される塩；並びにヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれた一つ以上の安定化剤；に塩基を加えた後、水に溶解させて、pH 10 ~ 11 の水溶液点眼液を得る工程；

(b) アミノカプロン酸又はアミノカプロン酸とホウ酸の混合物から選ばれたいずれかの緩衝剤；並びにソルビトール、マンニトール、デキストロース、スクロース及びグリセリンからなる非イオン性浸透圧調節剤から選ばれた一つ以上の浸透圧調節剤；を加え、溶解させて、エドト酸、クエン酸、メタリン酸、ピロリン酸、ポリリン酸、リンゴ酸、酒石酸及びフィチン酸からなるアルカリ金属塩又はこれらの水和物から選ばれる一つ以上のキレート剤を添加し、溶解させて、酸で pH 7 ~ 8 に調整する工程；

(c) 工程 (b) から得られた透明な溶液をシリンジフィルターでろ過して、無菌性に製造する工程；

を含むことを特徴とする、レバミピドを含有するドライアイ治療用水溶性多回用点眼剤の可溶化及び安定化方法。

【請求項 2】

レバミピドは、0.5 ~ 2.0 w/v % の濃度で無色透明に可溶化されることを特徴とする、請求項 1 に記載のレバミピドを含有するドライアイ治療用水溶性多回用点眼剤の可溶化及び安定化方法。

【請求項 3】

前記防腐剤の濃度は、0.001 ~ 0.1 w/v % であることを特徴とする、請求項 1 に記載のレバミピドを含有するドライアイ治療用水溶性多回用点眼剤の可溶化及び安定化方法。

【請求項 4】

前記防腐剤は、高温水で溶解して使用することを特徴とする、請求項 1 に記載のレバミピドを含有するドライアイ治療用水溶性多回用点眼剤の可溶化及び安定化方法。

【請求項 5】

前記キレート剤の濃度は、0.01 ~ 5 w/v % であることを特徴とする、請求項 1 に記載のレバミピドを含有するドライアイ治療用水溶性多回用点眼剤の可溶化及び安定化方法。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法に従って製造された、

エチルパラベン、メチルパラベン及びプロピルパラベンからなる群から選ばれた一つ以上の防腐剤；

レバミピド又はその薬学的に許容可能な塩；

ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれた一つ以上の安定化剤；

アミノカプロン酸又はアミノカプロン酸とホウ酸の混合物から選ばれたいずれかの緩衝剤；

ソルビトール、マンニトール、デキストロース、スクロース、グリセリンからなる非イオン性浸透圧調節剤から選ばれた一つ以上の浸透圧調節剤；及び

エドト酸、クエン酸、メタリン酸、ピロリン酸、ポリリン酸、リンゴ酸、酒石酸、フィチン酸からなるアルカリ金属塩又はこれらの水和物から選ばれる一つ以上のキレート剤；を含むことを特徴とする、レバミピドを含有するドライアイ治療用水溶性多回用点眼剤組成物。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、レバミピドを水に溶解させて可溶化し、これを安定的に維持しながら、保存剤と添加剤成分を含有した、保存力及び治療効果に優れたドライアイ治療用水溶性多回用点眼剤組成物、並びにその可溶化及び安定化方法に関するものである。

【0002】

本発明のレバミピド水溶液を用いて、ドライアイの治療を目的とした多回用点眼剤組成物を提供することができる。

【0003】

レバミピド点眼液に保存剤を使用することは、特許文献1、2、3、4、及び5などに多数公知にされているが、前記文献は、レバミピド懸濁液剤に関するものであり、レバミピド水溶液に保存剤を用いて水溶性を安定的に維持する技術的手段は解決されていない。

10

【0004】

本発明者らは、特許文献6で、レバミピドの完全な水溶液状態の点眼液は、生体利用率が高く、利用者に拒否感がなく便利であることから、無菌性の製造と品質管理が経済的で、効率的な水溶液の製造方法を特許登録した。

【0005】

しかし、これは防腐剤が含まれない1回使い切りタイプの点眼剤であり、1回使い切りタイプの点眼剤は、包装などの生産単価が高く、長期間保管することができないという短所がある。

20

【0006】

これは、消費者にも費用負担が大きく、冷蔵保管など使用が不便な短所がある。

【0007】

しかし、レバミピド(rebamipide)主成分を利用した防腐剤添加水溶液点眼剤は製造することが難しく、防腐剤添加による安定性、保存力の試験を行う必要もある。

【0008】

そこで、本発明者らは、難溶性レバミピドを画期的に十分に高濃度水準で可溶化し、点眼剤投与経路に適した安全な防腐剤を用いて、保存力に優れ、長期間にわたって物理化学的に安定化した新しい多回用点眼水溶液を開発し、本発明を完成した。

30

【背景技術】

【0009】

国内ドライアイ患者は、毎年増加しつつあり、2004年度110万人から2014年には214万人へと増加する傾向にある。これにより、多くの患者が日常生活に不便を強いられて生活の質が低下し、激しいときには視力を失うなどの苦痛を被っている。

【0010】

ドライアイの原因は多様であるが、治療剤は限定的である。

【0011】

ドライアイ治療剤としては、免疫抑制剤であるシクロスポリン、粘液質分泌を促進するジクアホソルとレバミピド、眼の乾燥防止及び上皮細胞治癒を促進するヒアルロン酸点眼液などが販売されている。

40

【0012】

この中で、レバミピドは、ムチン産生を促進して粘液を分泌させ、ドライアイに効果があることが知られており、現在日本でムコスタ(登録商標)点眼液UD2%として販売されている。

【0013】

この製品は、白色の懸濁剤からなる製品であり、懸濁剤から発生する灼熱感、痛み、目のカスミなどの副作用が発生する問題がある。

【0014】

また、製造においても溶液状態の製剤と比較して、ろ過滅菌や蒸気滅菌が不可能であることから滅菌に必要な工程設計が複雑になり、無菌性の品質管理と保証が極めて困難であ

50

る。

【0015】

これらを克服するために、本発明者らは安全、且つ有効な新しい溶液状態の点眼液を開発して、特許文献6の特許を取得した。

【0016】

しかし、前記特許文献6の水溶液点眼剤は、防腐剤が入っていない1回使い切りタイプの点眼剤であり、1回使い切りタイプの包装単位であるため生産単価が高く、長期保管などが困難な短所がある。

【0017】

現在、防腐剤が添加されたレバミピド懸濁液は開発され使用されているが、防腐剤添加レバミピド水溶性点眼剤は開発されておらず、防腐剤を添加して多回用に製造すれば、生産単価が低くなり、消費者に安い価格で供給することができる。

【0018】

レバミピド懸濁点眼液に保存剤を使用する従来技術は、特許文献1、2、4及び5などに多数公知にされているが、前記文献は、レバミピド懸濁液剤に関するもので、レバミピド水溶液に保存剤を用いて水溶性を安定的に維持する技術的手段は解決されていない。

【0019】

また、特許文献3には、防腐剤を使用することができ、塩酸及びクエン酸から選ばれたpH調整剤が用いられ得るという記載があるが、防腐剤の具体的な実施例やキレート剤としての使用などは見いだせない。

【0020】

したがって、本発明では、防腐剤添加多回用点眼水溶液状態を開発し、室温保管時にも水溶性及び保存性に優れた組成物を発明して開示に至った。

【0021】

また、防腐力の効果は、韓国薬局方による保存力の試験により測定し、優れた保存力を維持する組成物を発明して開示に至った。

【0022】

本発明の製剤では、物理化学的に安定し、保存力に優れた点眼剤を開発することができた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0023】

【特許文献1】韓国公開特許第10-2014-0020289号公報

【特許文献2】韓国公開特許第10-2014-0087030号公報

【特許文献3】韓国公開特許第10-2011-0027786号公報

【特許文献4】韓国特許第10-1271959号公報

【特許文献5】韓国特許第10-1692578号公報

【特許文献6】韓国特許第10-1840256号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

本発明は、従来のレバミピド水溶液点眼剤が1回使い切りタイプの点眼剤であることを勘案して、そこに防腐剤を添加して多回用で製造することによって、物理化学的安定性に優れ保存力を有するレバミピド水溶性点眼剤組成物、並びにその可溶化及び安定化方法を提供する。

【0025】

本発明は、前記製剤技術でドライアイ治療のための有効な製剤を提供することに、その目的がある。

【課題を解決するための手段】

【0026】

10

20

30

40

50

本発明には、1回使い切りタイプのレバミピド水溶性点眼剤の問題点を解決するために、1回使い切りタイプのレバミピド水溶性点眼剤に結晶を生じない防腐剤を選択し、そこに防腐効果を向上させるキレート剤を添加することによって本発明を完成した。

【0027】

通常、レバミピド水溶性点眼剤では、一般に使用される防腐剤を添加した時に結晶が生じて懸濁化されるので、本発明者らは、結晶を生じない防腐剤を多様な実験を通じて研究した結果、パラオキシ安息香酸エステル類が適していることを見出した。さらに、前記防腐剤の防腐効果が不十分な点を補完するために、そこに適切なキレート剤を選択することによって、人体に無害で、点眼剤の水溶性を安定化し、長期保存が可能なレバミピド水溶性点眼剤の開発に成功した。

10

【0028】

本発明の薬理成分であるレバミピドの濃度は、0.5~2.0w/v%が好ましく、より好ましくは1.0~1.5w/v%である。

【0029】

特許文献6に開示された組成により調製するが、防腐剤及びキレート剤を添加する工程が追加されることを本発明の技術的特徴とする。

【0030】

前記防腐剤の使用濃度は、好ましくは0.001~0.1w/v%である。

【0031】

前記パラオキシ安息香酸エステル類防腐剤の中でも、混合時、レバミピド主成分が析出せず、防腐効果に優れたエチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベンから選ばれた一つ以上を選択することができ、点眼剤に使用が可能なメチルパラベン、プロピルパラベンの混合物が好ましい。

20

【0032】

キレート剤の使用濃度は、好ましくは0.01~5w/v%である。

【0033】

キレート剤は、エデト酸、クエン酸、メタリン酸、ピロリン酸、ポリリン酸、リンゴ酸、酒石酸、フィチン酸、及びこれらのアルカリ金属塩、及びその水和物からなる群から選ばれる少なくとも1種が好ましく、エデト酸、クエン酸、メタリン酸、ポリリン酸、及びこれらのアルカリ金属塩からなる群から選ばれる少なくとも1種がより好ましく、エデト酸のアルカリ金属塩であることが特に好ましい。

30

【0034】

前記の防腐剤とキレート剤の添加を伴ってレバミピド水溶性点眼剤を製造することにより、本発明者らは、新規で、人体に安定性が高く、貯蔵安定性に優れた水溶液状態の長期保管が可能なレバミピド点眼液組成物を発明することができた。

【0035】

本発明による可溶化と安定化のためのレバミピド水溶性点眼剤の製造方法は、大きく3工程からなり、(a)防腐剤、レバミピド又はその薬学的に許容可能な塩、及び安定化剤に、塩基を加え、水に溶解させ、pH10~pH11で得る工程；及び(b)緩衝剤と浸透圧調節剤を加え、溶解させ、酸でpH7~pH8に調整する工程；(c)キレート剤を加え、溶解させる工程；からなる。

40

【0036】

以降には、滅菌のためのろ過などの工程が適宜追加されていてもよい。

【0037】

前記工程により製造された水溶液に対して、韓国薬局方による保存力試験と安定性試験を行った。

【0038】

本発明により、防腐剤が添加され可溶化されたドライアイ治療用多回用レバミピド点眼剤が提供される。

【発明の効果】

50

【0039】

本発明のレバミピド水溶性点眼剤は、レバミピド溶液製剤の投与時に発生する副作用を最小化し、防腐剤及びキレート剤の添加により、溶解安定性と保存力に優れた長期保存が可能な優れた効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】比較例1～6、実施例1の方法で製造したときの性状を観察した結果の写真である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0041】

本発明は、本出願人によって先に登録された特許である特許文献6のレバミピド水溶性点眼液に基づくものであり、前記特許の組成物に防腐剤とキレート剤を添加して本発明の製剤を製造するものである。

【0042】

前記特許に記載されたように、本発明の薬理成分であるレバミピドの濃度は、0.5～2.0 w/v %が好ましく、より好ましくは1.0～1.5 w/v %である。

【0043】

0.5 w/v %未満のときには、その薬効が劣り、2.0 w/v %を超えると、結晶の生成が懸念され安定性が低下する一方で、その薬効の上昇効果は小さい。

【0044】

前記のレバミピドを可溶化するための可溶化剤は、NaOH、KOHなど点眼剤として使用が可能なものである。

【0045】

可溶化されたレバミピドを生体水準に調整されたpHで安定化させるための安定化剤は、セルロース誘導体であるヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースから選ばれた少なくとも一つ以上で構成され、その使用濃度は、0.1～1.0 w/v %であり、好ましくは0.4～0.6 w/v %である。

【0046】

0.1 w/v %未満のときには、結晶が生成されるおそれがあり、1.0 w/v %を超えると、副作用が発生するおそれがある。

【0047】

緩衝剤は、レバミピドを可溶化状態で保管時に生体適合したpH範囲を維持できるように機能し、様々な緩衝剤のうち、アミノカプロン酸単独又はアミノカプロン酸とホウ酸とを混合して使用することができ、その使用濃度は、0.1～1.0 w/v %であり、好ましくは0.2～0.5 w/v %である。

【0048】

0.1 w/v %未満のときには、結晶化が起こるおそれがあり、1.0 w/v %を超えると、人体に副作用が発生するおそれがある。

【0049】

浸透圧調節剤としては、ソルビトール、マンニトール、デキストロース、スクロース、グリセリンなどを含む非イオン性浸透圧調節剤から少なくとも一つを選択して使用し、使用濃度は0.5～10.0 w/v %であり、好ましくは1.0～4.0 w/v %である。

【0050】

0.5 w/v %未満のときには、浸透圧が低過ぎて粘膜に副作用が発生するおそれがあり、10.0 w/v %を超えると、浸透圧が高過ぎて薬物の吸収力が劣り、人体に副作用が発生するおそれがある。

【0051】

本発明において、緩衝剤と浸透圧調節剤を合わせた濃度は、全点眼用水溶液の浸透圧が100～300ミリオスモル(mOsm)、好ましくは130～250mOsmであるこ

10

20

30

40

50

とを特徴とする。

【0052】

前記の成分に、本発明の防腐剤とキレート剤をさらに添加してもよい。

【0053】

防腐剤としては、混合時にレバミピド主成分が析出されず、防腐効果に優れたエチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベンから選ばれた一つ以上を使用することができ、好ましくはメチルパラベン、プロピルパラベン又はこれらの混合物である。

【0054】

前記防腐剤の使用濃度は、好ましくは0.001~0.1w/v%であり、より好ましくは0.002~0.09w/v%、さらに好ましくは0.004~0.08w/v%、さらに好ましくは0.006~0.07w/v%、さらに好ましくは0.008~0.06w/v%、さらに好ましくは0.01~0.05w/v%である。

10

【0055】

前記防腐剤は、固相であるので、高温、例えば、80以上、85以上、90以上、95又は100の水に予め溶解して使用する。

【0056】

キレート剤は、防腐剤の効果を増進させるためのものであり、エデト酸、クエン酸、メタリン酸、ピロリン酸、ポリリン酸、リンゴ酸、酒石酸、フィチン酸及びこれらのアルカリ金属塩及びその水和物からなる群から選ばれる少なくとも1種が好ましく、エデト酸、クエン酸、メタリン酸、ポリリン酸及びこれらのアルカリ金属塩からなる群から選ばれる少なくとも1種がより好ましく、エデト酸のアルカリ金属塩が特に好ましい。

20

【0057】

キレート剤の使用濃度は、好ましくは0.01~5w/v%であり、より好ましくは0.01~4w/v%、さらに好ましくは0.01~3w/v%、さらに好ましくは0.01~2w/v%、さらに好ましくは0.01~1w/v%、さらに好ましくは0.01~0.5w/v%、さらに好ましくは0.01~0.1w/v%、さらに好ましくは0.01~0.05w/v%である。

【0058】

本発明は、防腐剤に熱を加えて水に溶解させた後、そこにレバミピド又はその薬学的に許容可能な塩と安定化剤を添加し、塩基を加えて、pH10~11に調整した状態で溶解させ、そこに緩衝剤と浸透圧調節剤を加えて溶解させ、酸でpH7~8に調整した後、キレート剤を加えて溶解させることによって、本発明の製剤を製造する。

30

【0059】

可溶化時にpHが10未満のときにはレバミピドの完全な溶解が難しく、pHが11を超えると塩基性物質の過使用による中和などの問題が発生する可能性があり、最終製品のpHが7未満のときには弱酸性を示して生体と不適合が示され、pHが8を超えると粘膜に疼痛誘発や細胞の損傷が発生する可能性がある。

【0060】

製造時に用いられる塩基性物質としては、NaOH、KOHが好ましく、酸としては、塩酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸などの薬学的に許容可能な無機及び有機酸が用いられ、酸は1M濃度溶液を0.5%(v/v)未満で使用する。

40

【0061】

以下、本発明を実施例及び試験例を通じて詳細に説明する。しかし、下記実施例及び試験例は本発明を例示するためのものであり、本発明の範囲がこれらに限定されるものではない。

【0062】

実施例1

【0063】

200mLのフラスコに蒸留水90mLとメチルパラベン0.04g、プロピルパラベン0.01gを添加し、100に加熱し、攪拌して溶解させた後、それが冷却するまで

50

撈拌した。

【0064】

前記溶液に、ヒプロメロース0.5gを添加し、撈拌して溶解させた後、レバミピド1.5gを添加し、撈拌して懸濁させた。

【0065】

前記懸濁液に、可溶化剤である1N NaOH溶液4.2mLを撈拌中に滴加し、pH10~11になるように調整して、レバミピドを全部溶解させた。

【0066】

前記溶液に、アミノカプロン酸0.3g及びD-ソルビトール2.45gを添加し、撈拌し、浸透圧を220mOsmol/kg~240mOsmol/kgに調整した。

10

【0067】

前記溶液に、エドト酸ナトリウム0.05gを添加し、撈拌して溶解させた後、得られた透明な溶液に1N HCl溶液を滴加し、pH7~8に調整した。

【0068】

得られた透明な溶液に、蒸溜水を添加し、全体積を100mLに合わせ、透明な溶液を取得した後、前記透明な溶液を0.2μmの孔径を有するシリンジフィルターでろ過し、無菌性に製造した。

【0069】

比較例1

【0070】

実施例1の保存剤とキレート剤を使用することを除いては、先に登録された特許である特許文献6に記載された方法と同様の方法で点眼液を製造した。

20

【0071】

比較例2

【0072】

200mLのフラスコに、蒸溜水90mLと溶液にヒプロメロース0.5gを添加し、撈拌して溶解させた後、レバミピド1.5gを添加し、撈拌して懸濁させた。

【0073】

前記懸濁液に可溶化剤である1N NaOH溶液4.2mLを撈拌しながら滴加し、pH10~pH11になるように調整し、レバミピドを全部溶解させた。

30

【0074】

前記溶液に、アミノカプロン酸0.3g及びD-ソルビトール2.45gを添加し、撈拌して浸透圧を220mOsmol/kg~240mOsmol/kgに調整した。

【0075】

前記溶液に、ベンザルコニウム塩化物0.01gを添加し、撈拌したが、結晶が析出し、懸濁液を形成した。得られた懸濁液に1N HCl溶液を滴加してpH7~pH8に調整した。

【0076】

得られた懸濁液に蒸溜水を添加し、全体積を100mLに合わせ、懸濁液を取得した。

【0077】

比較例3~5

【0078】

下記表1に示されるように、本発明の保存剤以外の保存剤として20%クロルヘキシジングルコン酸塩溶液(比較例3)、ポリクオタニウム-1(比較例4、5)を使用したこと以外は、比較例2と同様の方法で点眼液を製造した。

40

【0079】

比較例2と同様に結晶が析出し、懸濁液を形成した。

【0080】

比較例6

【0081】

50

200 mLのフラスコに、蒸溜水90 mLとメチルパラベン0.04 g、プロピルパラベン0.01 gを添加し、100 に加熱し、攪拌して溶解させた後、それが冷却するまで攪拌した。

【0082】

前記溶液に、ヒプロメロース0.5 gを添加し、攪拌して溶解させた後、レバミピド1.5 gを添加し、攪拌して懸濁させた。

【0083】

前記懸濁液に、可溶化剤である1N NaOH溶液4.2 mLを攪拌しながら滴加し、pH10~pH11になるように調整し、レバミピドを全部溶解させた。

【0084】

前記溶液に、アミノカプロン酸0.3 g及びD-ソルビトール2.45 gを添加し、攪拌して浸透圧を220 mOsmol/kg~240 mOsmol/kgに調整した。

【0085】

前記溶液に1N HCl溶液を滴加し、pH7~8に調整した。

【0086】

得られた透明な溶液に、蒸溜水を添加し、全体積を100 mLに合わせ、透明な溶液を取得した後、前記透明な溶液を0.2 μmの孔径を有するシリンジフィルターでろ過し、無菌性に製造した。

【0087】

前記実施例及び比較例の組成成分及び組成比を表1に示した。

【0088】

10

20

【表 1】

成分	分類	各実施例に添加される成分の量 (g/100mL)						
		比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6	実施例 1
レバミピド	主成分	1.50						
ヒプロメロース	安定化剤	0.50						
1N NaOH 溶液 (mL)	可溶化剤	4.20						
アミノカプロン 酸	緩衝剤	0.3						
D-ソルビトール	浸透圧 調節剤	2.45						
エデト酸ナトリ ウム	キレート 剤	-	-	-	-	-	-	0.05
ベンザルコニウ ム塩化物	保存剤	-	0.01	-	-	-	-	-
20% クロルヘキ シジングルコン 酸塩溶液		-	-	0.025	-	-	-	-
ポリクオタニウ ム-1		-	-	-	0.01	0.03	-	-
メチルパラベン		-	-	-	-	-	0.04	0.04
プロピルパラベ ン		-	-	-	-	-	0.01	0.01
1N HCl溶液 (mL)	pH調整剤	適量						
蒸留水	溶媒	100mL標線						

10

20

30

【0089】

試験例 1：比較例 1～5 の性状変化

【0090】

比較例 1 で防腐剤が添加されていない場合、透明な状態に製造されるが、本発明の防腐剤ではない他の防腐剤を使用した比較例 2～5 の場合、製造中に薬物が可溶化されるが、防腐剤を添加すると、主成分の沈殿が形成され、可溶化が不可能であった。

【0091】

一方、本発明の防腐剤を使用した比較例 6 と実施例 1 は、比較例 1 のように透明な状態に製造された。

40

【0092】

比較例 1～6 と実施例 1 の性状変化を図 1 に示した。

【0093】

図 1 に示されるように、点眼剤として使用可能な防腐剤には、メチルパラベンとプロピルパラベンが適していることが分かった。

【0094】

試験例 2：比較例 6 と実施例 1 の性状変化

【0095】

比較例 6 と実施例 1 は、図 1 に示されるように、透明な水溶液状態で維持されることが

50

分かった。

【 0 0 9 6 】

試験例 3 : 比較例 6 と実施例 1 の保存力変化

【 0 0 9 7 】

韓国薬局方の保存力の試験により試験 (5 個) を行い、比較例 6 の点眼液は表 2 に、実施例 1 の点眼液は表 3 に示した。

【 0 0 9 8 】

判定は、保存力の試験基準に従った。

【 0 0 9 9 】

【表 2】

10

菌種	菌名	初期菌数	7日後菌数	14日後菌数	28日後菌数	判定
細菌	黄色ブドウ球菌	623, 333	158, 666	950	N/D	不適合
	大腸菌	950, 000	3, 773, 333	800, 000	N/D	不適合
	緑膿菌	820, 000	1, 020, 000	6, 500, 000	N/D	不適合
真菌	Candida albicans	663, 333	486, 666	280, 000	N/D	適合
	Aspergillus brasiliensis	430, 000	180, 000	146, 666	N/D	適合

20

【 0 1 0 0 】

【表 3】

菌種	菌名	初期菌数	7日後菌数	14日後菌数	28日後菌数	判定
細菌	黄色ブドウ球菌	920, 000	0	0	0	適合
	大腸菌	397, 500	12, 500	45	0	適合
	緑膿菌	547, 500	10	83	0	適合
真菌	Candida albicans	530, 000	89, 000	540	0	適合
	Aspergillus brasiliensis	430, 000	215, 000	175, 000	65, 000	適合

30

【 0 1 0 1 】

上記表 2 ~ 3 に示されるように、比較例 6 と実施例 1 で透明な溶液状態が維持されたが、実施例 1 がキレート剤の添加により保存力に優れていたことが分かった。

【 0 1 0 2 】

以上で説明したように、本発明の防腐剤添加水溶液製剤は、安定性と保存力に優れ、その製造が容易で、多回用点眼液を提供することができる有用な発明である。

40

【 0 1 0 3 】

前記発明の詳細な説明は、単に本発明の例示的なものに過ぎず、これは単に本発明を説明するための目的で使用されたものであって、意味の限定や特許請求の範囲に記載された本発明の範囲を制限するために使用されるものではない。

【 0 1 0 4 】








したがって、本技術分野における通常の知識を有した者であれば、これらから多様な変形及び均等の他の実施例が可能であろう。

【 0 1 0 5 】

50

したがって、本発明の真の技術的保護範囲は添付された特許請求の範囲の技術的思想によって決定される。

【 図 1 】

性状観察		
比較例 1	透明	
比較例 2	析出	
比較例 3	析出	
比較例 4	析出	
比較例 5	析出	
比較例 6	透明	
実施例 1	透明	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 P 27/04	(2006.01)	A 6 1 P 27/04	
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08	

(72)発明者 ファン,スンウ

大韓民国 4 9 4 1 6 ブサン, サハ-グ, ダデ-ロ30, #9-203

(72)発明者 ユン,シヨル

大韓民国 4 7 3 6 8 ブサン, ブサンジン-グ, マンリサン-ロ11, #104-2205

(72)発明者 チョ,クァンヒョン

大韓民国 4 6 5 2 5 ブサン, ブク-グ, ファミョンシンドシ-ロ156, #111-1902

(72)発明者 ジ,ヨンフン

大韓民国 0 6 7 0 6 ソウル, ソチョ-グ, ナンブシュンファン-ロ309-ギル, 67, #902

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB24 CC10 DD22 DD26 DD38 DD43 DD45 DD51 DD67
 EE32 EE33 FF15 FF17 FF63
 4C086 AA01 AA02 BC28 MA03 MA05 MA17 MA58 NA02 NA03 ZA33