



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년03월06일
(11) 등록번호 10-1119610
(24) 등록일자 2012년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/382 (2006.01) A61K 31/5375

(2006.01)

A61K 31/498 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0121718

(22) 출원일자 2010년12월02일

심사청구일자 2011년09월23일

(56) 선행기술조사문헌

US20090069345 A1*

WO2008027340 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

한림제약(주)

경기도 용인시 처인구 영문로 2-27 (유방동)

(72) 발명자

이상용

경기도 용인시 처인구 백옥대로1370번길 6-4, 남경리치빌 203호 (유방동)

이근혁

경기도 용인시 기흥구 동백평촌로 15, 호수마을 계룡리슈빌아파트 1406동 201호 (동백동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

오국진

전체 청구항 수 : 총 3 항

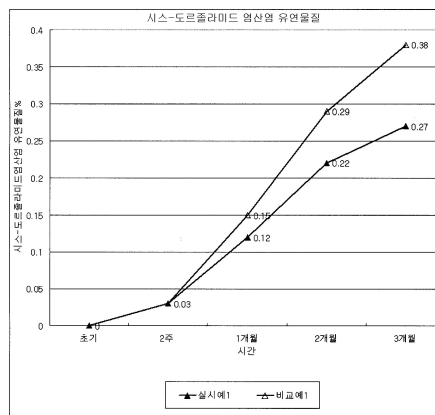
심사관 : 김범수

(54) 발명의 명칭 **도르졸라미드, 티몰롤 및 브리모니딘을 포함하는 안과용 액제 조성물**

(57) 요약

본 발명은 활성성분으로서 도르졸라미드 또는 그의 염, 티몰롤 또는 그의 염, 및 브리모니딘 또는 그의 염을 포함하는 안정하고 또한 무자극성의 안과용 액제 조성물을 제공한다. 구체적으로, 본 발명은 도르졸라미드 또는 그의 염 1 ~ 3 w/v%; 티몰롤 또는 그의 염 0.1 ~ 1 w/v%; 브리모니딘 또는 그의 염 0.1 ~ 0.5 w/v%; 폴리비닐 피롤리돈 1.0 ~ 1.5 w/v%; 염화나트륨 0.2 ~ 0.8 w/v%; 완충제 0.3 ~ 0.6 w/v%; 보존제; pH 조절제; 및 물로 구성된, 안과용 액제 조성물을 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

김진선

경기도 용인시 기흥구 동백8로 90, 백현마을 모아
미래도아파트 2409동 1606호 (동백동)

최병선

서울특별시 영등포구 선유서로 40, 101동 1106호
(문래동6가, 베어스타운아파트)

양재식

경기도 용인시 기흥구 흥덕중앙로105번길 41, 경남
아너스빌 1106동 1504호 (영덕동)

특허청구의 범위

청구항 1

도르졸라미드 또는 그의 염 1 ~ 3 w/v%; 티몰롤 또는 그의 염 0.1 ~ 1 w/v%; 브리모니딘 또는 그의 염 0.1 ~ 0.5 w/v%; 폴리비닐피롤리돈 1.0 ~ 1.5 w/v%; 염화나트륨 0.2 ~ 0.8 w/v%; 완충제 0.3 ~ 0.6 w/v%; 보존제; pH 조절제; 및 물로 구성된, 무-계면활성제 및 무-당류의 안과용 액제 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 도르졸라미드 염산염 1 ~ 3 w/v%; 티몰롤 말레산염 0.1 ~ 1 w/v%; 브리모니딘 주석산염 0.1 ~ 0.5 w/v%; 폴리비닐피롤리돈 1.0 ~ 1.5 w/v%; 염화나트륨 0.2 ~ 0.8 w/v%; 완충제 0.3 ~ 0.6 w/v%; 보존제; pH 조절제; 및 물로 구성된, 무-계면활성제 및 무-당류의 안과용 액제 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 도르졸라미드 염산염 2.23 w/v%; 티몰롤 말레산염 0.68 w/v%; 브리모니딘 주석산염 0.2 w/v%; 폴리비닐피롤리돈 1.14 w/v%; 염화나트륨 0.31 w/v%; 구연산 및 구연산 나트륨의 혼합물 0.46 w/v%; 염화벤잘코늄 0.005 w/v%; pH 조절제; 및 물로 구성된, 무-계면활성제 및 무-당류의 안과용 액제 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 활성성분으로서 도르졸라미드 또는 그의 염, 티몰롤 또는 그의 염, 및 브리모니딘 또는 그의 염을 포함하는 안정하고 또한 무자극성의 안과용 액제 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 도르졸라미드는 상승된 안압(intraocular pressure)의 치료에 유용한 카르보닉 안히드라아제 저해제(carbonic anhydrase inhibitors)로 알려져 있는 방향족 설포나미드 유도체로서, 염산염 등의 산부가염 형태로 녹내장 치료에 사용되는 약물이다(미국특허 제4,797,413호).

[0003] 브리모니딘은 화학명이 5-브로모-6-(2-이미다졸리디닐리덴아미노)퀴놀살린이며, 알파 아드레날린성 작용제로서 눈에 신경보호를 제공하기 위해 사용되는 약물로서, 주석산염 등의 형태로 녹내장 등의 치료에 사용된다 (미국특허 제3,890,319호, 제5,856,329호, 제6,194,415호, 제6,248,741호 등).

[0004] 티몰롤은 화학명이 (S)-(-)-1-(tert-부틸아미노)-3-[(4-몰포리노-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시]-2-프로판올이며, 베타 아드레날린성 수용체 차단제로서 알려져 있으며, 말레산염 형태로 녹내장 치료에 사용된다 (미국특허 제 4,195,085호 및 제4,861,760호 등).

[0005] 미국특허 제6,156,785호는 도르졸라미드와 같은 카르보닉 안히드라아제 저해제 및 티몰롤과 같은 베타 아드레날린성 수용체 차단제를 포함하는 조성물을 눈에 투여하여 시신경 및 망막 산소분압(retinal oxygen tension)을 증가시키는 방법을 개시한 바 있다. 또한, 미국특허 제6,313,155호는 도르졸라미드와 같은 카르보닉 안히드라아제 저해제 및 티몰롤과 같은 베타 아드레날린성 수용체 차단제를 동시에 투여하여 망막 혈류(retinal blood flow)를 증가시키는 방법을 개시한 바 있다. 1998년도에 도르졸라미드 2.0% 및 티몰롤 0.5%를 함유하는 녹내장 치료용 제제(제품명: 코슈TM(CosoptTM), MSD)가 미국 FDA의 승인을 받아 현재 임상에서 사용되고 있다. 상기 코슈TM (한국 MSD)은 도르졸라미드 염산염 및 티몰롤 말레산염과 함께, 히드록시에틸 셀룰로오스, 만니톨, 구연산 나트륨, 수산화나트륨, 염화 벤잘코늄을 멸균수에 용해시켜 얻어진 제제이다.

[0006] 국제특허공개 제W02003/088973호(대한민국 특허등록 제10-0723189호)는 0.2 중량%의 브리모니딘 및 0.5 중량%의 티몰롤을 포함하는, 녹내장 또는 고안압증의 치료에 유용한 안과용 조성물을 개시한 바 있다. 상기 조성물은 2007년도에는 콤비간TM(CombiganTM, 알러간)으로 미국 FDA의 승인을 받아 현재 임상에서 사용되고 있다.

[0007] 상기 코슈TM 및 콤비간TM은 녹내장 환자의 치료를 목적으로 사용되고 있으며, 녹내장이 심한 환자의 경우에는 5분

의 휴식기를 가지며 1회 2번 투여한다. 따라서, 환자가 5분 후의 점안을 잊어버리기 쉬워 환자의 복약순응도가 낮은 단점이 있다. 최근, 미국특허공개 제2009/0069345호는 1일 1회 투여가 가능한 도르졸라미드, 티몰롤, 및 브리모니딘의 복합 녹내장 치료용 조성물을 개시한 바 있다. 상기 미국특허공개 제2009/0069345호에 따른 조성물은 상기 활성성분(즉, 도르졸라미드, 티몰롤, 및 브리모니딘)에 추가하여 가용화제로서 폴리옥실 40 스테아레이트 및 등장화제(tonifying agent) 염화나트륨 및 만니톨을 포함한다. 특히, 자극성을 감소시키기 위하여는 만니톨을 필수적으로 사용하여야 함을 개시하고 있으며, 화학적 안정성을 달성하기 위하여 폴리옥실 40 스테아레이트와 같은 가용화제를 필수적으로 포함한다.

[0008] 그러나, 점안용 제제의 특성 상 제제 중에 함유되는 첨가제들은 가능한 한 최소화하는 것이 안전성 측면에서 바람직하다. 따라서 폴리옥실 40 스테아레이트와 같은 계면활성제 등의 사용 및 미생물 번식에 좋은 조건을 제공할 수 있는 만니톨과 같은 당류의 사용은 가능한 한 회피하면서, 우수한 안정성 및 저자극성을 갖는 안과용 제제를 개발하는 것이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 녹내장 치료에 유용한 3성분계 안과용 제제, 즉 도르졸라미드 또는 그의 염, 티몰롤 또는 그의 염, 및 브리모니딘 또는 그의 염을 포함하는 3성분계 안과용 제제로서, 첨가제를 최소화한 안정하고 또한 무자극성의 안과용 액제 조성물을 제공한다.

[0010] 즉, 본 발명은 도르졸라미드 또는 그의 염, 티몰롤 또는 그의 염, 및 브리모니딘 또는 그의 염을 포함하는 안정하고 또한 무자극성의 안과용 액제 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 일 태양에 따라, 도르졸라미드 또는 그의 염 1 ~ 3 w/v%; 티몰롤 또는 그의 염 0.1 ~ 1 w/v%; 브리모니딘 또는 그의 염 0.1 ~ 0.5 w/v%; 폴리비닐피롤리돈 1.0 ~ 1.5 w/v%; 염화나트륨 0.2 ~ 0.8 w/v%; 완충제 0.3 ~ 0.6 w/v%; 보존제; pH 조절제; 및 물로 구성된, 안과용 액제 조성물이 제공된다.

[0012] 일 구현예에서, 도르졸라미드 염산염 1 ~ 3 w/v%; 티몰롤 말레산염 0.1 ~ 1 w/v%; 브리모니딘 주석산염 0.1 ~ 0.5 w/v%; 폴리비닐피롤리돈 1.0 ~ 1.5 w/v%; 염화나트륨 0.2 ~ 0.8 w/v%; 완충제 0.3 ~ 0.6 w/v%; 보존제; pH 조절제; 및 물로 구성된, 안과용 액제 조성물이 제공된다.

[0013] 다른 구현예에서, 도르졸라미드 염산염 2.23 w/v%; 티몰롤 말레산염 0.68 w/v%; 브리모니딘 주석산염 0.2 w/v%; 폴리비닐피롤리돈 1.14 w/v%; 염화나트륨 0.31 w/v%; 구연산 및 구연산 나트륨의 혼합물 0.46 w/v%; 염화벤잘코늄 0.005 w/v%; pH 조절제; 및 물로 구성된, 안과용 액제 조성물이 제공된다.

발명의 효과

[0014] 활성성분으로서 도르졸라미드 또는 그의 염, 티몰롤 또는 그의 염, 및 브리모니딘 또는 그의 염을 포함하고, 특정 점증제 즉 폴리비닐피롤리돈을 사용하고 기타 첨가제로서 염화나트륨, 완충제, 보존제, pH 조절제를 물에 용해시켜 3성분계 안과용 액제 조성물 형태로 제조하였을 때, 폴리옥실 40 스테아레이트와 같은 계면활성제를 사용하지 않고도 우수한 안정성을 달성할 수 있으며, 또한 미생물 번식에 좋은 조건을 제공할 수 있는 만니톨과 같은 당류를 사용하지 않고도 자극성을 최소화할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 특히, 본 발명에 따른 안과용 액제 조성물은 첨가제의 종류가 최소화되어 있으며, 따라서 무-계면활성제(surfactant-free) 및 무-당류(glucose-free)[특히 무-만니톨(mannitol-free)]의 안과용 액제 조성물의 제조가 가능하므로, 눈에 직접 투여되는 점안용 제제로 매우 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 도르졸라미드 염산염의 기지 유연물질인 시스-도르졸라미드 염산염의 함량(중량%)을 측정된 결과이다.

도 2는 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 도르졸라미드 염산염으로부터 유래한 미지 유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정된 결과이다.

도 3은 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 도르졸라미드 염산염으로부터 유래한 총 유

연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이다.

도 4는 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 티몰롤 말레산염으로부터 유래한 미지유연 물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이다.

도 5는 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 티몰롤 말레산염으로부터 유래한 총 유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이다.

도 6은 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 브리모니딘 주석산염으로부터 유래한 미지 유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이다.

도 7은 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 브리모니딘 주석산염으로부터 유래한 총 유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 본 발명은, 도르졸라미드 또는 그의 염 1 ~ 3 w/v%; 티몰롤 또는 그의 염 0.1 ~ 1 w/v%; 브리모니딘 또는 그의 염 0.1 ~ 0.5 w/v%; 폴리비닐피롤리돈 1.0 ~ 1.5 w/v%; 염화나트륨 0.2 ~ 0.8 w/v%; 완충제 0.3 ~ 0.6 w/v%; 보존제; pH 조절제; 및 물로 구성된, 안과용 액제 조성물을 제공한다.
- [0017] 본 발명의 조성물은 활성성분으로서 도르졸라미드 또는 그의 염, 티몰롤 또는 그의 염, 브리모니딘 또는 그의 염을 포함한다. 도르졸라미드 또는 그의 염으로는 도르졸라미드 염산염을 바람직하게 사용할 수 있으며, 1 ~ 3 w/v%, 더욱 바람직하게는 약 2.23 w/v%의 농도로 함유될 수 있다. 티몰롤 또는 그의 염으로는 티몰롤 말레산염을 바람직하게 사용할 수 있으며, 0.1 ~ 1 w/v%, 더욱 바람직하게는 약 0.68 w/v%의 농도로 함유될 수 있다. 브리모니딘 또는 그의 염으로는 브리모니딘 주석산염을 바람직하게 사용할 수 있으며, 0.1 ~ 0.5 w/v%, 더욱 바람직하게는 약 0.2 w/v%의 농도로 함유될 수 있다.
- [0018] 본 발명에 따른 안과용 액제 조성물은 최소화된 첨가제를 함유한다. 즉, 본 발명에 따른 조성물은 증점제로서 폴리비닐피롤리돈, 등장화제로서 염화나트륨, 완충제, 보존제, pH 조절제를 포함한다.
- [0019] 상기 폴리비닐피롤리돈은 얻어지는 안과용 액제 조성물의 점도를 2.5 ~ 3.5 cps의 범위로 유지시키는데 필요한 함량으로 함유될 수 있으며, 예를 들어 1.0 ~ 1.5 w/v%, 더욱 바람직하게는 약 1.14 w/v%의 농도로 함유될 수 있다.
- [0020] 상기 염화나트륨은 얻어지는 안과용 액제 조성물의 삼투압을 250 ~ 350 mOsm (바람직하게는 280 ~ 300 mOsm)의 범위로 유지시키는데 필요한 함량으로 함유될 수 있으며, 예를 들어 0.2 ~ 0.8 w/v%, 더욱 바람직하게는 약 0.31 w/v%의 농도로 함유될 수 있다.
- [0021] 상기 완충제는 다양한 산 및 그의 염의 조합을 사용할 수 있으며, 예를 들어 구연산 및 구연산 나트륨의 조합을 사용할 수 있다. 상기 완충제의 농도는 0.3 ~ 0.6 w/v%의 범위일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 본 발명의 안과용 액제 조성물은 약 0.013 w/v% 구연산 및 약 0.45 w/v% 구연산나트륨을 함유할 수 있다.
- [0022] 상기 보존제는 안과용 체제에서 통상적으로 사용되는 보존제(예를 들어 염화벤잘코늄 등)를 사용할 수 있으며, 그 함량은 크게 제한되는 것은 아니나, 0.002 ~ 0.05 w/v%, 바람직하게는 0.005 w/v%를 함유할 수 있다. 또한, 상기 pH 조절제는 얻어지는 안과용 액제 조성물의 pH를 적절한 범위, 예를 들어 약 pH 5.2로 조정하기 위하여 가해질 수 있으며, 통상 염산 또는 수산화나트륨을 사용할 수 있다. 상기 pH 조절제는 적절한 범위의 pH를 얻기 위하여 필요한 양으로 사용될 수 있으며, 특별히 제한되는 것은 아니다.
- [0023] 본 발명의 조성물에 있어서, 수성 매질로 사용되는 상기 물은 안과용 제제의 제조에 적합한 멸균정제수, 주사용수 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 안과용 액제 조성물은 상기 활성성분 및 첨가제를 물에 용해시켜 얻을 수 있다. 본 발명에 따른 안과용 액제 조성물은 통상의 점안제(eye drop) 형태로 사용될 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 구현예에서, 도르졸라미드 염산염 1 ~ 3 w/v%; 티몰롤 말레산염 0.1 ~ 1 w/v%; 브리모니딘 주석산염 0.1 ~ 0.5 w/v%; 폴리비닐피롤리돈 1.0 ~ 1.5 w/v%; 염화나트륨 0.2 ~ 0.8 w/v%; 완충제 0.3 ~ 0.6 w/v%; 보존제; pH 조절제; 및 물로 구성된, 안과용 액제 조성물이 제공된다.
- [0025] 본 발명의 다른 구현예에서, 도르졸라미드 염산염 2.23 w/v%; 티몰롤 말레산염 0.68 w/v%; 브리모니딘 주석산염 0.2 w/v%; 폴리비닐피롤리돈 1.14 w/v%; 염화나트륨 0.31 w/v%; 구연산 및 구연산 나트륨의 혼합물 0.46 w/v%; 염화벤잘코늄 0.005 w/v%; pH 조절제; 및 물로 구성된, 안과용 액제 조성물이 제공된다.

[0026] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0027] **실시예 1. 점안용 액제**

[0028] 멸균 정제수 400 ml에 폴리비닐피롤리돈 11.4g을 가하여 80 내지 95℃로 가열하며 교반하여 용해시켰다. 상기 용액을 45 내지 50℃의 온도로 냉각한 후, 도르졸라미드 염산염 22.26g, 티몰롤 말레산염 6.83g, 염화벤잘코늄 0.05g, 구연산 0.13g, 구연산나트륨 수화물 4.5g, 염화나트륨 3.14g을 가하고 교반하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각하고, 브리모니딘 주석산염 2g을 가하여 교반시켜 용해시켰다. 얻어진 용액에 염산을 사용하여 pH를 5.2로 조정한 후, 멸균 정제수를 가하여 최종 부피를 1,000 ml로 맞추어 점안용 액제를 제조하였다.

[0029] **비교예 1. 점안용 액제**

[0030] 멸균 정제수 600 ml에 히드록시에틸셀룰로오스 4.75g을 가하여 80 내지 95℃로 가열하며 교반하여 용해시켰다. 상기 용액을 45 내지 50℃의 온도로 냉각한 후, 도르졸라미드 염산염 22.26g, 티몰롤 말레산염 6.83g, 염화벤잘코늄 0.05g, 구연산 0.13g, 구연산나트륨 수화물 2.94g, 만니톨 16.0g을 가하고 교반하였다. 상기 용액을 실온으로 냉각하고, 브리모니딘 주석산염 2g을 가하여 교반시켜 용해시켰다. 얻어진 용액에 수산화나트륨을 사용하여 pH를 5.2로 조정한 후, 멸균 정제수를 가하여 최종 부피를 1,000 ml로 맞추어 점안용 액제를 제조하였다.

[0031] **시험예 1. 유연물질측정시험**

[0032] **(1) 도르졸라미드 염산염의 유연물질 측정시험**

[0033] 실시예 1 및 비교예 1에서 제조한 점안용 액제를 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 도르졸라미드 염산염의 유연물질의 변화를 고속액체크로마토그래피 (HPLC)로 측정하였다. HPLC 조작조건은 다음과 같다.

[0034] <도르졸라미드 염산염의 유연물질 시험 조건 (HPLC)>

[0035] - 컬럼 : Luna C₈ 컬럼 (25cmx4.6mm, 5μm)

[0036] - 컬럼온도 : 30 ℃

[0037] - 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 253nm)

[0038] - 이동상A : 인산 2mL을 1000mL용량플라스크에 넣고 물로 표선을 맞추어 제조한 후, 여과하여 사용하였다.

[0039] - 이동상B : 아세트니트릴을 여과하여 사용하였다.

[0040] - 용액A : 이동상A와 이동상B를 95 : 5의 비율(부피비)로 혼합하여 사용하였다.

[0041] - 유속: 1.2 mL/분

[0042] - 분석시간(Run time) : 30분

[0043] - 농도구배: 하기 표 1의 이동상 농도구배 사용

표 1

[0044]

시간(분)	이동상A (%)	이동상B (%)
0	95	5
15.0	95	5
15.1	5	95
20.0	5	95
20.1	95	5
30.0	95	5

[0045] <시험결과>

[0046] 상기 조건으로 측정된 유연물질의 변화는 도 1 내지 도 3과 같다. 도 1은 도르졸라미드 염산염의 기지 유연물질인 시스-도르졸라미드 염산염의 함량(중량%)을 측정한 결과이고, 도 2는 미지유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이며, 도 3는 총 유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이다. 도 1 내지 도 3의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 점안용 액제 조성물은 비교예 1의 제제에 비하여 시스-도르졸라미드염산염, 미지유연물질 및 총 유연물질의 생성이 적어 우수한 안정성을 나타내었다.

[0047] **(2) 티몰롤 말레산염의 유연물질 측정시험**

[0048] 실시예 1 및 비교예 1에서 제조한 점안용 액제를 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 도르졸라미드 염산염의 유연물질의 변화를 고속액체크로마토그래피 (HPLC)로 측정하였다. HPLC 조작조건은 다음과 같다.

[0049] <티몰롤 말레산염의 유연물질 시험 조건 (HPLC)>

[0050] - 컬럼 : Capcellpak C₁₈ 컬럼 (25cmx4.6mm, 5μm)

[0051] - 컬럼온도 : 40 ℃

[0052] - 검출기 : 자외부흡광도계 (측정파장 : 295nm)

[0053] - 용액A : 인산이수소나트륨 이수화물(NaH₂PO₄?2H₂O) 24.9g을 취하여 2000mL용량플라스크에 넣고 물 1900mL로 녹였다. 인산으로 pH2.8로 조정 한 후 물로 표선을 맞춘 후, 여과하여 사용하였다.

[0054] - 이동상 : 용액A와 메탄올을 1200 : 800의 비율(부피비)로 혼합하여 여과하여 사용하였다.

[0055] - 유속: 1.0 mL/분

[0056] - 분석시간(Run time) : 15분

[0057] <시험결과>

[0058] 상기 조건으로 측정된 유연물질의 변화는 도 4 및 도 5와 같다. 도 4는 미지유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이며, 도 5는 총 유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이다. 도 4 및 도 5의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 점안용 액제 조성물은 비교예 1의 제제에 비하여 미지유연물질 및 총 유연물질의 생성이 적어 우수한 안정성을 나타내었다.

[0059] **(3) 브리모니딘 주석산염의 유연물질 측정시험**

[0060] 실시예 1 및 비교예 1에서 제조한 점안용 액제를 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 3개월 동안 보관하면서, 도르졸라미드 염산염의 유연물질의 변화를 고속액체크로마토그래피 (HPLC)로 측정하였다. HPLC 조작조건은 다음과 같다.

[0061] <브리모니딘 주석산염의 유연물질 시험 조건 (HPLC)>

[0062] - 컬럼 : LiChrospher 60 RP select B (5μm, 4 x 250mm)

[0063] - 컬럼온도 : 30 ℃

[0064] - 검출기 : 자외부흡광도계 (측정파장 : 248nm)

[0065] - 이동상A : NaH₂PO₄?2H₂O 7.8g과 인산 5.0g을 달아 물로 희석하여 1L로하고 인산 또는 NaH₂PO₄?2H₂O로 pH를 2.0-2.2로 조정하여 완충용액을 제조한 후, 여과하여 사용하였다.

[0066] - 이동상B : 아세트니트릴에 인산을 넣어 0.05%(V/V)로 한 후, 여과하여 사용하였다.

[0067] - 유속: 0.8 mL/분

[0068] - 분석시간(Run time) : 50분

[0069] - 농도구배: 하기 표 2의 이동상 농도구배 사용

표 2

시간(min)	이동상 A(%)	이동상 B(%)
0	95	5
30	73	27
35	73	27
40	95	5
50	95	5

[0071] <시험결과>

[0072] 상기 조건으로 측정된 유연물질의 변화는 도 6 및 도 7과 같다. 도 6은 미지유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이며, 도 7은 총 유연물질의 함량(중량%) 변화를 측정한 결과이다. 도 6 및 도 7의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 점안용 액제 조성물은 비교예 1의 제제에 비하여 미지유연물질 및 총 유연물질의 생성이 적어 우수한 안정성을 나타내었다.

[0073] 시험예 2. 장기보존시험 및 가속시험

[0074] (1) 장기 보존 시험

[0075] 실시예 1에서 제조한 점안용 액제를 15~25℃ 및 60%의 상대습도의 조건에서 12개월 동안 보관하면서, 장기 보존 시험을 수행하였다. HPLC 분석조건은 시험예 1과 동일하며, 그 결과는 다음 표 3과 같다.

표 3

		기준	초기	3 개월	6 개월	9 개월	12 개월
성상		미황색의 맑은 수용성 점안액	좌동	좌동	좌동	좌동	좌동
pH		4.2 ~ 6.2	5.21	5.24	5.20	5.25	5.31
삼투압		250 ~ 350 (mOsm)	291	290	292	295	296
도르졸라미드염산염	유연물질	시스도르졸라미드: 2.0% 이하	불검출	0.11%	0.25%	0.28%	0.30%
		미지최대유연물질: 0.5% 이하	불검출	0.02%	0.03%	0.03%	0.03%
		총 유연물질: 2.5% 이하	불검출	0.13%	0.28%	0.31%	0.33%
	함량	표시량의 90.0 ~ 110.0%	100.0%	99.9%	99.7%	100.1%	100.2%
티몰롤말레산염	유연물질	미지최대유연물질: 0.5% 이하	불검출	불검출	불검출	0.01%	0.01%
		총 유연물질: 1.0% 이하	불검출	불검출	불검출	0.02%	0.02%
	함량	표시량의 90.0 ~ 110.0%	100.1%	100.2%	100.0%	100.3%	100.0%
브리모니딘주석산염	유연물질	미지최대유연물질: 0.3% 이하	불검출	0.01%	0.02%	0.03%	0.04%
		총 유연물질: 2.4% 이하	불검출	0.09%	0.14%	0.23%	0.25%
	함량	표시량의 90.0 ~ 110.0%	100.0%	99.9%	99.8%	100.4%	100.1%

[0077] 표 3의 결과에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 조성물은 12개월 동안 물리적 및 화학적으로 우수한 안정성을 가짐을 알 수 있다.

[0078] (2) 가속 시험

[0079] 실시예 1에서 제조한 점안용 액제를 40℃ 및 75%의 상대습도의 조건에서 6개월 동안 보관하면서, 가속 시험을 수행하였다. HPLC 분석조건은 시험예 1과 동일하며, 그 결과는 다음 표 4와 같다.

표 4

		기준	초기	1 개월	3 개월	6 개월
성상		미황색의 맑은 수용성 점안액	좌동	좌동	좌동	좌동
pH		4.2 ~ 6.2	5.21	5.22	5.25	5.33
삼투압		250 ~ 350 (mOsm)	291	292	292	295
도르졸라 미드 염산 염	유연물질	시스도르졸라미드 : 2.0% 이하	불검출	0.12%	0.27%	0.34%
		미지최대유연물질 : 0.5% 이하	불검출	0.02%	0.04%	0.05%
		총 유연물질 : 2.5% 이하	불검출	0.14%	0.31%	0.39%
	합량	표시량의 90.0 ~ 110.0%	100.0%	100.0%	100.2%	99.9%
티몰롤 말 레산염	유연물질	미지최대유연물질 : 0.5% 이하	불검출	불검출	0.01%	0.01%
		총 유연물질 : 1.0% 이하	불검출	불검출	0.03%	0.03%
		표시량의 90.0 ~ 110.0%	100.1%	99.9%	99.7%	99.9%
	합량	표시량의 90.0 ~ 110.0%	100.0%	100.1%	99.9%	100.5%
브리모니딘 주석산염	유연물질	미지최대유연물질 : 0.3% 이하	불검출	0.05%	0.11%	0.17%
		총 유연물질 : 2.4% 이하	불검출	0.20%	0.57%	0.77%
		표시량의 90.0 ~ 110.0%	100.0%	100.1%	99.9%	100.5%

[0081] 상기 표 4의 결과에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 조성물은 6개월 동안 물리적 및 화학적으로 우수한 안정성을 가짐을 알 수 있다.

[0082] **시험예 3. 안점막자극시험**

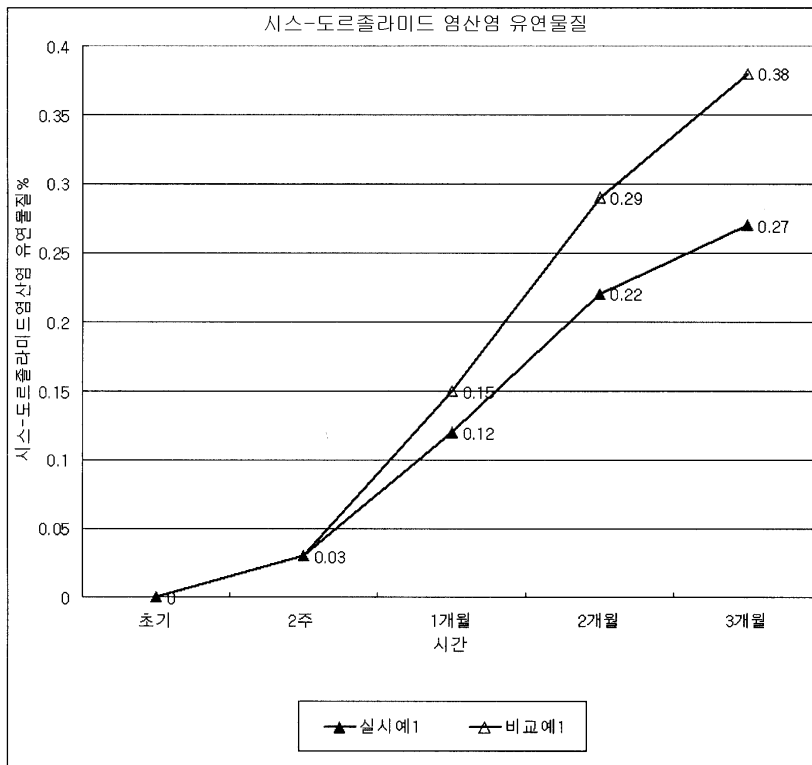
[0083] 실시예 1에서 얻어진 점안용 액제를 대상으로 안점막 자극시험을 수행하였다. 이 시험은 10-BL-301 프로토콜(내부 관리번호)에 의거하여 수행되었으며, 이 프로토콜의 작성 및 시험 수행은 의약품등의독성시험기준(제2009-116호, KFDA, 2009년 08월 4일), 비임상시험관리기준(제2009-183호, KFDA, 2009년 12월 22일) 및 OECD Principles of Good Laboratory Practice (1997)에 따라 진행되었다. New Zealand White계 토끼의 안점막에 실시예 1에서 얻어진 점안용 액제를 0.1mL/head 용량으로 투여하였으며, 증상을 7일 동안 관찰하였다.

[0084] 안점막 자극시험 결과, (1) 시험기간 중 시험물질의 적용과 관련한 일반증상 및 사망동물은 관찰되지 않았으며, (2) 시험기간 중 시험물질 적용과 관련한 체중변화는 관찰되지 않았고, (3) 시험 물질 적용 후 안반응 관찰 결과, 세안군 및 미세안군 모두 아무런 변화도 관찰되지 않았으며, (4) 시험물질 적용 후 안반응 관찰 결과, 급성 안점막 지수인 I.A.O.I.(The Index of Acute Ocular Irritation)는 전 관찰기간 동안 세안군 및 미세안군 모두 0으로 비자극성으로 평가되었다.

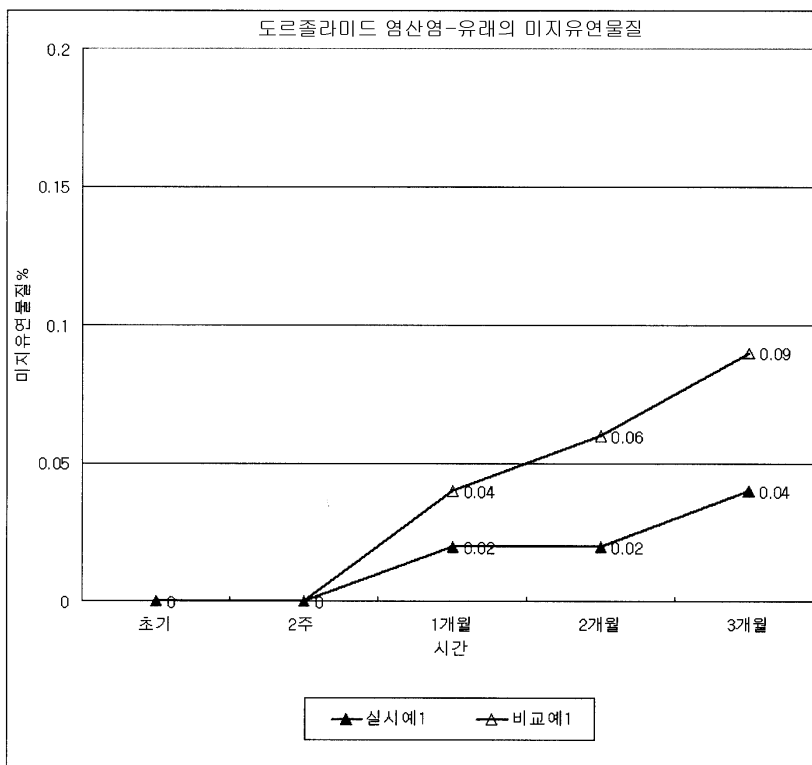
[0085] 따라서, 본 발명에 따라 제조된 안과용 액제 조성물은 안점막에 적용하였을 때 자극감이 없고 우수한 점안감을 갖는 것으로 판명되었다.

도면

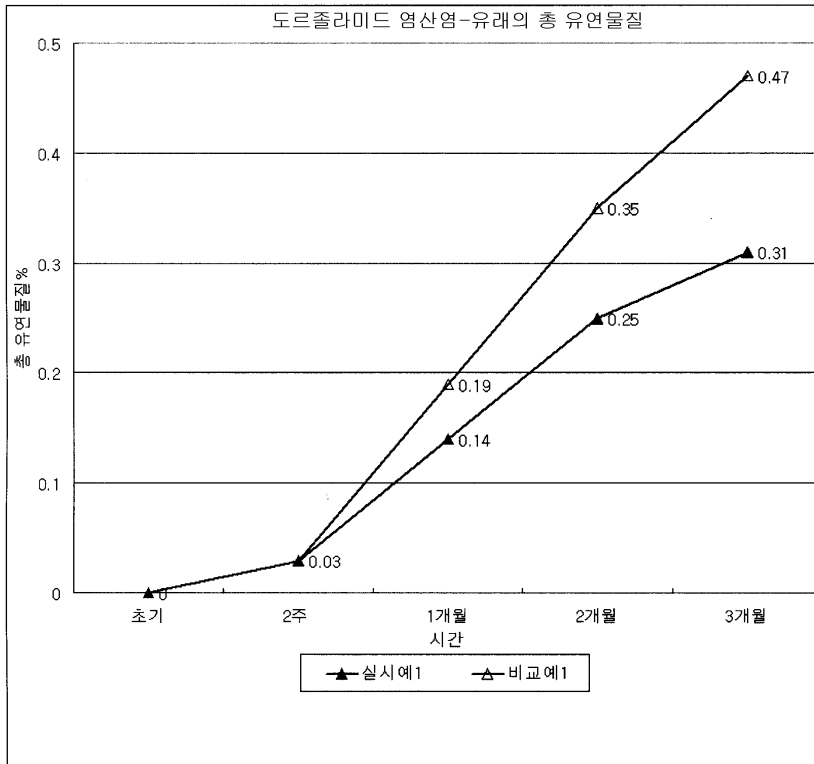
도면1



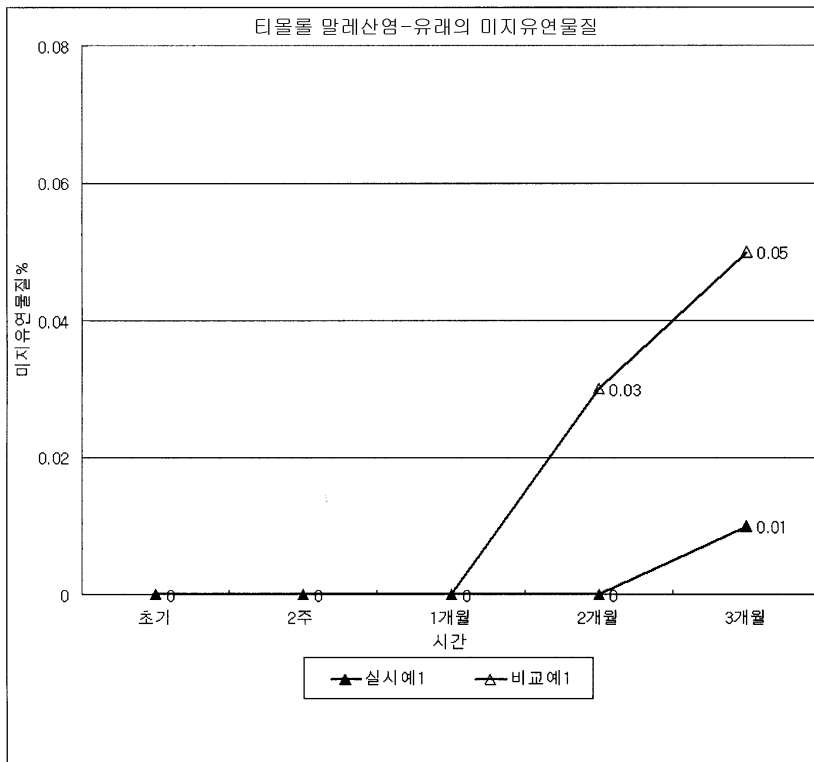
도면2



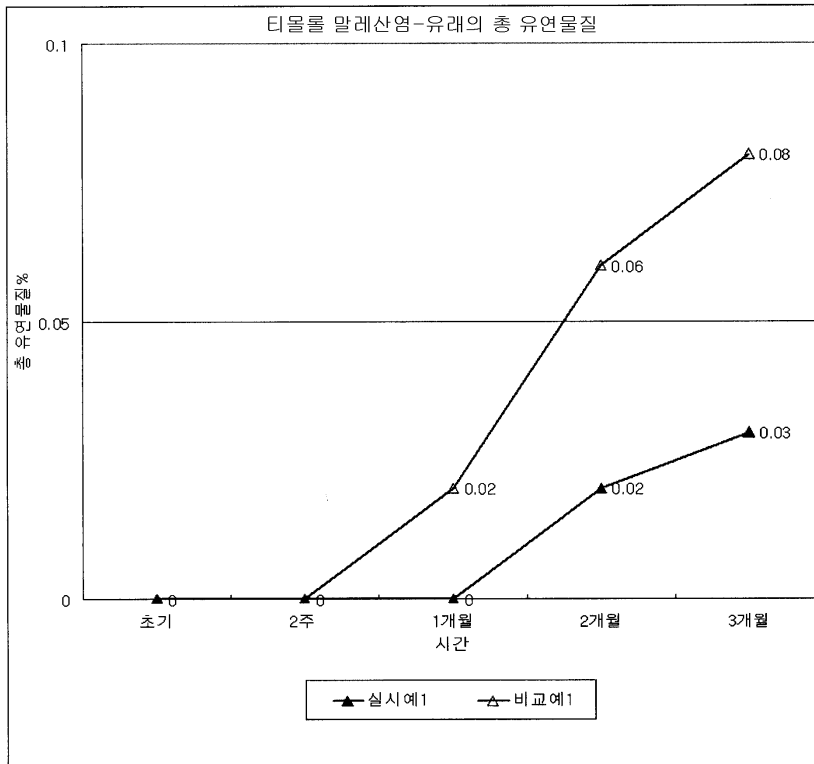
도면3



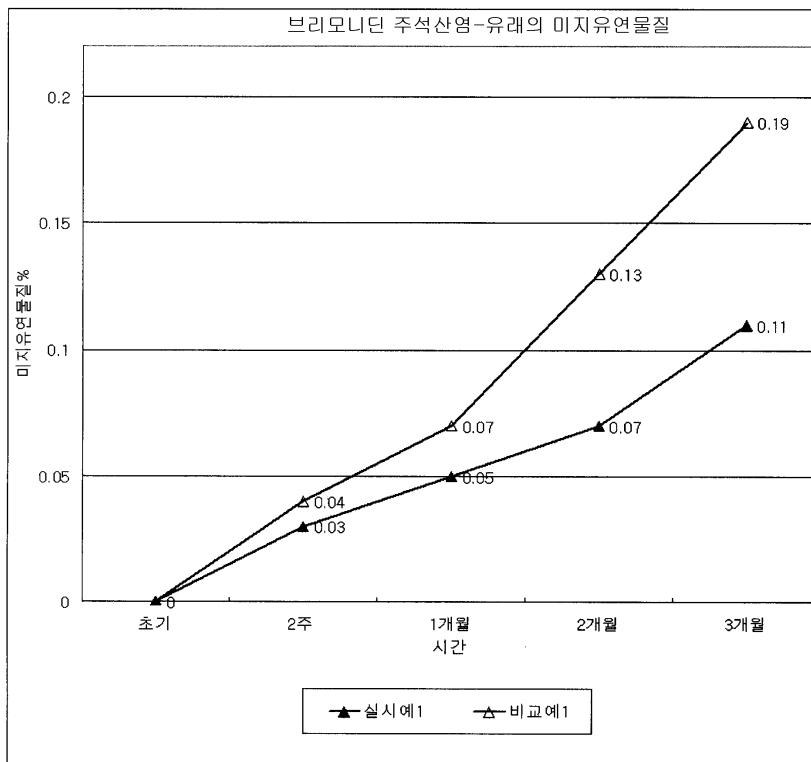
도면4



도면5



도면6



도면7

