



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년06월23일
(11) 등록번호 10-2268002
(24) 등록일자 2021년06월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 47/36 (2017.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 31/7088 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0169937
(22) 출원일자 2018년12월26일
심사청구일자 2018년12월26일
(65) 공개번호 10-2020-0080493
(43) 공개일자 2020년07월07일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020140041586 A*
Frontiers in Pharmacology, 224(8), 1-7
쪽(2017.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
(주)휴온스
경기도 성남시 분당구 판교로 253, 씨동902호(삼평동, 판교이노밸리)
(72) 발명자
이수현
경기도 안양시 동안구 달안로 78 610동 507호 (비산동, 셋별한양아파트)
김배영
서울특별시 강서구 강서로 45다길 105, 플라비엘 601호
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인필엔은지

전체 청구항 수 : 총 10 항

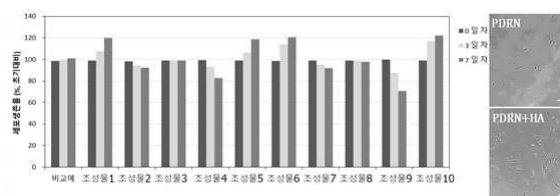
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 효과 지속성 점안제 조성물

(57) 요약

본 발명은 DNA 분획물 및 생체적합성 고분자를 포함하는 효과 지속성 점안제 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 점안제 조성물은 점성이 낮으며 점성이 낮음에도 불구하고 우수한 점안감과 약물 방출이 연장되고, 각막 및 망막 보호 효과를 모두 나타낸다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)

(72) 발명자

조재민

서울특별시 마포구 독막로 288, 대흥세양아파트
101동 204호

고대웅

경기도 안산시 상록구 충장로 198, 205동 403호(본
오동, 태영아파트)

오준교

경기도 수원시 장안구 경수대로976번길 22, 155동
801호 (조원동, 수원 한일타운)

명세서

청구범위

청구항 1

(i) DNA 분획물; 및 (ii) 히알루론산 및 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 생체적합성 고분자를 포함하는 효과 지속성(sustained release) 저점도 안과용 점안제로서, 상기 점안제의 점도는 20℃에서 1 내지 10 cP인 것인 안과용 점안제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 DNA 분획물은 폴리뉴클레오티드(Polynucleotide, PN), 폴리데옥시리보뉴클레오티드(Polydeoxyribonucleotide, PDRN) 및 이들의 염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 안과용 점안제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 염은 히알루론산 나트륨, 히알루론산 칼륨, 히알루론산 칼슘, 히알루론산 마그네슘, 히알루론산 아연, 히알루론산 코발트 및 히알루론산 테트라부틸암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 안과용 점안제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 DNA 분획물 0.05 내지 5.0%(w/v) 및 상기 생체적합성 고분자 0.001 내지 0.010%(w/v)를 포함하는 것을 특징으로 하는 안과용 점안제.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 점안제의 점도가 1 내지 5 cP인 것을 특징으로 하는 안과용 점안제.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 점안제는 등장화제, pH조절제 및 안정화제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상의 보조제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 안과용 점안제.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 등장화제는 염화나트륨, 만니톨, 소르비톨, 염화칼륨 및 염화마그네슘으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 이상인 것을 특징으로 하는 안과용 점안제.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 안정화제는 에데트산나트륨수화물인 것을 특징으로 하는 안과용 점안제.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 안정화제 및 상기 DNA 분획물의 함량비가 1:8 내지 1:16 (안정화제: DNA 분획물)인 것을 특징으로 하는 안과용 점안제.

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 점안제는 각막 및 망막 보호 효과를 갖는 것을 특징으로 하는 안과용 점안제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 효과 지속성 점안제 조성물에 관한 것이다. 더 상세하게는 본 발명은 DNA 분획물 및 생체적합성 고분자를 포함하는 점안제 조성물로서, 저점도이면서도 약물의 작용시간이 연장된 효과 지속성을 가지면서 각막 및 망막 보호 효과를 가지고 제제학적으로 안정성이 우수한 점안제 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 눈물은 유성층, 수성층 및 점액질층으로 이뤄지며, 눈물막은 이들의 3층 구조를 나타낸다. 안구건조 내지 건조 안구(이하, '안구건조'라 칭함)의 개념은 광범위하고, 이의 원인은 많은 경우에 있어서 밝혀지지 않았기 때문에, 안구건조는 단일질환 이라기보다는 눈물의 양 내지 질이 감소하거나 변동이 생기고 눈물막이 정상보다 빠르게 소멸되어 눈물막이 불안정한 비정상적인 안구 상태로 정의된다. 상기 정의에 따르면, 안구건조의 범주에는 건조 각막 결막염, 각결막 상피 장애, 누액 분비 감소증, 스티븐스-존슨 증후군, 안구건조 증후군, 쇼그렌 증후군, 눈물결핍증, 안구충혈, 눈물막 불안정, 또는 안구 부종 등과 같은 질병이 포함된다. 또한, 안구건조의 범주에는 알레르기성 결막염, 바이러스성 결막염, 또는 백내장 수술 후의 안구건조가 포함된다. 또한, 최근 콘택트 렌즈 사용자의 증가, 인공적인 공기-조절된 환경에서 보내는 시간의 증가, TV 및 컴퓨터 등의 폭넓은 사용으로 인해 VDT(시각 전시 단말기)를 볼 기회가 증가함에 따라 안구건조를 촉진하는 인자가 대폭 증가하였고, 결과적으로 안구건조의 범주에는 콘택트렌즈 착용-관련 안구건조 또는 VDT 작업-관련 안구건조가 포함된다. 또한, 안구건조를 앓는 경우, 많은 경우에 있어서, 각결막염성 장애를 유발한다. 특히, 점액질층에 눈물이 부족한 경우, 각막 손상이 심각한데, 이는 각결막 상피 장애를 일으키고, 각결막 상피 장애의 범주에는 건성안, 각막상피결손, 결막상피결손, 각막 상피 침식, 각막의 두께 감소, 각막 침윤, 각막 천공 또는 각막 상피 탈락 등이 포함되며, 각결막 상피 장애로부터 각막궤양, 각막염, 결막염, 점상표층 각막증, 건성 각결막염, 상윤부 각결막염, 사상 각막염, 각막 궤양 및 각결막 상피의 감염성 안질환 등이 유발된다. 각결막 상피 장애는 안구내외상, 미세수술 또는 하드콘택트렌즈 착용으로 인해 일어나기도 한다. 안구건조는 정상안 외에, 의안에서도 일어날 수 있다. 여러가지 눈의 질환, 산업재해, 혹은 교통사고를 비롯한 눈의 외상으로 인해 안구를 잃게 되는 경우에 안구를 제거하고 의안을 착용하게 되며, 의안을 착용한 환자들도 안구건조 증상을 호소하는 경우가 있기 때문이다.

[0003] 안구건조 및 불편함을 느끼는 경우 점안제 조성물을 사용할 수 있다. 또한 눈이나 눈꺼풀의 가려움증, 결막의 충혈, 눈의 화끈거림을 동반한 전반적인 통증, 눈부심, 눈물흘림과 같은 증상이 나타나는 경우 이를 치료하기 위한 유효성분(예: 항히스타민제 등)이 포함된 점안제 조성물을 사용할 수 있다.

[0004] 점안제 조성물은 세균오염을 방지하기 위해 벤잘코늄 클로라이드(benzalkonium chloride), 클로로부탄올, 파라하이드록시벤조에이트(parahydroxybenzoate)와 같은 보존제를 포함하기도 하는데, 여러 연구에서 이러한 보존제가 각막상피세포에 독성을 나타내고 상피세포의 재생을 지연시킨다고 보고된바 있다.

[0005] 보존제가 없는 무방부제 점안제 조성물은 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose)를 포함하는 경우(예 Refresh Plus™)가 대표적이며, 고분자로서 히알루론산(hyaluronic acid) 등을 포함하기도 한다.

[0006] 본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2014-0041586호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은 DNA 분획물 및 생체적합성 고분자를 포함하는 점안제 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0009] 본 발명의 다른 목적은 저점도를 가지면서, 약물 방출 양상이 효과지속성이고, 또한 DNA 분획물 및 생체적합성 고분자를 조합 사용함으로써 각막뿐만 아니라 망막 보호 효과까지 갖는 점안제 조성물을 제공하는 데 있다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명의 하나의 관점은 (i) DNA 분획물; 및 (ii) 히알루론산 및 그의 염으로 이루어진 균으로부터 선택되는 생체적합성 고분자를 포함하는 점안제 조성물을 제공하는 것이다.
- [0012] DNA 분획물은 일반적으로 인산, 4종류의 염기, 데옥시리보오스와 같은 생체 고분자들로 이루어져 있으며, 폴리뉴클레오타이드(Polynucleotide, PN), 폴리데옥시리보뉴클레오타이드(Polydeoxyribonucleotide, PDRN) 및 이들의 염으로부터 선택되는 1 이상일 수 있다.
- [0013] 상기 PN 또는 PDRN의 염으로는 약제학적으로 허용가능한 염이라면 제한없이 사용될 수 있는데, 이는 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 PN 및 PDRN의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 말하며, 적합한 산 추가 염들은 염산염, 브롬산염, 요오드산염, 질산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 산 인산, 이소니코틴산염, 아세트산염, 젖산염, 살리실산염, 구연산염, 타르타르산염, 펜토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산, 말레산염, 겐티스네이트, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루카로네이트, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 파모네이트 염들을 포함하고, 적합한 염기 염들은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 및 디에탄올아민 염들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 염은 바람직하게는 폴리뉴클레오타이드나트륨 또는 폴리데옥시리보뉴클레오타이드나트륨일 수 있다.
- [0014] DNA 분획물은 피부재생효과 및 각막손상 개선 효과가 있는 것으로 알려져 있고 수용성 점안제의 유효성분으로 사용되는데, 수용성 점안제의 점안 시, 눈물이나 눈의 깜빡임 등에 의해 점안한 액체가 각막이나 결막부위로부터 신속하게 제거되어 점안제의 효과가 오래 지속되지 않는다. 반면 약물 방출 시간 및 안구 표면에서 체류 시간을 연장시킨 효과 지속성 점안제는 각막뿐만 아니라 안구 후반부의 망막에까지 영향을 미치게 되지만, DNA 분획물이 망막에 미치는 영향에 대해서는 보고된 바가 없다.
- [0015] 이에 본 발명자들은 DNA 분획물의 기존에 알려진 각막 보호 효과에 더하여 약물의 작용시간이 연장되고 보습성이 증진된 효과를 얻기 위해 DNA 분획물에 생체적합성 고분자를 첨가하여 연구한 결과, 생체적합성 고분자를 첨가하여도 점성이 낮으며 점성이 낮음에도 불구하고 우수한 점안감과 약물 방출이 연장되고, 더욱이 생체적합성 고분자와의 조합에 의하여 DNA 분획물 단독으로는 갖지 못하는 망막 보호 효과까지 발생한다는 놀라운 사실을 밝혀내어 본 발명을 완성하였다.
- [0016] 본 발명에 따른 점안제는, DNA 분획물과 더불어 히알루론산 및 그의 염으로 이루어진 균으로부터 선택되는 1 이상의 생체적합성 고분자를 포함한다.
- [0017] 본 발명에 있어서 상기 히알루론산은 세포외기질(extracellular matrix: ECM)에 필수적인 요소인 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)으로서, 아미노산과 우론산으로 구성된 뮤코다당류의 일종으로, 단량체인 N-아세틸글루코사민(N-acetylglucosamine)과 D-글루쿠로닉산(D-glucuronic acid)이 연속적으로 연결된 선형 다당류(linear polysaccharide)의 고분자 화합물이다. 또한, 히알루론산은 생체 조직의 기본 구성 성분으로, 세포의 형태형성, 세포분화, 세포분열에 필수적인 물질이며, 상처를 회복시키는데 도움을 주는 생친화성(biocompatible) 물질이다. 히알루론산은 에테르 결합을 통해서 수용액 상에서 불용성이면서도, 우수한 점탄성과 높은 수분 흡수 능력을 보이고 있어, 생체 내에서 일정기간 동안 형태를 유지하다 분해되어 체내 흡수된다. 천연 히알루론산은 체내에서 히알루론산 분해효소(hyaluronidase)에 의해 빨리 분해되기 때문에, 이러한 분해속도를 조절하기 위하여 여러 가지 방법으로 가교시키거나 벤질알콜 등의 화학물질을 이용하여 구조를 변형시킨 히알루론산 유도체를 만들어 사용할 수도 있다.
- [0018] 본 발명에 있어서 상기 용어 "히알루론산(Hyaluronic acid)"은 천연 히알루론산 자체뿐만 아니라, 가교제에 의하여 가교된 히알루론산 유도체 또는 벤질알콜 등의 화학물질을 이용하여 구조를 변형시킨 히알루론산 유도체를 포함하는 개념이다. 히알루론산은 선형 또는 가교 결합 형태로 존재할 수 있고, 가교 정도는 통상의 기술자가 적절히 조절할 수 있다. 예컨대 이에 제한되지 않지만, 평균 분자량이 10 ~ 1,200 kDa인 것을 사용할 수도

있다.

- [0019] 상기 히알루론산의 염은 생체에 적용하기에 적합한 임의의 염 형태일 수 있으며, 히알루론산 나트륨, 히알루론산 칼륨, 히알루론산 칼슘, 히알루론산 마그네슘, 히알루론산 아연, 히알루론산 코발트 및 히알루론산 테트라부틸암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1이상일 수 있다. 상기 히알루론산의 염 중 히알루론산 나트륨은 고도로 유효성인 친수성 중합체이며, 문헌 [Merck Index, 11th edition (Merck Index No.: 12, 4793)] 및 문헌 [the European Pharmacopoeia, 3rd Edition, (Supplement 2000, pages 1190-1193, Appendix 3)] 등에 기재되어 있으며, CAS 번호는 CAS 9067-32-7이다. 이에 제한되지 않지만, 평균 분자량은 200 내지 4,000 kDa, 750 내지 2,000 kDa, 800 내지 1,750 kDa, 900 내지 1,500 kDa, 또는 1,000 kDa인 것을 통상적으로 사용할 수 있다.
- [0020] 일 구현예에서, 본 발명의 점안제 조성물은 상기 DNA 분획물 0.05 내지 5.0%(w/v) 및 상기 생체적합성 고분자 0.001 내지 0.010%(w/v)를 포함하는 것일 수 있다.
- [0021] 본 발명에 따른 점안제 조성물은 저점도로, 우수한 점안감을 가질 수 있다. 보다 구체적으로, 저점도는 20℃에서 점도가 1 ~ 10 cP인 것을 의미하며, 더욱 바람직하게 1 ~ 5 cP, 가장 바람직하게 1 ~ 1.5 cP인 것을 의미한다. 점도는 당업계 공지된 다양한 방법에 따라 측정될 수 있으며, 예컨대 점도측정기 Brookfield Digital Viscometer, Model DV-1), Spindle 18번을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0022] 본 발명에 따른 조성물에는, 상술한 DNA 분획물 및 생체적합성 고분자 성분 외에, 본 발명의 목적을 해하지 않는 이상 다양한 성분이 추가로 포함될 수 있다.
- [0023] 예컨대, 안용 폴리머가 추가로 포함될 수 있다. 상기 안용 폴리머에는 글리세린(Glycerin), 히드록실프로필메틸셀룰로오스(Hydroxypropylmethyl cellulose), 히드록시에틸셀룰로오스(Hydroxyethylcellulose), 콘드로이틴 설페이트 (Chondroitin sulfate), 글루코사민 (Glycosamine), 텍스트란(Dextran), 폴리소르베이트 80(Polysorbate 80), 폴리에틸렌 글라이콜 400(Polyethylene glycol400) 및 글루코즈(Glucose) 등이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0024] 또한, 본 발명의 점안제 조성물에는 예컨대, 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제 등과 같은 첨가제가 포함될 수 있으며, 부형제에서 고려해야 할 특성에는 조성물에 포함되는 그 외 성분들과의 상용성, 생체친화성, 가공온도 등이 포함되나, 이에 제한되지 않는다.
- [0025] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 점안제 조성물은 안과용 액제로 제조될 수 있고, 이 경우 안과용 액제로 사용되는 임의 투여 형태, 예컨대, 수성 안과용 액제, 수성 에멀전 안과용 액제, 점성 안과용 액제 및 용해된 안과용 액제 등 같은 수성 안과용 액제; 또는 비수성 안과용 액제 및 비수성 에멀전 안과용 액제와 같은 비수성 안과용 액제로 제공될 수 있다.
- [0026] 또한, 본 발명의 목적을 해하지 않는 이상 당분야에 공지된 다양한 첨가제가 포함될 수 있으며, 예컨대 등장화제, 완충제, 안정화제, pH 조절제, 증점제, 방부제, 킬레이트제, 가용화제 및 용매 등이 포함될 수 있다.
- [0027] 완충제는 포스페이트 완충제, 보레이트 완충제, 시트레이트 완충제, 타르트레이트 완충제, 아세테이트 완충제 (예컨대, 아세트산 나트륨), 트로메타민 및 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나 그에 한정되지 않는다. 바람직하게, 포스페이트 완충제를 사용할 수 있다.
- [0028] 등장화제는 소르비톨, 글루코스 에리스리톨 및 만니톨과 같은 당류, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜과 같은 다가 알콜, 및 염화나트륨, 염화칼륨 및 염화마그네슘과 같은 염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 의해 한정되지 않는다.
- [0029] 방부제는 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸 파라옥시벤조에이트 및 에틸 파라옥시벤조에이트와 같은 알킬 파라옥시벤조에이트, 벤질 알콜, 페넬 알콜, 소르브산 및 그의 염, 티메로살, 폴리쿼테르늄, 브롬화 벤조도데시늄, 옥시클로로복합체 및 클로로부탄올로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0030] 안정화제는 에데트산나트륨수화물, 시클로텍스트린 및 그의 유도체, 폴리(비닐피롤리돈)와 같은 수용성 중합체, 및 폴리소르베이트 80(트윈 80®), 폴리소르베이트 20, 티록사콜과 같은 계면활성제, 트로메타민으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있고, 이에 한정되지는 않지만, 바람직하게 에데트산나트륨수화물을 사용할 수 있다.
- [0031] pH 조절제는 염산, 아세트산, 인산, 황산, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 모노에탄올아민, 암모니아수 및 수산화암모늄으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

- [0032] 증점제는 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스, 카보머, 포비돈, 폴록사머, 폴리카르보필 및 그의 염으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0033] 킬레이팅제는 소듐 에데테이트, 시트르산나트륨 및 응축 인산나트륨으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0034] 가용화제 또는 용매는 글리세린, DMSO, DMA, N-메틸피롤리돈, 에탄올, 벤질알콜, 이소프로필알콜, 다양한 분자량의 폴리에틸렌글리콜 또는 프로필렌 글리콜 등이 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 용매 내지 가용화제로 사용할 수 있는 성분들 간에는 일부 중복이 있을 수 있으며, 임의의 성분이 용매 또는 가용화제 중 하나로 사용될 수 있는바, 임의의 성분이 제제 내에서 용매의 역할을 한다면 용매로 보고 용매의 역할을 하지 않는다면 가용화제로 볼 수 있다. 또는, 가용화제는 일부 변형에서 계면활성제일 수 있다. 다양한 종류의 계면활성제를 포함하는 계면활성제의 조합이 상용될 수 있다. 예컨대, 비이온성, 음이온성(즉, 비누, 술포네이트), 양이온성(즉, CTAB), 쯔위터이온성, 중합체성, 양쪽성 계면활성제가 사용될 수 있다. 예컨대, 사용될 수 있는 계면활성제는, 이하에 한정되는 것은 아니지만 10, 11, 12, 13, 또는 14 이상의 HLB를 가지는 것을 포함할 수 있다. 계면활성제의 예는, 수소화된 식물성 오일의 폴리옥시에틸렌 산물, 폴리에톡시레이티드 피마자유 또는 폴리에톡시레이티드 수소화 피마자유, 폴리옥실 피마자유 또는 이의 유도체, 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0035] 구체적 실시예에 따르면, 본 발명의 점안제 조성물은 상기 안정화제 및 상기 DNA 분획물의 함량비가 1:8 내지 1:16(안정화제: DNA 분획물)이 되도록 성분들을 포함할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 조성물을 에멀전 안과용 액제로 제조하는 경우, 나노에멀전 타입으로 제조할 수 있으며, 이 경우 본 발명의 목적을 해하지 않는 이상 당분야에 공지된 다양한 첨가제가 포함될 수 있으며, 예컨대 오일 및 계면활성제 등이 포함될 수 있다. 상기 오일은 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(propylene glycol monocaprylate), 프로필렌 글리콜 라우레이트(propylene glycol laurate), 탄소수 8 내지 10의 미디움 체인 트리글리세라이드(medium chain (C8~C10) triglycerides), 글리세릴-1,3-디올레이트(glyceryl-1,3-dioleate), 글리세릴 모노올레이트(glyceryl monooleate) 및 글리세릴 리놀레이트(glyceryl linoleate)로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.
- [0037] 본 발명에 따른 점안제 조성물은 안과 질환의 개선용, 예방용 내지 치료용으로 사용될 수 있으며, 바람직하게 안구건조에 따른 장애의 개선, 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [0038] 상기 "안구건조에 따른 장애"에는 건조 각막 결막염, 각결막 상피 장애, 누액 분비 감소증, 스티븐스-존슨 증후군, 안구건조 증후군, 쇼그렌 증후군, 눈물결핍증, 안구충혈, 눈물막 불안정, 또는 안구 부종; 알레르기성 결막염, 바이러스성 결막염, 또는 백내장 수술 후의 안구건조; 및 콘택트 렌즈 착용-관련 안구건조 또는 VDT 작업-관련 안구건조 등이 포함될 수 있다.
- [0039] 또한, 상기 "각결막 상피 장애"에는 건성안, 각막상피결손, 결막상피결손, 각막 상피 침식, 각막의 두께 감소, 각막 침윤, 각막 천공 또는 각막 상피 탈락; 각막궤양, 각막염, 결막염, 점상표층 각막증, 건성 각결막염, 상윤부 각결막염, 사상 각막염, 각막 궤양 및 각결막 상피의 감염성 안질환; 안구 내 외상, 미세수술 또는 하드콘택트렌즈 착용 관련 각결막 상피 장애 등이 포함될 수 있다.
- [0040] 포유류 환자, 특히 사람의 치료법 및/또는 예방법에 있어서, 본 발명에 따른 조성물의 투여량은 의료업 종사자나 관련 통상의 기술자에 의해 통상적으로 결정될 수 있을 것이다. 예컨대, 본 발명에 따른 조성물을 성인 안구건조 환자에게 점안액으로 사용하는 경우, 조성물의 바람직한 투여량은, 예컨대 점안액을 1회당 1~4 방울(약 0.025~0.1 mL)의 투여량으로 1일당 1~10회까지 투여할 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 의료업 종사자나 관련 통상의 기술자는 치료할 환자의 나이, 무게, 성별 및 반응뿐만 아니라, 치료될 상황 등에 따라 가장 적합한 실제 투여량을 결정할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 조성물은 전술한 안과 질환을 개선 또는 치료하기 위하여 추가의 약물("치료제" 또는 "제제"로도 언급함)을 포함할 수 있는데, 이러한 약물은 예를 들어, 녹내장약(프로스타글란딘, 라타노프로스트 등), 무스카린 제제(필로카르핀 등), 베타 차단제(베타솔롤 등), 알파 작용약(브리모니딘 등), 탄산탈수효소 억제제(도르졸라미드 또는 브린졸라미드 등), 소염제(스테로이드, 연질 스테로이드, 또는 이부프로펜과 같은 비-스테로이드성 소염제(NSAID) 등), 진통제(살리실산 및 아세트아미노펜 등), 항생제(베타-락탐 항생제, 에리트로마이신, 플루오로퀴놀론 등과 같은 마크로시클릭 항생제 등), 항바이러스제(역전사효소 억제제 또는 바이러스 프로테아제 억

제제 등), 안구건조증약(시클로스포린, 올라파타딘, 통증 완화제 또는 소듐 히알루로네이트 등) 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0042] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 점안제 조성물은 효과 지속성 점안제 조성물이다.

[0043] 상기 용어 "지속성"은 생체이용률이 낮거나 약물이 너무 서서히 흡수되거나 지나치게 빨리 체외로 소실되는 경우, 약물의 방출속도를 늦춘 특성을 말한다. 이러한 특성에 따르면, 연장된 약효 지속(작용) 시간을 나타낸다. 구체적으로, 본 발명에 따른 DNA 분획물 및 생체적합성 고분자를 포함하는 점안제 조성물은, 생체적합성 고분자 없이 DNA 분획물만을 포함하는 점안제 조성물과 비교하여 약물방출 속도가 1.2배 이상, 1.5배 이상, 1.7배 이상, 바람직하게는 2배 내지 3배 이상일 수 있다(단, 이때 약물방출 속도는 pH 7.4, 37°C의 밸런스 염 용액 (balanced salt solution) 중에 지속성 점안제 조성물이 균질화되는데 소요되는 시간을 기준으로 함).

[0044] 본 발명에 따른 조성물은 멸균용기 내 충전하여 제공할 수 있으며, 이의 사용에 관한 지시문을 포함하여 제공될 수 있고, 상기 지시문은 상기 조성물이 충전된 용기 또는 상기 용기를 포장한 제2의 용기에 물리적으로 부착하거나 또는 제2의 용기 내부에 함께 포장될 수 있다.

발명의 효과

[0045] 본 발명의 점안제 조성물은 점성이 낮으며 점성이 낮음에도 불구하고 우수한 점안감과 약물 방출이 연장되고, 각막 및 망막 보호 효과를 모두 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0046] 도 1은 효과 지속성 점안액 적용 시 망막에 대한 영향을 평가하기 위해 망막 전구 세포의 세포생존율을 평가한 결과를 나타낸다. PDRN 단독으로는 망막 보호 효과를 갖지 못하지만, 천연고분자와 함께 사용할 때에 cell proliferation이 가능하며, 그 결과 약효지속성 점안액으로서 가장 적절함이 확인되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0047] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명 하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0048] **실시예**

[0049] **점안제 조성물의 제조**

[0050] 각 성분 및 함량을 하기 표 1과 같이 구성하여, 점안제 조성물을 제조하였다.

표 1

[0051]

배합목적	투입 원료명	원료 투입량 (mg/mL)										
		비교예	조성물 1	조성물 2	조성물 3	조성물 4	조성물 5	조성물 6	조성물 7	조성물 8	조성물 9	조성물 10
주성분	폴리데옥시리보뉴클레오티드 나트륨	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
고분자	히알루론산나트륨	-	0.01	-	-	-	-	-	1	-	-	-
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	-	-	0.01	-	-	-	-	-	1	-	-
	폴리비닐피롤리돈	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	10	-
	폴리에틸렌이민	-	-	-	-	0.1	-	-	-	-	-	10
	젤라틴	-	-	-	-	-	-	0.01	-	-	-	-
등장화제	염화나트륨	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
pH조절제	인산염 완충액	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량

안정화 제	에데트산나트 륨수화물	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량
용제	주사용수	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량	적량

[0052] 비교예로는 1mL 당 폴리데옥시리보뉴클레오티드나트륨 0.75mg을 함유하는 휴안 점안액(한국비엠아이, 대한민국)을 구입하였다. 조성물 1은 멸균 정제수 80 mL에 폴리데옥시리보뉴클레오티드나트륨, 히알루론산나트륨, 염화나트륨, 인산수소나트륨수화물, 인산이수소나트륨이수화물, 에데트산나트륨수화물을 넣어 용해시키고 멸균 정제수를 추가 투입하여 총 부피가 100mL가 되도록 한 후 0.2µm의 멤브레인 필터로 여과하였다.

[0053] 조성물 2 내지 10은 각 성분 및 함량을 상기 표1과 같이 구성하여, 상기 조성물 1과 동일한 방법으로 점안제 조성물을 제조하였다.

[0054] **실험예 1: 경시 안정성시험**

[0055] 상기 조성물 1 내지 8에서 제조된 점안제 조성물을 40℃ 및 RH 75%와 2-8℃(냉장) 조건에서 4주간 보관하면서 침전이 발생하는지 여부를 관찰하고 그 결과를 하기 표 2에 기재하였다.

표 2

[0056]

	용시 (initial)	40℃, 75%RH		2-8℃ (냉장)	
		2주	4주	2주	4주
비교예	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
조성물 1	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
조성물 2	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
조성물 3	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
조성물 4	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	불투명한 침전 발생
조성물 5	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	미량의 투명한 슬러리 발생
조성물 6	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
조성물 7	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
조성물 8	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명	무색 투명
조성물 9	무색 투명	무색 투명	무색 투명	불투명한 침전 발생	불투명한 침전 발생
조성물 10	무색 투명	무색 투명	무색 투명	미량의 투명한 슬러리 발생	미량의 투명한 슬러리 발생

[0057] 실험 결과, 상기 표 2에서 확인되는 바와 같이, 조성물 4, 5, 14, 15 를 제외한 모든 점안제에서 경시 안정성이 우수한 것을 확인 할 수 있었다.

[0058] **실험예 2: 점도 측정 시험**

[0059] 상기 조성물 1 내지 4, 조성물 9 내지 12에 따라 제조된 점안제를 점도 및 점탄성계수비(G''/G')를 측정하고 그 결과를 표 3에 나타내었다. 대한약전 일반시험법에 따라 시험하였고, 점도측정기 Brookfield Digital Viscometer, Model DV-1를 사용하였다.

표 3

	점도(cP)	점탄성계수 비(G''/G')
비교예	1.04	1.02
조성물 1	1.56	0.84
조성물 2	1.20	0.88
조성물 3	1.20	0.90
조성물 4	1.18	0.99
조성물 5	1.34	0.92
조성물 6	20.55	0.62
조성물 7	2.22	0.69
조성물 8	1.41	0.87
조성물 9	1.67	0.96
조성물 10	10.12	0.88

[0060]

[0061]

계수비가 1보다 작은 경우, 즉, $G' > G''$ 높을 경우, 액체 및 고체 중간의 상인 겔(gel) 상이 되었다고 할 수 있다. 실험 결과, 타 점증제와 비교하여 음이온성 점증제에 의해 점안액의 점도 향상과 가까운 머무름이 가능한 것으로 판단되었다.

[0062]

실험예 3: 약물방출시험

[0063]

상기 조성물 1 내지 4, 조성물 9 내지 12에 따라 제조된 점안제 조성물의 약물방출을 확인하기 위해 다음과 같은 방법으로 시험을 진행하였다. 점안제의 약물방출 시험용 용액은 balanced salt solution(pH 7.4)으로 37℃에서 시험하였다. 적색 3호 색소를 5 mg/mL 농도로 염색시킨 점안제 조성물 시료를 각각 한 방울씩 balanced salt solution 250 mL를 함유하는 바닥이 둥근 비이커에 조심스럽게 넣었고, 용기의 온도를 37℃로 유지하면서 붉은 색이 용액 중에 균질화 되는데 걸리는 이와 같이 측정된 시간을 약물방출 시간으로 하였으며 시간을 측정하였다. 그 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

	방출시간 (초)
비교예	24
조성물 1	44
조성물 2	42
조성물 3	32
조성물 4	30
조성물 5	34
조성물 6	78
조성물 7	72
조성물 8	55
조성물 9	55
조성물 10	56

[0064]

[0065]

표 4과 같이 본 발명의 조성물에서 제조된 생체고분자를 함유하는 점안제의 방출시간은 생체고분자 함유하지 않은 비교예에 비해 약 2배이상 연장되는 것을 확인할 수 있었다.

[0066]

실험예 4: 망막보호실험

[0067]

인공누액 등 점안제를 안구에 점안 시 즉각적으로 각막상피세포에 영향을 미치게 되지만, 안구 표면에서의 체류 시간이 적은 점안제의 경우는 눈물에 의해 쉽게 제거되어 안구 후반부에 위치한 망막에 미치는 영향이 미미하다. 반면에, 점성 및 약물 방출 시간, 안구 표면에서 체류 시간을 연장시킨 점안제의 경우 망막에까지 영

향을 미치게 된다.

[0068] 이에, 점안액의 안구 점안 시 망막에 대한 영향을 평가하기 위하여, 배양시킨 망막 전구 세포(retinal progenitor cell; RPCs)를 플레이트에 10×10^4 cells/well씩 부착하고 상층의 배지를 제거한 후, 이에 상기 비교예 및 조성물 1 내지 8의 점안제를 분주하고 세포에 대한 영향을 시험하였다. 구체적으로, 점안액 접촉 후 0, 3, 7일차의 세포형태를 관찰하고, CCK-8 assay kit를 이용하여 세포생존률을 분석하여, 그 결과를 도 1과 표 6에 나타내었다.

표 6

[0069]

평가지점		0일차	3일차	7일차
세포 성장률 (%)	비교예	98.8	99.4	101.1
	조성물 1	99.1	107.7	120.1
	조성물 2	98.4	94.4	92.4
	조성물 3	99.1	99.2	99.0
	조성물 4	99.4	93.2	82.8
	조성물 5	99.1	106.2	118.8
	조성물 6	98.8	114.1	120.9
	조성물 7	99.0	95.1	92.0
	조성물 8	99.2	99.0	97.7
	조성물 9	99.7	87.7	70.8
조성물 10	98.9	117.1	122.1	

[0070] 도 1 및 표 6에서 확인되는 바와 같이, PDRN을 단독 사용한 비교예 1의 경우 독성을 나타내지는 아니하였지만 0일차에서 7일차에 이르기까지 유의한 세포성장률 증가 또한 관찰되지 아니하여, PDRN 단독으로는 망막 보호 효과를 갖지 못하는 것으로 확인되었다. 반면에, PDRN과 히알루론산(조성물 1 및 6), 또는 PDRN과 젤라틴(조성물 5 및 10)을 조합하는 경우에는 초기대비 약 120%로 세포성장률 증가가 관찰되었다. 이와 같이 천연고분자와 PDRN과 조합한 조성물은 각막 보호는 물론이거니와 현저한 망막 보호 효과까지 갖는 것으로 확인되어 점안제, 특히 효과 지속성 점안제로서 가장 적합한 것으로 평가된다.

[0071] **실험예 5: 표면전하평가**

[0072] 안구건조증에 사용되는 인공누액과 점안액의 약물의 흡수와 약효의 발현의 효율은 안구의 최 외곽의 각막의 인지질층을 통과하는 것과 밀접한 관계가 있다. 이때, 각막의 인지질 층은 음이온성의 전하 성질을 가지며, 이를 바탕으로, 각막에 적용하는 조성물은 양이온성의 표면전하를 가질 때 장벽을 통과함에 유리하다는 사실이 밝혀져 있다(Malhotra et al., Permeation through cornea, *Indian J Exp Biol.* 39:1(2001):11-24). 이에, 본 발명의 조성물의 표면전하를 확인하기 위하여 각 시험예를 표 7과 같이 제조하고, 이의 zeta-potential 값을 측정하고, 그 결과를 표 8에 나타내었다. 측정을 위해 Zetasizer Nano ZS (Malvern)기기가 사용되었다.

표 7

[0073]

배합목적	투입 원료명	원료 투입량 (mg/mL)		
		비교예1	비교예 2	조성물 1
주성분	폴리데옥시리보뉴클레오티드나트륨	0.75		0.75
고분자	히알루론산나트륨	-	0.01	0.01
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	-	-	-
	폴리비닐피롤리돈	-	-	-
	폴리에틸렌이민	-	-	-
	젤라틴	-	-	-
등장화제	염화나트륨	0.9	0.9	0.9
pH조절제	인산염 완충액	적량	적량	적량
안정화제	에데트산나트륨수화물	적량	적량	적량
용제	주사용수	적량	적량	적량

표 8

	표면전하 (Zeta-potential)
주사용수	-0.1 ± 0.01
비교예1	-3.0 ± 0.24
비교예2	-12.5 ± 0.98
조성물1	-5.2 ± 0.54

[0074]

[0075]

측정 결과, 폴리데옥시리보뉴클레오티드는 음이온성의 표면전하를 가지는 특성이 있으며, 이는 음이온의 각막 지질층 통과에 불리하게 작용할 것으로 사료된다. 반면, 폴리데옥시리보뉴클레오티드에 히알루론산을 첨가한 경우, 동일한 음이온성의 원료가 조성물 내에 존재함에도 불구하고, zeta-potential의 절대값이 1/2로 감소하는 것을 확인하였다. 이는 폴리데옥시리보뉴클레오티드 단독일 경우보다 히알루론산을 첨가하는 경우, 각각의 전하 값이 합산되어 더 큰 음전하성을 나타낼 것이라는 예상과 반대로 오히려 음전하의 세기가 상쇄되며, 이에 따라 각막 표면의 지질층의 통과가 증가할 수 있음이 기대된다.

도면

도면1

