



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년04월09일
 (11) 등록번호 10-1134340
 (24) 등록일자 2012년04월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/728 (2006.01) A61K 33/06 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01) A61P 27/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-0111484
 (22) 출원일자 2011년10월28일
 심사청구일자 2011년10월28일
 (30) 우선권주장
 1020110055893 2011년06월10일 대한민국(KR)
 (56) 선행기술조사문헌
 KR100444727 B1*
 KR1020080077585 A*
 KR100938500 B1
 US20030109422 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
주식회사 휴온스
 경기도 성남시 분당구 삼평동 621 판교이노밸리
 씨동901호
 (72) 발명자
윤성태
 서울특별시 강남구 선릉로 206, - 101동 1403호
 (대치동, 동부센트레빌)
전재갑
 경기도 성남시 분당구 산운로 135, 705동 테라스
 101호 (운중동, 산운마을)
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
안소영

전체 청구항 수 : 총 7 항

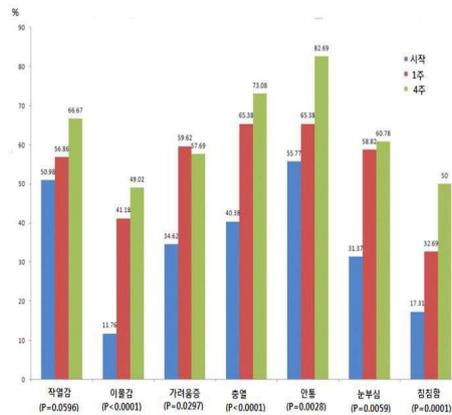
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 **안과질환 예방 또는 치료용 점안제 조성물**

(57) 요약

본 발명은 히알루론산 또는 이의 염을 포함하는 안과질환 예방 또는 치료용 점안제 조성물로서 마그네슘이온, 나트륨이온, 칼륨이온 및 염소이온을 포함하며, 추가적으로 인산이온, 아미노카프로산 이온, 에테트산이온, 테트라보레이트 이온을 더 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 안구건조증과 각막 손상을 예방 또는 치료하면서도 미생물의 번식을 효과적으로 억제할 수 있어 일회용 뿐만 아니라 일정 기간에 걸쳐 다회용으로도 사용할 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

유현숙

서울특별시 금천구 가산동 두산아파트 105동 1201
호

김기환

경기도 수원시 권선구 우남아파트 112동 703호

특허청구의 범위

청구항 1

0.15 내지 0.2 중량%의 히알루론산 또는 이의 염;
0.25 내지 0.55mmol/L의 마그네슘 이온;
50-80mmol/L의 나트륨이온;
13-18mmol/L의 칼륨이온;
60-75mmol/L의 염소이온;
0.8-8.5mmol/L의 아미노카프로산 이온;
0.5-3.5mmol/L의 에테트산이온; 및
0.15-1.5mmol/L의 테트라보레이트 이온
을 포함하는 안구건조증 예방 또는 치료용 점안제 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 조성물은 0.5-5mmol/L의 인산이온을 더 포함하는 것인 안구건조증 예방 또는 치료용 점안제 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 히알루론산염은 히알루론산 나트륨인 것인 안구건조증 예방 또는 치료용 점안제 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 히알루론산 또는 이의 염은 중량평균 분자량이 800,000내지 1,600,000인 것인 안구건조증 예방 또는 치료용 점안제 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 조성물은 인공눈물로 사용되는 것인 안구건조증 예방 또는 치료용 점안제 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 조성물은 다회용인 것인 안구건조증 예방 또는 치료용 점안제 조성물.

청구항 12

- 0.15 내지 0.2 중량%의 히알루론산 또는 이의 나트륨 염;
- 0.25 내지 0.55mmol/L의 마그네슘 이온;
- 50-80mmol/L의 나트륨이온;
- 13-18mmol/L의 칼륨이온;
- 60-75mmol/L의 염소이온;
- 0.8-8.5mmol/L의 아미노카프로산 이온;
- 0.5-3.5mmol/L의 에데트산이온;
- 0.15-1.5mmol/L의 테트라보레이트 이온; 및
- 0.5-5mmol/L의 인산이온을 포함하는 안구건조증 예방 또는 치료용 점안제 조성물.

청구항 13

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 히알루론산 또는 이의 염 및 이온들을 포함하는 다회용으로 사용할 수 있는 안과용 질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.

배경기술

[0002] 각막은 두께가 약 1mm의 투명하고 혈관이 없는 얇은 조직으로, 시각에 있어서도 매우 중요하지만 안구의 최전면에 위치하여 화학적인 침습이나 미생물 등의 생물학적 침습을 막아주는 기능을 수행한다. 각막의 상피층 상에는 누액층이 있고 이 누액층은 눈을 항상 젖은 상태로 유지하여 안검과 결막의 유착을 방지하는 동시에, 각막이나 결막의 생리적인 상태를 유지시킨다.

[0003] 상기 각막과 결막은 외부에 노출되어 있는 관계로 손상을 받기 쉬우며 그 결과 각결막 상피 조직은 다양한 외부적 요인 및 내인적 요인들에 의하여 쉽게 손상되어 장애를 일으킬 수 있다. 예를 들면, 각결막 상피 조직의 장애는 수술, 약제성, 외상 또는 콘택트렌즈 착용과 같은 외부적 요인에 의하여 유발될 수 있으며 또한 쇼그렌증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구건조증 등의 내인성 질환에 의해서도 유발될 수 있다.

[0004] 한편, 상기 각결막상피 장애를 일으킬 수 있는 내인성 질환 중, 안구건조증은 눈에서 충분한 윤활 및 습기의 만성적인 결핍으로 인해 생기는 안질환으로, 눈을 촉촉하게 적셔주는 눈물의 양과 질이 감소하거나 변동이 생겨 눈물층의 이상으로 인해 발생하는 여러 가지 증상들의 복합체를 말하며 다양한 원인에 의해 발생될 수 있는 질환으로 일명 건성 각결막염이라고도 한다. 안구건조증은 대부분 일시적으로 발생했다가 사라지지만 경우에 따라서는 눈의 자극에 의해 지속적으로 통증, 이물감을 가지며, 만약 적절한 시기에 치료하지 않으면 각막손상, 즉, 각막 상피 침식, 각막 상피 장애, 각막 궤양등을 유발하거나 또는 시력 저하를 유발할 수 있다.

[0005] 이와 같은 각결막 상피 장애 또는 안구 건조를 치료하기 위하여 종래 기술에서는 인공 눈물 제형과 같은 완화제, 국소 스테로이드, 국소 레티노이드(예: 비타민 A), 경구 필로카르핀 및 국소 사이클로스포린과 같은 약물들을 사용하였다. 그러나 일반적으로 완화제 치료요법은 일부의 안구 건조 증상을 단기간에 완화시킬 수 있지만, 이러한 생성물은 일반적으로 안구 건조증의 생리학적 근원을 제거하지 않기 때문에, 상기한 완화 상태를 유지하기 위해서는 눈에 완화제 생성물을 자주 투여할 필요가 있다. 또한, 선행 약물요법의 이러한 제한된 효능은 일반적으로 약물이 안구 건조증의 근본적인 원인을 제거하거나 감소시킬 수 없도록 하며, 환자의 전체 안구 건강을 위협하거나 환자의 순응력을 불량하게 할 수 있으며, 또한 이러한 인자들의 조합을 일으키는 약물로 인한 부작용을 일으킬 수도 있다.

[0006] 또한, 종래의 상기 조성물들은 방부제 등을 포함하고 있어 안구 손상을 일으킬 수 있으며, 이와 같은 방부제를

사용하지 않으면 미생물 등의 번식을 효과적으로 억제하지 못하기 때문에 장기간 사용하는데 문제가 있었다.

[0007] 따라서, 각결막 상피 장애 또는 안구건조증 등의 안과용 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있으면서 또한 동시에 미생물의 발생을 효과적으로 억제하여 장기간 동안 상용할 수 있는 점안제 조성물의 개발이 요구되고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) KR 2008-0031195

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 히알루론산 또는 이의 염 및 다수의 이온을 포함하는 안과용 질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 친수성의 히알루론산 또는 이의 염, 마그네슘 이온(Mg^{2+}), 나트륨이온(Na^+), 칼륨이온(K^+) 및 염소이온(Cl^-)을 포함하는 안과질환 예방 또는 치료용 점안제 조성물을 제공한다.

[0011] 상기 점안제 조성물은 아미노카프로산 이온($NH_2(CH_2)_5COO^-$), 에데트산 이온($C_{10}H_{14}N_2O_8^{2-}$), 테트라보레이트 이온(tetrate ion, $B_4O_7^{2-}$), 인산이온 또는 이들의 혼합물을 더 포함할 수 있다. 상기 인산이온은 화학식 PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} 또는 $H_2PO_4^-$ 로 표시되는 이온일 수 있으며, 바람직하게는 HPO_4^{2-} 일 수 있다.

[0012] 히알루론산은 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)이며, 주로 콜라겐과 탄력소에 붙어서 연골조직을 형성하고 상피조직, 신경조직에도 존재하는 생체적합성 물질이다. 또한 관절을 강하고 유연하게 만드는 물질로서 류마티스 관절염과 골 관절염 치료로 실험되었고 큰 성과를 얻은 물질이다. 또한, 이러한 히알루론산은 결합조직 내의 세포간질에 널리 분포되어 생리조건하에서 점착성, 탄력성 용액을 형성함으로써, 홍채, 망막 등의 조직 및 각막 세포, 혈관 내피세포, 상피세포 등을 기계적으로 보호하며 완충역할을 제공하는 것으로 알려진 세포외 매트릭스의 주요 성분으로 생체 친화적이다.

[0013] 이러한 히알루론산을 포함하는 조성물은 생체친화적이며, 또한 적절한 점도를 가지기 때문에 점안 후 체류시간이 길어 눈의 습윤 상태를 장시간 유지시킬 수 있다.

[0014] 본 발명의 조성물은 0.15 내지 0.2 중량%의 히알루론산 또는 이의 염, 0.25 내지 0.55mmol/L의 마그네슘 이온, (Mg^{2+}) 50-80mmol/L의 나트륨이온(Na^+), 13-18mmol/L의 칼륨이온(K^+), 60-75mmol/L의 염소이온(Cl^-) 및, 아미노카프로산이온($NH_2(CH_2)_5COO^-$), 에데트산 이온($C_{10}H_{14}N_2O_8^{2-}$), 테트라보레이트 이온(tetrate ion, $B_4O_7^{2-}$) 및 인산 이온(PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} 또는 $H_2PO_4^-$)중 적어도 하나 이상을 포함한다.

[0015] 본 발명의 히알루론산 또는 이의 염을 포함하는 안과질환 예방 또는 치료용 점안제 조성물들은 상기 히알루론산 또는 이의 염과 함께 다양한 이온의 종류 및 함량을 적절하게 조절함으로써 상기 안구건조증과 각막 손상을 예방 또는 치료하면서도 동시에 미생물 등의 균의 생성을 효과적으로 억제할 수 있으며, 그 결과, 일회용 뿐만 아니라 일정 기간에 걸쳐 다회용으로도 사용할 수 있다.

[0016] 본 발명의 조성물은 *Aspergillus niger*, *Candida albican*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* 또는 *Escherichia colis*와 같은 균의 억제를 효과적으로 억제할 수 있으며, 특히, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* 또는 *Escherichia colis*의 번식을 효과적으로 억제할 수 있다.

[0017] 또한 본 발명의 조성물은 장기간 동안 침전이 발생하지 않으며, 15-24 dl/g의 적절한 점도를 가져 쉽게 휘발되

지 않고 오랫동안 잔류하여 수분 공급 및 눈의 이온 농도를 효과적으로 조절할 수 있다.

- [0018] 또한 점안제 조성물에 요구되는 물성인 pH 7.2-7.4, 140-160mOsm/L의 삼투압 및 15-24dL/g의 극한점도를 모두 만족시키며 상기 점안제 조성물 점안시 편안하게 점안가능하며, 쓰림 현상 및 이물감이 전혀 없는 우수한 물성을 나타낸다.
- [0019] 본 발명의 점안제 조성물은 염산 또는 수산화나트륨과 같은 강산 또는 강염기의 사용 없이도 점안제에 요구되는 pH 7.2-7.4의 물성을 나타낼 수 있어 눈에 적용 시 눈 쓰림 현상 등을 효과적으로 막을 수 있다.
- [0020] 본 발명의 조성물은 0.15 내지 0.2 중량%의 히알루론산 또는 이의 염, 0.25 내지 0.55mmol/L의 마그네슘 이온, 50-80mmol/L의 나트륨이온 13-18mmol/L의 칼륨이온, 60-75mmol/L의 염소이온, 8.5mmol/L 이하의 아미노카프로산이온(NH₂(CH₂)₅COO⁻), 3.5mmol/L 이하의 에테트산이온 및 1.5mmol/L 이하의 테트라보레이트 이온(teteraborate ion, B₄O₇²⁻)을 포함할 수 있다.
- [0021] 보다 바람직하게는 본원발명의 조성물은 0.15 내지 0.2 중량%의 히알루론산 또는 이의 염, 0.25 내지 0.55mmol/L의 마그네슘 이온, 50-80mmol/L의 나트륨이온 13-18mmol/L의 칼륨이온, 60-75mmol/L의 염소이온, 0.8-8.5mmol/L의 아미노카프로산이온, 0.5-3.5mmol/L의 에테트산이온 및 0.15-1.5mmol/L의 테트라보레이트 이온(teteraborate ion, B₄O₇²⁻)을 포함할 수 있다.
- [0022] 더욱 더 바람직하게는 본원발명의 조성물은 0.15 내지 0.2 중량%의 히알루론산 또는 이의 염, 0.25 내지 0.55mmol/L의 마그네슘 이온, 50-80mmol/L의 나트륨이온 13-18mmol/L의 칼륨이온, 60-75mmol/L의 염소이온, 0.8-8.5mmol/L의 아미노카프로산이온, 0.5-3.5mmol/L의 에테트산이온, 0.15-1.5mmol/L의 테트라보레이트 이온(teteraborate ion, B₄O₇²⁻) 및 0.5-5mmol/L의 인산이온을 포함할 수 있다.
- [0023] 상기 기술한 히알루론산 또는 이의 염 및, 상기 특정한 종류의 이온을 상기 기재된 함량으로 포함하는 조성물은 안구건조증과 각막 손상을 효과적으로 치료할 수 있을 뿐만 아니라 미생물의 번식을 효과적으로 억제하여 장기간에 걸쳐 다회용으로 사용되기에 특히 적합하다.
- [0024] 본 발명의 조성물에 있어, 상기 히알루론산의 염은 특별히 그 종류가 제한되지는 않지만, 바람직하게는 히알루론산 나트륨염일 수 있다.
- [0025] 또한 상기 히알루론산 또는 이의 염의 중량평균 분자량을 상기 조성물에 적절한 점도를 부여할 수 있는 범위에서 적절하게 조절될 수 있지만 바람직하게는 800,000내지 1,600,000의 중량평균 분자량을 가질 수 있다.
- [0026] 본 발명의 상기 조성물은 다양한 원인에 발생할 수 있는 각결막상피 장애, 안구건조증 또는 각막에 발생한 상처를 효과적으로 치료할 수 있다.
- [0027] 예를 들면, 본 발명에 따른 조성물은 수술, 약제성, 외상 또는 콘택트렌즈 착용과 같은 외부적 요인에 의하여 유발되거나 또는 쇼그렌증후군, 스티븐스-존슨 증후군, 안구건조증 등의 내인성 질환에 의해 유발된 각결막상피 조직 장애의 예방 또는 치료 보조제로 사용될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 점안제 조성물의 점안량은 증상 정도에 따라 적절하게 조절될 수 있으며, 1회 1방울 내지 3방울씩 1일 2 내지 7회 점안될 수 있고, 바람직하게는 1회 1 내지 3방울씩 1일 3 회 내지 6회 점안될 수 있다.

발명의 효과

- [0029] 본 발명은 히알루론산 또는 이의 염 및 이온을 포함하는 조성물은 안구건조증과 각막의 상처를 효과적으로 치료할 수 있으며, 또한, 세균의 번식을 장기간에 걸쳐 효과적으로 억제할 수 있어 일회용 뿐만 아니라 일정기간 동안 사용할 수 있는 다회용으로 적합하다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 각막 염색 정도를 살피기 위하여 피험자의 우안 및 좌안의 영역을 나누어 표시한 도이다.
 도 2는 본 발명에 따른 점안제 조성물 투여 후 피험자들의 만족도를 보여주는 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [0032] 또한, 이하에서 언급된 시약 및 용매는 히알루론산나트륨은 엘지생명과학-EP, 염화마그네슘 수화물은 대정화금-USP, 염화나트륨은 Tomita Pharmaceutical-KP, 염화칼륨은 BMP, BULK Medicines Pharmacrusic-KP, 인산수소나트륨수화물은 대정화금-USP, 시트르산나트륨수화물은 화원약품-KP, 붕사는 Merck-KP, 아미노카프로산은 화원약품-KP, 에데트산나트륨수화물은 삼전순약-KP에서 구매하여 사용하였으며 멸균정제수는 휴온스-KP의 제품을 사용하였다.
- [0033] <실시예 1>
- [0034] 멸균 정제수 80mL에 중량평균 분자량이 1,000,000인 히알루론산나트륨, 염화마그네슘 수화물($MgCl_2 \cdot 6H_2O$), 염화나트륨($NaCl$), 염화칼륨(KCl), 인산수소나트륨수화물($Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$), 붕사($Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$), 아미노카프로산($C_6H_{13}NO_2$), 에데트산나트륨수화물($C_{10}H_{14}N_2Na_2O_8 \cdot 2H_2O$)을 표 1에 기재된 실시예 1의 함량대로 교반하여 완전히 용해시킨 다음, 총 부피가 100mL가 되도록 멸균 정제수를 추가적으로 첨가하여 0.2 μ m의 멤브레인 필터로 여과하여 점안제 조성물 1을 수득하였다.
- [0035] <실시예 2>
- [0036] 하기 표 1의 실시예 2에 기재된 함량대로 각 물질을 첨가한 것을 제외하고 상기 실시예 1와 동일한 방법으로 점안제 조성물 2를 수득하였다.
- [0037] <실시예 3>
- [0038] 하기 표 1의 실시예 3에 기재된 함량대로 각 물질을 첨가한 것을 제외하고 상기 실시예 1와 동일한 방법으로 점안제 조성물 3을 수득하였다.
- [0039] <실시예 4>
- [0040] 인산수소나트륨수화물($Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$)을 사용하지 않은 점과 하기 표 1의 실시예 4에 기재된 함량대로 각 물질을 첨가한 점을 제외하고 상기 실시예 1와 동일한 방법으로 점안제 조성물 4를 수득하였다.
- [0041] <실시예 5>
- [0042] 하기 표 1의 실시예 5에 기재된 함량대로 각 물질을 첨가한 것을 제외하고 상기 실시예 1와 동일한 방법으로 점안제 조성물 5를 수득하였다.
- [0043] <비교예>
- [0044] 비스메드 점안액(듀과마건설팅)과 동일한 물질 및 농도를 포함할 수 있도록 하기 기재와 같이 비교 점안제 조성물을 제조하였다.
- [0045] 멸균 정제수 80mL에 중량평균 분자량이 1,000,000인 히알루론산나트륨, 염화마그네슘 수화물($MgCl_2 \cdot 6H_2O$), 염화칼슘 수화물($CaCl_2 \cdot 2H_2O$), 염화나트륨($NaCl$), 염화칼륨(KCl), 인산수소나트륨수화물($Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$), 시트르산나트륨수화물($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O$)을 표 1에 기재된 비교예의 함량대로 교반하여 완전히 용해시킨 다음, 총 부피가 100mL가 되도록 멸균 정제수를 추가적으로 첨가하여 0.2 μ m의 멤브레인 필터로 여과하여 비교 점안제 조성물을 수득하였다.

[0046] [표 1]

성분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	비교예
히알루론산나트륨(중량%)	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
염화마그네슘 수화물 MgCl ₂ · 6H ₂ O(mg/mL)	0.1	0.1	0.1	0.092	0.1	0.092
염화칼슘 수화물 CaCl ₂ · 2H ₂ O(mg/mL)	-	-	-	-	-	0.089
염화나트륨 NaCl(mg/mL)	3.1	3.1	3.1	2.792	2.7	2.792
염화칼륨 KCl(mg/mL)	1.1	1.3	1.1	1.033	1.3	1.033
인산수소나트륨수화물 Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O(mg/mL)	1.335	0.26	1.0	-	1.336	3.222
시트르산나트륨수화물 C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ · 2H ₂ O(mg/mL)	-	-	-	-	-	0.26
붕사 Na ₂ B ₄ O ₇ · 10H ₂ O(mg/mL)	0.1	0.2	0.35	0.71	0.1	-
아미노카프로산 C ₆ H ₁₃ NO ₂ (mg/mL)	0.87	0.87	0.13	1.037	0.87	-
에테산나트륨수화물 C ₁₀ H ₁₄ N ₂ Na ₂ O ₈ · 2H ₂ O(mg/mL)	0.31	0.25	0.75	1.22	0.31	-

[0047]

[0048] <실험예 1>

[0049] 상기 실시예 1 내지 5에서 제조된 점안제 조성물 1 내지 5를 실온 조건인 25±2℃ 및 상대습도 60±5%와 가혹 조건인 40±2℃ 및 상대습도 75±5%에서 6개월 보관하면서 점안제 조성물 1 내지 5에서 침전이 발생하는지 여부를 관찰하고 그 결과를 하기 표 2에 기재하였다.

[0050] [표 2]

보관 조건	기간	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
실온조건 (25±2℃, 상대습도 60±5%)	개시시	투명	투명	투명	투명	투명
	3개월	투명	투명	투명	투명	투명
	6개월	투명	투명	투명	투명	투명
가혹조건 (40±2℃, 상대습도 75±5%)	개시시	투명	투명	투명	투명	투명
	3개월	투명	투명	투명	투명	투명
	6개월	투명	투명	투명	투명	투명

[0051]

[0052] 상기 표 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 상기 실시예 1 내지 5에 따른 점안제 조성물은 실온조건 뿐만 아니라 높은 온도 및 습도의 가혹 조건 하에서도 6개월간 침전이 발생하지 않았다. 이로부터 본원발명의 상기 점안제 조성물은 장기간 동안 높은 안정성을 유지할 수 있음을 알 수 있었다.

[0053] <실험예 2>

[0054] 상기 실시예 1 내지 5에 따라 제조된 점안제 조성물 1 내지 5의 pH, 삼투압 및 극한점도를 측정하고 그 결과를 표 3에 나타내었다. pH-meter는 Sevenmulti (Mettler Toledo), 삼투압측정기는 Osmomat 030-D (Gonotec)를 사용하였으며 극한점도 측정은 대한약전 일반시험법 중 점도측정법 제1법 모세관점도계법으로 시험하였다.

[0055] [표 3]

시험항목	기준	비교예	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
pH	7.2-7.4	8.6	7.3	7.3	7.3	7.3	7.3
삼투압	140-160mOsm/L	146	152	150	145	148	146
극한점도	15-24dl/g	15.6	20	20	20	20	20

[0056]

[0057] 상기 표 3에서 알 수 있는 바와 같이, 실시예 1 내지 5의 점안제 조성물 1 내지 5는 pH, 삼투압 및 극한점도 모두 점안제 조성물의 기준 조건을 만족하였다.

[0058] 이로부터 본원발명의 점안제 조성물이 점안제로서 적절한 물성을 가짐을 알 수 있었다.

[0059] 한편, 비교예의 경우, pH가 8.6의 염기성을 나타내는 바 적절한 pH를 맞추기 위하여 산성 물질을 첨가하여 pH를 조절할 필요가 있음을 알 수 있었다.

[0060] <실험예 3>

[0061] 상기 실시예 1 내지 5에 따라 제조된 점안제 조성물 1 내지 5와 비교 점안제 조성물에 대하여 일정시간 동안 미생물학적 특성 비교 평가를 통해 미생물의 성장 저해 또는 증식여부를 살펴보았다.

[0062] 5종류의 시험균을 대상으로 실험하였다. 상기 5종류의 시험균으로 *Aspergillus niger*(ATCC 16404), *Candida albicans*(ATCC 10231)의 진균 2종류와 *Staphylococcus aureus*(ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa*(ATCC 9027) 및 *Escherichia coli*(ATCC 8739)의 세균 3종류를 사용하였다. 상기 5종류의 시험균을 점안제 조성물 1 내지 5에 고농도 시험균은 1mL당 10^5 내지 10^6 의 균이 포함되도록 접종하였고 저농도 시험균은 1mL당 10^3 의 균이 포함되도록 접종한 후 온도 20-25°C 조건에서 보관하였다. 접종 후 1, 2, 3, 6, 7일에 각각 1ml 씩을 채취 희석하여 약 100 cfu/mL이 되도록 한 후 희석 검체 1mL씩을 플레이트에 접종하고 약 20-25mL의 정해진 배지 (세균은 TSA(Tryptic soybean agar)배지 사용, 진균은 SDA(Sabourm dextrose agar) 배지 사용)를 넣어 배양하였다. 진균이 접종된 플레이트는 20-25°C에서 5일간 배양하였으며 세균이 접종된 플레이트는 30-35°C에서 3일간 배양한다.

[0063] 배양 후 발현된 균수를 cfu/mL로 육안 확인(cfu (colony forming unit)하였으며, 그 결과를 하기 표 4 내지 8에 나타내었다.

[0064] [표 4]

(단위 : cfu/mL)

검체명	균명	구분	개시시	1일차	2일차	3일차	6일차	7일차
실시예 1	<i>Aspergillus niger</i>	1	1.0×10^6	3.0×10^6	8.0×10^5	1.2×10^6	1.2×10^6	1.2×10^6
		2	1.6×10^3	1.5×10^3	1.0×10^3	7.0×10^2	1.0×10^2	1.0×10^2
	<i>Candida albican</i>	1	5.0×10^5	6.5×10^5	3.2×10^5	3.0×10^5	4.0×10^5	2.1×10^5
		2	5.2×10^3	6.0×10^2	5.0×10^2	5.5×10^2	1.8×10^2	9.0×10^1
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2.0×10^5	2.4×10^5	2.0×10^5	1.5×10^5	1.0×10^5	1.8×10^5
		2	2.0×10^3	1.2×10^3	9.2×10^1	5.5×10^2	2.4×10^2	2.0×10^2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	4.7×10^5	1.5×10^5	1.0×10^3	9.0×10^2	2.3×10^2	1.6×10^2
		2	4.0×10^3	1.0×10^1	0.0×10^0	0.0×10^0	0.0×10^0	0.0×10^0
	<i>Escherichia coli</i>	1	1.0×10^5	1.8×10^5	6.0×10^3	1.0×10^2	3.5×10^1	2.7×10^1
		2	1.0×10^3	9.0×10^1	9.0×10^0	0.0×10^0	0.0×10^0	1.0×10^0

[0065] 구분 1: 고농도시험균, 2: 저농도시험균

[0066] [표 5]

(단위 : cfu/mL)

검체명	균명	구분	개시시	1일차	2일차	3일차	6일차	7일차
실시예 2	Aspergillus niger	1	2.0×10^5	4.6×10^5	1.7×10^5	2.1×10^5	2.2×10^5	1.0×10^5
		2	1.2×10^2	1.0×10^2	5.0×10^1	5.0×10^1	6.0×10^1	5.0×10^1
	Candida albican	1	6.4×10^5	6.4×10^5	8.1×10^5	3.4×10^5	3.6×10^5	3.6×10^5
		2	6.0×10^2	5.1×10^2	4.5×10^2	3.7×10^2	3.8×10^2	3.1×10^2
	Staphylococcus aureus	1	8.1×10^5	7.0×10^5	6.9×10^5	4.2×10^5	2.1×10^5	2.0×10^5
		2	9.5×10^2	7.5×10^2	5.7×10^2	4.5×10^2	1.9×10^2	8.0×10^1
	Pseudomonas aeruginosa	1	1.4×10^6	5.0×10^5	1.9×10^5	1.6×10^5	1.8×10^5	3.6×10^5
		2	9.9×10^2	6.2×10^2	8.0×10^2	6.0×10^2	1.2×10^2	4.2×10^2
	Escherichia coli	1	7.0×10^5	8.5×10^5	1.1×10^6	1.2×10^6	1.0×10^6	1.1×10^6
		2	8.9×10^2	6.7×10^2	8.6×10^2	7.6×10^2	5.7×10^2	5.6×10^2

구분 1: 고농도시험군, 2: 저농도시험군

[0067]

[0068]

[표 6]

(단위 : cfu/mL)

검체명	균명	구분	개시시	1일차	2일차	3일차	6일차	7일차
실시예 3	Aspergillus niger	1	2.0×10^5	4.8×10^5	7.9×10^5	4.0×10^5	2.2×10^5	5.0×10^4
		2	1.6×10^2	8.0×10^1	8.0×10^1	8.0×10^1	8.0×10^1	4.0×10^1
	Candida albican	1	6.4×10^5	5.7×10^5	5.1×10^5	6.1×10^5	5.2×10^5	2.1×10^5
		2	6.2×10^2	5.2×10^2	2.7×10^2	2.4×10^2	1.3×10^2	6.0×10^1
	Staphylococcus aureus	1	6.1×10^5	7.9×10^5	5.1×10^5	4.2×10^5	3.6×10^5	1.5×10^5
		2	7.8×10^2	6.2×10^2	5.3×10^2	4.7×10^2	2.7×10^2	4.0×10^1
	Pseudomonas aeruginosa	1	8.3×10^5	9.0×10^4	3.0×10^4	2.0×10^4	6.5×10^4	1.2×10^5
		2	8.6×10^2	1.0×10^0	1.0×10^0	1.0×10^0	4.0×10^0	1.0×10^0
	Escherichia coli	1	7.6×10^5	4.5×10^5	6.0×10^4	2.0×10^3	2.0×10^3	9.0×10^1
		2	7.0×10^2	1.6×10^2	1.0×10^1	1.0×10^0	1.0×10^0	1.0×10^0

구분 1: 고농도시험군, 2: 저농도시험군

[0069]

[0070]

[표 7]

(단위 : cfu/mL)

검체명	균명	구분	개시시	1일차	2일차	3일차	6일차	7일차
실시예 4	Aspergillus niger	1	1.4×10^5	1.0×10^5	8.0×10^4	2.1×10^5	1.1×10^5	5.0×10^4
		2	1.1×10^2	1.3×10^2	7.0×10^1	3.0×10^1	6.3×10^1	8.0×10^0
	Candida albican	1	8.0×10^5	7.4×10^5	7.4×10^5	5.6×10^5	5.9×10^5	5.5×10^5
		2	8.1×10^2	7.2×10^2	6.4×10^2	5.4×10^2	3.1×10^2	1.5×10^2
	Staphylococcus aureus	1	9.4×10^5	7.8×10^5	6.4×10^5	5.0×10^5	3.1×10^5	1.4×10^5
		2	1.0×10^3	9.6×10^2	7.9×10^2	4.9×10^2	9.4×10^1	4.0×10^1
	Pseudomonas aeruginosa	1	8.0×10^5	5.0×10^5	2.6×10^5	1.9×10^5	4.7×10^5	5.0×10^5
		2	6.3×10^2	3.1×10^2	4.2×10^2	4.8×10^2	6.9×10^2	4.3×10^2
	Escherichia coli	1	1.1×10^6	2.3×10^6	2.6×10^6	2.6×10^6	2.4×10^6	2.1×10^6
		2	1.2×10^3	9.0×10^1	1.0×10^0	1.0×10^0	1.0×10^0	1.0×10^0

구분 1: 고농도시험군, 2: 저농도시험군

[0071]

[0072] [표 8]

(단위 : cfu/mL)

검체명	균명	구분	개시시	1일차	2일차	3일차	6일차	7일차
실시예 5	Aspergillus niger	1	1.0×10^6	1.8×10^6	5.0×10^5	3.2×10^6	1.6×10^6	1.2×10^6
		2	1.6×10^3	1.2×10^3	1.0×10^3	5.0×10^2	1.0×10^2	1.0×10^2
	Candida albican	1	6.0×10^5	5.5×10^5	3.8×10^5	3.0×10^5	2.0×10^5	2.1×10^5
		2	5.0×10^3	5.0×10^2	5.0×10^2	5.5×10^2	2.8×10^2	8.0×10^1
	Staphylococcus aureus	1	3.0×10^5	2.4×10^5	2.1×10^5	1.8×10^5	1.2×10^5	1.2×10^5
		2	3.0×10^3	2.2×10^3	8.2×10^1	5.7×10^2	3.4×10^2	2.0×10^2
	Pseudomonas aeruginosa	1	5.7×10^5	2.5×10^5	1.0×10^3	9.0×10^2	3.3×10^2	1.6×10^2
		2	4.0×10^3	8.0×10^1	0.0×10^0	0.0×10^0	0.0×10^0	0.0×10^0
	Escherichia coli	1	2.0×10^5	1.8×10^5	5.0×10^3	2.0×10^2	3.5×10^1	2.0×10^1
		2	1.0×10^3	9.0×10^1	9.0×10^0	0.0×10^0	0.0×10^0	1.0×10^0

구분 1: 고농도시험군, 2: 저농도시험군

[0073]

[0074] [표 9]

(단위 : cfu/mL)

검체명	균명	구분	개시시	1일차	2일차	3일차	6일차	7일차
비교예	Aspergillus niger	1	1.0×10^5	1.1×10^5	1.5×10^5	1.0×10^5	1.1×10^5	1.5×10^5
		2	2.2×10^3	3.2×10^3	3.8×10^3	2.9×10^3	3.7×10^3	4.8×10^3
	Candida albican	1	7.3×10^5	1.6×10^6	1.4×10^6	1.2×10^6	1.2×10^6	8.8×10^6
		2	6.8×10^2	5.8×10^2	5.9×10^2	1.1×10^3	2.2×10^3	2.9×10^3
	Staphylococcus aureus	1	1.1×10^6	6.7×10^6	3.2×10^6	4.5×10^6	6.2×10^6	2.8×10^6
		2	2.4×10^3	2.7×10^3	2.9×10^3	4.1×10^3	2.1×10^3	1.5×10^3
	Pseudomonas aeruginosa	1	1.9×10^6	4.0×10^6	1.3×10^7	2.2×10^7	5.7×10^7	6.8×10^7
		2	9.0×10^2	1.1×10^6	7.9×10^5	2.6×10^6	6.9×10^6	8.4×10^6
	Escherichia coli	1	3.6×10^6	3.0×10^6	2.7×10^6	4.0×10^6	3.6×10^6	3.2×10^6
		2	4.5×10^3	6.8×10^3	5.3×10^3	4.8×10^3	5.0×10^3	5.7×10^3

구분 1: 고농도시험군, 2: 저농도시험군

[0075]

[0076] 상기 표 4 내지 표 9에서 알 수 있는 바와 같이, 실시예 1 내지 5에 따라 제조된 점안제 조성물 1 내지 5는 접종 후 7일 동안 균수가 줄거나 또는 거의 일정하게 유지된 반면, 비교 점안제 조성물의 경우, 개체수가 크게 증가하였다. 특히 Pseudomonas aeruginosa 균체의 경우, 고농도시험군에서는 1.9 ± 10^6 에서 6.8 ± 10^7 으로 10배 이상 균수가 증가하였고, 저농도시험군에서는 9.0 ± 10^2 에서 8.4 ± 10^6 로 10,000배 이상 균수가 증가하였다.

[0077] 이로부터 본원발명의 점안제 조성물은 일정기간 동안 미생물의 번식을 효과적으로 억제함으로써 장기간 동안 눈에 오염되는 것을 막을 수 있어 일회용뿐만 아니라 다회용으로 사용하여도 수 있음을 알 수 있었다.

[0078] <실험예 4>

[0079] 상기 실시예 1 및 2에 따라 제조된 점안제 조성물 1 및 2와 염산으로 pH를 점안제 기준 조건인 pH 7.3으로 맞춘 비교예의 조성물을 정상인 20명(남자 10명, 여자 10명)을 대상으로 점안테스트(점안감, 쓰림, 이물감 등)를 실시하여 점수기준에 따라 점수를 책정하게 하고 그 결과를 하기 표 10 내지 표 12에 나타내었다.

[0080] [표 10]

[0081] **점안감**

성별	비교예					실시예 1					실시예 2				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
남	0	3	3	4	0	0	0	3	4	3	0	1	4	3	2
여	0	4	4	2	0	0	0	3	5	2	0	1	5	4	0
합계	0	7	7	6	0	0	0	6	9	5	0	2	9	7	2

[0082] *점수기준 (1점 :아주싫다, 3점 :보통이다, 5점 :아주좋다)

[0083] 상기 표 10에서 볼 수 있는 바와 같이, 실시예 1 및 2의 점안제 조성물 1 및 2의 경우 남녀 모두 90% 이상이 3점 이상의 점수를 주어 점안하기 편하고 용이한 반면, 비교 점안제 조성물의 경우 남녀 모두 30% 이상이 2점 이하의 점수를 측정하여 점안감이 좋지 않았다.

[0084] 이로부터 본원발명의 점안제 조성물은 편안하게 점안이 가능하여 우수한 점안감을 가짐을 알 수 있었다.

[0085] [표 11]

[0086] **쓰림**

성별	비교예					실시예 1					실시예 2				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
남	0	4	3	3	0	0	0	3	5	2	0	1	5	3	1
여	0	4	4	2	0	0	0	4	5	1	0	1	5	4	0
합계	0	8	7	5	0	0	0	7	10	3	0	2	10	7	1

[0087] *점수기준 (1점 :아주싫다, 3점 :보통이다, 5점 :아주좋다)

[0088] 상기 표 11에서 볼 수 있는 바와 같이, 실시예 1 및 2의 점안제 조성물 1 및 2의 경우 남녀 모두 90% 이상이 3점 이상의 점수를 주어 점안 시 눈이 쓰린 현상이 거의 없는 반면, 비교 점안제 조성물의 경우 남녀 모두 40% 이상이 2점 이하의 점수를 주어 쓰린 현상이 발생함을 알 수 있었다.

[0089] 이로부터 본원발명의 조성물은 쓰린 현상이 없는 우수한 물성을 가지는 조성물임을 알 수 있었다.

[0090] [표 12]

[0091] **이물감**

성별	비교예					실시예 1					실시예 2				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
남	0	1	7	2	0	0	0	5	5	0	0	0	7	3	0
여	0	1	8	1	0	0	0	6	4	0	0	0	8	2	0
합계	0	2	15	3	0	0	0	11	9	0	0	0	15	5	0

[0092] *점수기준 (1점 :아주싫다, 3점 :보통이다, 5점 :아주좋다)

[0093] 상기 표 12에서 볼 수 있는 바와 같이, 실시예 1 및 2의 점안제 조성물 1 및 2의 경우 남녀 모두 100%가 3점 이상의 점수를 주어 이물감이 전혀 없었으나 비교예의 조성물의 경우 10% 정도 2점 이하의 점수를 주어 이물감이 있음을 알 수 있었다.

[0094] 이로부터 본원발명의 조성물은 눈에 점안 시 이물감이 전혀 느껴지지 않는 우수한 물성을 가지는 조성물임을 알 수 있었다.

[0095] 본원발명의 조성물은 에테트산 이온을 함유하여 pH를 기준 pH인 7.2 내지 7.4 범위로 조절하므로 눈에 점안시 점안감이 우수하고 쓰림 현상 및 이물감이 없는 우수한 물성의 조성물임을 알 수 있다.

[0096] <실험예 5> 안구 건조증 완화 정도 평가

[0097] 상기 실시예 1에 따라 제조된 점안제 조성물 1을 4주 동안 경증 내지 중증의 안구건조증 증상을 나타내는 남성 14명 및 여성 39명의 피험자에게 투여하여 본원발명의 점안제 조성물의 치료 효과를 살펴보았다.

[0098] 1. 피험대상자들의 눈 상태 평가

[0099] 본원발명의 점안제 조성물을 투여하기 전 피험자들의 눈의 상태를 다음과 같이 평가하였다.

[0100] (1) 눈물막 파괴 시간 측정

[0101] 상기 피험자들의 눈물막 파괴 시간(tear break up time, TBUT)을 다음과 같은 방법으로 측정하였다.

[0102] 피험자의 머리를 머리 받침으로 지지하고 앉은 자세를 취하게 하였다. 세극등 현미경을 10배율로 세팅하고 조명과 현미경을 60도의 각도를 이루도록 위치시켰다. 세극등은 최대 조명에서 3mm까지 조절하고 눈물막 파괴 시간은 코발트 필터를 사용하여 관찰하였다.

[0103] 피험자의 눈에 에펜도르프 피켓을 사용하여 보존제를 포함하지 않는 2%의 NaFI(sodium fluorescein) 5 μ l를 점안하였다. 점안 후 즉시 피험자의 머리를 세극등 기구의 머리 받침에 위치시키고 피험자에게 3회 눈을 깜빡이도록 한 후 깜빡임 없이 정면을 응시하도록 하였다.

[0104] 세극등 현미경으로 피험자의 각막 위에 위치한 눈물막을 모니터하면서 피험자가 눈을 마지막 깜빡거린 시점부터 눈물막에서 한 개 혹은 그 이상의 검정반점이 나타날 때까지의 시간을 측정하였다.

[0105] 각 눈 마다 2회 측정하고 그 평균을 하기 표 13에 기재하였다.

[0106] [표 13] 피험자들의 눈물막 파괴 시간

	시간(초): 평균±표준편차
우안(OD)	4.44±1.53
좌안(OS)	4.24±1.61

[0107]

[0108] (2) 눈물량 측정

[0109] 상기 피험자들의 눈물량을 쉬머 테스트(Schirmer test)를 사용하여 다음과 같이 측정하였다.

[0110] 필터 종이를 눈꺼풀 아래에 5분 동안 위치시킨 후 종이가 눈물에 의해 젖은 길이를 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 14에 나타내었다.

[0111] [표 14] 쉬머 테스트(Schirmer test)에 따른 피험자들의 눈물량

	눈물량(mm): 평균±표준편차
우안(OD)	11.79±7.30
좌안(OS)	10.94±7.90

[0112]

[0113] (3) 안구 건조증에 따른 증상 평가

[0114] 안구건조증시 나타나는 작열감(burning), 이물감(foreign body sensation), 가려움증(Itching), 충열(Redness), 안통(eye pain), 눈부심(photophobia) 및 침침함(blurred vision)의 증상을 느끼는 정도를 1(증상 없음)부터 5(매우 심함)까지 점수를 부여하도록 한 후, 평균값을 구하여 그 값을 하기 표 15에 나타내었다.

[0115] [표 15] 안구건조증 증상 평가

항목	작열감	이물감	가려움증	충열	안통	눈부심	침침함
점수 평균±표준편차	1.94±1.08	2.86±1.22	2.35±1.30	2.10±1.18	1.77±1.02	2.14±1.06	2.60±1.14

[0116]

[0117] (4) 각막 상처 정도 평가

[0118] 피험자들의 각막의 상처 정도를 평가하기 위하여 하기와 같이 각막 염색을 수행하여 각막의 염색정도를 측정하였다.

[0119] 피험자의 머리를 머리 받침으로 지지하고 앉은 자세를 취하게 하였다. 세극등 현미경을 10배율로 세팅하고 조명과 현미경을 60도의 각도를 이루게 위치시켰다. 세극등은 최대 조명에서 3mm까지 조절하고 눈물막 파괴 시간은 코발트 필터를 통해 수행하였다.

[0120] 피험자의 눈에 에펜도르프 피펫을 사용하여 보존제를 포함하지 않는 2%의 NaFI(sodium fluorescein) 5 μ l를 점안하였다. 점안 후 즉시 피험자의 머리를 세극등 기구의 머리 받침에 위치시켰다.

[0121] NaFI 점안하고 5분 경과 후, 도 1에 도시된 대로 좌안 및 우안의 각막을 C(central), T(Temporal), N(nasal), S(superior), I(inferior)와 같이 5개의 영역으로 나누어 각 부분별로 하기 표 16을 기준으로 염색 정도에 따라 0(염색 안됨)부터 3(강하게 염색)점을 부여한 후 각 부분별 평균값을 하기 표 17에 나타내었다.

[0122] [표 16]

점수	상태	염색정도
0	정상	염색 안됨
1	경증	표층 반점 미세점상 염색 (superficial stippling micropunctate staining)
2	중등도	일부 연합된 영역이 있는 거대점상 염색 (Macropunctate staining with some coalescent areas)
3	중증	매우 많이 연합된 거대점상 영역 및/또는 패치 (Numerous coalescent macropunctate areas and/or patches)

[0123]

[0124] [표 17] 각막염색정도 평가

영역	우안(점): 평균±표준편차	좌안(점):평균±표준편차
C	0.49±0.64	0.57±0.60
S	0.15±0.41	0.15±0.46
T	0.79±0.53	0.68±0.55
N	1.06±0.46	0.98±0.42
I	1.21±0.66	1.19±0.59

[0125]

[0126] (5) 종래 사용하던 점안제에 대한 평가

[0127] 피험자들이 종래에 개별적으로 사용해왔던 점안제에 대한 만족도를 평가하기 위하여 하기 질문 사항에 대해 매우 부정부터 매우 긍정까지 0~9점까지 점수를 부여하게 한 후, 그 평균을 구하였으며, 결과는 하기 표 18과 같았다.

[0128] [표 18] 종래 사용하던 점안제에 대한 만족도 평가

질문사항	평균±표준편차(점)
점안제가 신속하게 작용하여 만족하였습니다.	2.64±1.01
점안제의 효과 지속 정도에 만족하였습니다.	2.43±0.71
점안제가 안구건조증을 완전히 없애 주었습니다.	1.83±1.05
점안제가 안구건조증을 대부분 경감시켜 주었습니다.	2.23±0.91
안구건조증 치료제를 자주 사용해야 해서 힘들었습니다.	3.00±0.98

[0129]

[0130] 2. 점안제의 안구 건조증에 대한 효과 평가

[0131] 실시예 1에서 제조된 점안제 조성물을 상기 피험자들에게 투여하여 안구건조증의 여러 증상들이 개선되는지 확인하였다.

[0132] 실시예 1의 조성물을 피험자들에게 1일 4회씩 1-2 방울 용량으로 4주 동안 투여하게 하였으며, 실험 시작 시, 투여 후 1주일 경과 시 및 투여 후 4주 경과 시에 눈물막 파괴 시간, 눈물량 측정, 안구 건조증 증상 정도, 각막 상처 정도 및 점안제에 대한 만족도를 조사하였다. 상기 눈물막 파괴 시간, 눈물량 측정, 안구 건조증 증상 정도, 각막 상처 정도 및 점안제에 대한 만족도에 대한 평가는 1. 항목에 기재된 방법과 동일하게 수행하였으며, 그 결과는 하기 표 19 내지 표 23과 같다.

[0133] 또한 피험자 전체에서 안구건조증 증상인 작열감, 이물감, 가려움증, 충열, 안통, 눈부심 및 침침함을 느끼지 않는다고 답변한 사람의 비율을 도 2에 나타내었다. 상기 비율은 일반화 추정 방식(generalized estimating equation)을 사용하여 상기 도 2에 기재된 p 값 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

[0134] [표 19] 실시예 1의 조성물 투여 후 피험자들의 눈물막 파괴 시간

		시간(초):평균±표준편차	p 값
우안(OD)	시작	4.44±1.53	0.0002
	1주	4.60±1.81	
	4주	5.58±2.13	
좌안(OS)	시작	4.24±1.61	<0.0001
	1주	4.34±1.79	
	4주	5.45±2.20	

[0135]

[0136] 상기 표 19에서 눈물막 파괴 시간은 반복측정 분석법을 사용하여 상기 표 19에 기재된 p 값 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

[0137] [표 20] 실시예 1의 조성물 투여 후 피험자들의 눈물량

		mm:평균±표준편차	p 값
우안(OD)	시작	11.79±7.30	0.6024
	1주	11.81±8.12	
	4주	12.62±9.04	
좌안(OS)	시작	10.94±7.90	0.6306
	1주	10.91±8.08	
	4주	11.81±8.76	

[0138]

[0139] 상기 표 20에서 눈물량은 반복측정 분석법을 사용하여 상기 표 20에 기재된 p 값 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

[0140] [표 21] 실시예 1의 조성물 투여 후 안구건조증 증상 평가

점수: 평균±표준편차							
항목	작열감	이물감	가려움증	충혈	안통	눈부심	침침함
시작	1.94±1.08	2.86±1.22	2.35±1.30	2.10±1.18	1.77±1.02	2.14±1.06	2.60±1.14
1주	1.76±1.09	2.00±1.06	1.79±1.19	1.54±0.94	1.48±0.75	1.63±0.92	2.17±1.04
4주	1.43±0.67	1.71±0.81	1.62±0.82	1.44±0.87	1.21±0.50	1.41±0.54	1.69±0.85
p 값	0.0059	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002	<0.0001	<0.0001

[0141]

[0142] 상기 표 21에서 피험자들 측정된 점수는 반복측정 분석법을 사용하여 표 21에 기재된 p 값 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

[0143] [표 22] 실시예 1의 조성물 투여 후 각막염색정도 평가

영역	우안		좌안	
	점수: 평균±표준편차	p value	점수: 평균±표준편차	p value
C	시작	0.49±0.64	0.0003	0.57±0.60
	1주	0.38±0.60		0.32±0.55
	4주	0.21±0.53		0.17±0.43
S	시작	0.15±0.41	0.0983	0.15±0.46
	1주	0.23±0.42		0.11±0.38
	4주	0.09±0.30		0.08±0.33
T	시작	0.79±0.53	0.0002	0.68±0.55
	1주	0.60±0.53		0.62±0.53
	4주	0.49±0.61		0.45±0.54
N	시작	1.06±0.46	<0.0001	0.98±0.42
	1주	0.91±0.45		0.89±0.42
	4주	0.66±0.59		0.64±0.62
I	시작	1.21±0.66	<0.0001	1.19±0.59
	1주	0.96±0.55		0.94±0.50
	4주	0.81±0.52		0.75±0.48

[0144]

[0145] 상기 표 22에서 각막염색정도는 반복측정 분석법을 사용하여 표 22에 기재된 p 값 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

[0146] [표 23] 실시예 1의 조성물 투여 후 만족도 평가

질문사항	평균±표준편차(점수)		p 값
	시작	4주	
점안제가 신속하게 작용하여 만족하였습니다.	2.64±1.01	3.51±0.93	<0.0001
점안제의 효과 지속 정도에 만족하였습니다.	2.43±0.71	3.40±0.85	<0.0001
점안제가 안구건조증을 완전히 없애 주었습니다.	1.83±1.05	2.98±1.07	<0.0001
점안제가 안구건조증을 대부분 경감시켜 주었습니다.	2.23±0.91	3.36±1.01	<0.0001
안구건조증 치료제를 자주 사용해야 해서 힘들었습니다.	3.00±0.98	2.23±0.91	0.0002

[0147]

[0148] 상기 표 23에서 피험자들 측정된 점수는 반복측정 분석법을 사용하여 표 23에 기재된 p 값 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

[0149] 상기 표 19 내지 표 23에서 볼 수 있는 바와 같이, 실시예 1의 조성물을 투여한 경우 눈물막 파괴 시간 및 눈물량이 증가하였으며, 안구 건조증 시 나타나는 작열감, 이물감, 가려움증, 충혈감, 안통, 눈부심 및 침침함과 같은 증상이 현저히 개선되었고 각막 염색 정도도 훨씬 감소되어 각막의 상처가 현저하게 개선되었음을 알 수 있었다. 또한, 점안제 사용시 피험자들이 느끼는 작용의 신속함, 효과 지속 정도 및 안구건조증 개선 정도가 현저하게 개선되었으며 점안제의 사용 빈도도 현저히 줄어들었다. 특히 본원발명의 실시예들의 조성물을 1주일만 투

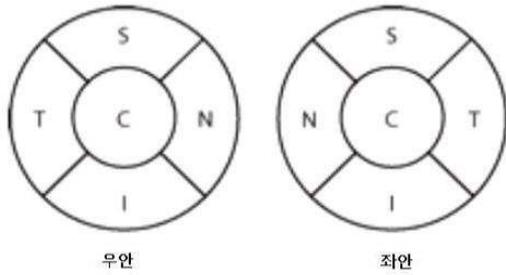
여하여도 상기와 같은 안구건조증에 대한 치료 효과가 나타나 상당히 신속하게 효과를 발휘함을 알 수 있었다.

[0150]

상기 실험예들로부터 본원발명의 점안제 조성물들은 안구건조증을 효과적으로 치료할 수 있을 뿐만 아니라 미생물의 번식 및 성장을 장시간동안 억제하여 다회용으로 사용할 있음을 알 수 있었다.

도면

도면1



도면2

