



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.	(45) 공고일자	2007년05월29일
A61K 31/498 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0723189
A61K 31/5377 (2006.01)	(24) 등록일자	2007년05월22일

(21) 출원번호	10-2003-7015881	(65) 공개번호	10-2004-0100844
(22) 출원일자	2003년12월04일	(43) 공개일자	2004년12월02일
심사청구일자	2005년11월04일		
번역문 제출일자	2003년12월04일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2003/010885	(87) 국제공개번호	WO 2003/088973
국제출원일자	2003년04월09일	국제공개일자	2003년10월30일

(30) 우선권주장 10/126,790 2002년04월19일 미국(US)

(73) 특허권자 알러간, 인코포레이티드
미합중국92612캘리포니아앨바인두폰트드라이브2525

(72) 발명자 창,친-밍
미합중국 캘리포니아주 92782, 투스틴, 메이나드 애비뉴 11645

백,게리제이.
미합중국 캘리포니아주 92681, 풀러튼, 스모크우드 애비뉴 2085

프래트,신시아씨.
미합중국 캘리포니아주 92691, 미션 비에조, 앤시아 라인 23436

바투싱,에이미엘.
미합중국 캘리포니아주 92692, 미션 비에조, 캐사날 28472

(74) 대리인 최경준

(56) 선행기술조사문헌
KR1020010041473 A

심사관 : 고태욱

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 눈에 국소적으로 사용하기 위한 브리모니딘과 티몰롤의조합물

(57) 요약

국소 안과용인 브리모니딘 및 티몰롤을 포함하는 약제학적 조성물, 및 녹내장 및 사람 눈에서의 증가된 안압과 같은 관련 질환에 처방할 때 상기 조성물을 투여하는 것을 포함하는 처치 방법이 개시되어 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

약제학적으로 허용가능한 캐리어 내에 0.2 중량%의 브리모니딘 및 0.5 중량%의 티몰롤을 포함하는, 녹내장 또는 고안압증의 치료에 유용한 안과 약제학적 조성물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제 1 항에 있어서,

0.001% 내지 0.01%이하의 벤즈알코늄 클로라이드를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

포장재 및 상기 포장재 내에 수용되는 약제학적 제제를 포함하여 이루어지며, 상기 약제학적 제제는 안압을 감소시키는 데에 치료학적으로 효과적이고, 상기 포장재는 상기 약제학적 제제가 안압을 감소시키는 데 사용될 수 있음을 표시하는 라벨을 포함하며, 상기 약제학적 제제는 0.2 중량%의 브리모니딘 및 0.5 중량%의 티몰롤을 포함하는 것을 특징으로 하는 생산품.

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

제 13 항에 있어서,

상기 약제학적 제제가 0.001% 내지 0.01%이하의 벤즈알코늄 클로라이드를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 생산품.

청구항 17.

제 16 항에 있어서,

상기 약제학적 제제가 0.005%의 벤즈알코늄 클로라이드를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 생산품.

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제

명세서

배경기술

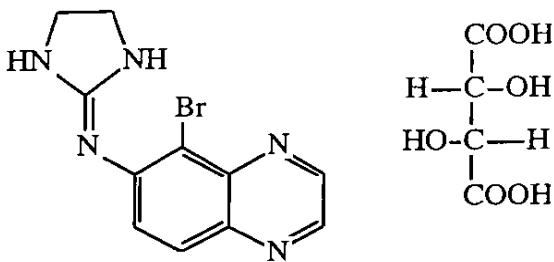
본 발명은 녹내장 또는 고안압증의 치료를 위해 처방시, 눈에 국소적으로 사용하기 위한 브리모니딘과 티몰롤의 조합물에 관한 것이다. 이러한 조합물 또는 제제는 안과 기술분야에서 개별적인 용도로 사용할 수 있으며, 녹내장 치료 과정 중 일련의 적용에 있어서, 조합하여 사용한다. 그러나, 녹내장과 같은 단일 질환이나 질병을 치료하기 위하여 환자가 개별적인 의약품들을 복용할 필요가 있는 경우, 안과 분야에서는 환자의 복약이행(patient compliance)이 중요하며, 명백히 제한적이다. 더욱이, 단독으로 사용하는 개별 약제와 비교할 때 안정성이 향상되고, 요구되는 보존제의 유효농도가 감소된, 브리모니딘 및 티몰롤을 함유하는 효과적이고 안전한 국소 안과용 약제학적 조성물이 오랫동안 요구되어왔다. 마지막으로, 국소적으로 적용되는 안과용 제제가 전신적인 부작용, 예를 들어, 졸음, 심장에 대한 효과 등을 야기한다는 것이 알려져 있기 때문에, 이러한 국소 제제의 전신적 농도를 증가시키지 않으면서, 많은 국소 안과용 제제들의 효능을 향상시킬 필요가 있다. 예기치 않게, 브리모니딘에 티몰롤을 조합함으로써, 이러한 사항들이 충족된다는 것을 알아내었다.

브리모니딘은 미국 특허 제3,890,319호에 개시되어 있다. 눈에 신경보호를 제공하기 위해 사용되는 브리모니딘이 미국 특허 제5,856,329호, 제6,194,415호 및 제6,248,741호에 개시되어 있다.

안과용 약물로서의 티몰롤이 미국 특허 제4,195,085호 및 제4,861,760호에 개시되어 있다.

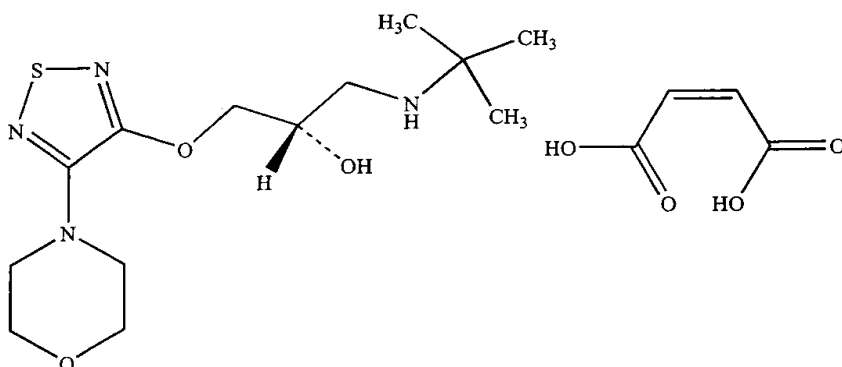
발명의 상세한 설명

브리모니딘은 하기의 화학식으로 나타내지는 알파 아드레날린성 작용제이다.



브리모니딘의 화학명은 5-브로모-6-(2-이미다졸리디닐리덴아미노)퀴놀살린 L-타르트레이트이다.

티몰롤은 하기의 화학식으로 나타내어지는 베타 아드레날린성 제제이다.



브리모니딘은 캘리포니아 엘바인에 소재한 알러간, 인코포레이티드로부터 Alphagan®이라는 명칭의 안과용 약제학적 상품으로서 입수가 가능하다. 티몰롤은 뉴저지 라호웨이에 소재하는 머크 코퍼레이티드를 포함하는 다양한 공급원으로부터 입수가 가능하다.

본 발명의 조성물은 국소적으로 투여한다. 투여량은 예를 들어, 1일 2회 한쪽 눈에 0.001 내지 1.0mg씩이다; 여기서 상기 질량값은 두가지 성분, 브리모니딘과 티몰롤의 합을 나타낸다. 본 발명의 조성물은 적합한 안과적 비히클 중의 용액으로서 투여될 수 있다.

국소 투여를 위한 조성물을 제조함에 있어서, 혼합물은 0.01 내지 0.5 중량%의 브리모니딘과 0.1 내지 1.0 중량%의 티몰롤의 수용액(pH 4.5 내지 8.0, 예를 들어, 약 6.9)으로 제조하는 것이 바람직하다. 정확한 투약계획은 임상치의 재량에 따르겠지만, 이 용액을 1일 2회 한쪽 눈에 한 방울씩 점안하여 국소 도포하는 것이 추천된다. 본 발명의 안과용 제제에 사용하기에 바람직할 수 있는 다른 구성성분들로는 보존제(preservatives), 공용매(co-solvents) 및 점조제(viscosity building agents)가 포함된다.

항균 보존제

안과용 제품은 전형적으로 여러번 투여할 수 있는 형태로 포장된다. 따라서, 사용중 세균 오염을 방지하기 위해 보존제가 요구된다. 적합한 보존제로는 벤즈알코늄 클로라이드, 티메로살, 클로로부탄올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알콜, 에데테이트 디소듐, 소르브산, 오나머 M(Onamer M), 또는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 다른 보존제가 포함된다. 안과용 제품에 대한 종래 기술에서, 전형적으로 이러한 보존제들은 0.004% 내지 0.02%의 레벨로 사용된다. 본 발명의 조성물에서 보존제로는, 벤즈알코늄 클로라이드가 바람직하며, 0.001 중량% 내지 0.01 중량%이하의 레벨, 예를 들어, 0.001 중량% 내지 0.008 중량%, 바람직하게는 약 0.005 중량%로 사용할 수 있다. 벤즈알코늄 클로라이드의 농도가 0.005%이면 본 발명의 조성물을 세균 감염으로부터 보존하기에 충분하다는 것을 알아내었다. 개별적인, 상업적으로 입수 가능한 안과용 제품 중의, 티몰롤을 보존하기 위해 필요한 벤즈알코늄 클로라이드의 농도인 0.01%와 비교할 때, 유리할 수 있는 농도이다. 더욱이, 브리모니딘 점안액, 즉, Alphagan® 점안액을 1일 3회 투여하고, 또 티몰롤 점안액, 즉, Timoptic® 점안액을 1일 2회 투여하는 FDA에서 승인된 투여방법과 비교할 때, 본 발명의 조성물은 1일 2회 투여만으로 충분한 안압감소를 얻을 수 있다는 것을 알아내었다. 그 결과로, 본 발명의 조성물에 의해서 환자가 벤즈알코늄 클로라이드에 노출되는 정도는, 각각 Alphagan® 및 Timoptic®을 투여하는 것과 비교할 때 그의 67% 및 50%이다. 본 발명의 조성물을 1일 2회 투여하는 것과 비교할 때, Alphagan® 및 Timoptic®을 연속해서 투여하는 FDA에서 승인된 보조요법에서는 환자가 거의 3배 농도의 벤즈알코늄 클로라이드에 노출된다.(고농도의 벤즈알코늄 클로라이드는 세포독성이 있는 것으로 알려져 있다는 것에 주목해야 한다. 그러므로, 벤즈알코늄 클로라이드에 의한 보존 효과를 충분히 제공하면서, 환자가 벤즈알코늄 클로라이드에 노출되는 것을 최소화하는 것이 확실히 바람직하다.)

공용매

본 발명의 조성물 중의 계면활성제나 다른 적합한 공용매가 조성물 성분들의 용해도를 증가시킬 수 있다. 이러한 공용매로는 폴리소르베이트 20, 60 및 80, 플루로닉 F68, F-84 및 P-103, 시클로텍스트린, 또는 다른 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 공용매들이 포함된다. 이러한 공용매는 전형적으로 0.01 중량% 내지 2 중량%의 레벨로 사용된다.

점조제

눈에서 활성성분의 흡수를 증가시키고, 제형의 조제시 편차를 줄이고, 제제의 현탁액 또는 에멀전의 성분들이 물리적으로 분리되는 것을 감소시키고, 및/또는 한편으로 안과용 제형을 향상시키기 위하여, 단순 수용액의 점도 이상으로 점도를 증가시키는 것이 바람직하다. 이러한 점조제로는 예를 들어, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스 또는 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 다른 점조제가 포함된다. 이러한 점조제는 전형적으로 0.01 중량% 내지 2 중량%의 레벨로 사용된다.

또한, 본 발명은 포장재 및 상기 포장재 내에 수용되는 약제학적 제제를 포함하여 이루어지는 생산품을 포함하며, 상기 약제학적 제제는 안압을 감소시키는 데에 치료학적으로 효과적이며, 상기 포장재는 상기 약제학적 제제가 안압감소에 사용될 수 있음을 표시하는 라벨을 포함하고, 상기 약제학적 제제는 유효량의 브리모니딘 및 유효량의 티몰롤을 포함한다.

하기 실시예는 녹내장 처치에 처방시 국소적으로 사용하기 위한 대표적인 본 발명의 약제학적 조성물이다.

실시예

실시예 I

약제학적 활성성분들을 다음과 같이 조합하였다:

브리모니딘 타르트레이트 0.20%(w/v) 및 티몰롤 말레이트 0.68%(w/v) (0.50%(w/v) 티몰롤과 동등량)

하기 표 1에 나타난 브리모니딘-티몰롤 조합물 제제는 살균, 보존처리된 수용액이다. 제제의 비히클은 pH 6.9의 등장 포스페이트 완충 시스템을 포함하는 티몰롤 점안액에 기초한다. 제제의 보존제는 0.005%(w/v)(50ppm) 농도의 벤즈알코늄 클로라이드(BAK)이다. 본 제제는 USP(미국약전) 및 EP(유럽약전)-A 및 -B의 24개월 이상 보존제 효능 테스트팅(PET) 기준에 요구되는 규정을 만족한다.

[표 1]

구성성분	작용	농도, %(w/v)
브리모니딘 타르트레이트	활성	0.2
티몰롤 말레이트, EP	활성	0.68 ¹
벤즈알코늄 클로라이드, NF, EP	보존	0.005
소듐 포스페이트, 모노베이식 모노하이드레이트, USP	완충	0.43
소듐 포스페이트, 디베이식 헵타하이드레이트, USP	완충	2.15
소듐 히드록시드, NF	pH 조절	pH를 6.9로 조절
염산, NF	pH 조절	pH를 6.9로 조절
정제수, USP, EP	용매	적량 가한다
¹ 0.5%(w/v) 티몰롤, 프리베이스와 동등량		

하기에 보고된 임상 연구에 실시예 I의 약제학적 조성물을 사용한다.

실시예 II

목적:

1일 2회 투여되는 브리모니딘 타르트레이트 0.2%/티몰롤 0.5% 점안액 조합물(이하, "조합물"이라 칭함)의 안전성 및 효능을, 1일 2회 투여하는 티몰롤 점안액 0.5%(이하, "티몰롤"이라 칭함) 및 1일 3회 투여하는 ALPHAGAN®(브리모니딘 타르트레이트 점안액) 0.2%(이하, "브리모니딘"이라 칭함)과 비교하기 위하여, 3개월 (+ 마스크된 연장기간 9개월)동안 녹내장 또는 고안압증 환자에게 투여하였다.

방법론:

구성 : 다기관(multicenter), 이중-마스크된, 무작위화된, 병렬-그룹, 활성 대조구(active control)

무작위화 : 각각의 사이트에 동일하게 할당하는 것에 기초하여 환자들을 3개의 마스크된 처리 그룹들(조합물, 브리모니딘 또는 티몰롤) 중 하나로 무작위 배정하였다.

방문 스케줄 : 예비연구, 기준선(0 일), 2 주, 6 주, 3 월, 6 월, 9 월 및 12 월

환자수 (계획된 수 및 분석된 수) :

560명을 등록할 계획이었다; 586명이 등록하였고(조합물=193, 브리모니딘 =196, 티몰롤=197); 502명이 완료하였다. 평균(범위) 연령: 62.4세 (23세부터 87세); 46.1%(270/586)가 남성이고, 53.9%(316/586)가 여성이었다.

진단 및 주요 선정기준 :

진단 : 고안압증, 만성 개방각 녹내장, 홍채절개술에 의한 만성 우각폐색성 녹내장, 가성수정체박리성 녹내장 또는 색소성 녹내장으로, 양쪽의 치료가 필요한 것.

중요 선정 기준 : ≥ 18 세이고, 각각의 눈에서 0일(세척후) 안압(IOP)이 $\geq 22\text{mmHg}$ 및 $\leq 34\text{mmHg}$ 이고, IOP의 편차가 $\leq 5\text{mmHg}$ 이고, 각각의 눈에서 최적 교정된 초기치료 당뇨병성 망막증 연구(ETDRS) 시력이 스넬렌 스코어로 20/100에 상응하거나 그 이상일 것.

중요 제외 기준 : 대조되지 않은 전신적 질환, 나이에 비해 비정상적으로 낮거나 높은 혈압 또는 맥박 또는 베타-아드레날린성 수용체 길항제 요법에 대한 금기, IOP에 대해 실질적인 효과를 나타낼 수 있는 제제를 사용하는 선제하는 만성적인 요법의 예상가능한 변경, 브리모니딘 요법에 대한 금기, 본 연구의 어떤 투약 성분에 대한 알레르기 또는 민감성, 본 연구 진행중 예상가능한 콘택트 렌즈의 작용, 지난 3개월 이내의 레이저 수술, 안내 여과수술 또는 어떤 다른 종류의 눈 수술, 또는 본 연구 중 다른 안약의 만성적인 사용(인공누액 제품의 간헐적 사용은 허용)

시험약, 투여량 및 투여방법, 배치번호(batch number) :

브리모니딘 타르트레이트 0.2% / 티몰롤 0.5% 조합물 점안액 한 방울($\sim 35\mu\text{l}$)을 양쪽 눈 각각에 1일 2회 오전 및 밤에 점안하고; 조합물 점안액의 비히클, 1 방울($\sim 35\mu\text{l}$)을 양쪽 눈 각각에 1일 1회 오후에 점안(마스킹 목적으로)하였다.

처치 기간 : 3개월 (+ 마스킹된 연장기간 9개월)

대조요법, 투여량 및 투여방법, 배치번호(batch number) :

활성 대조구 ALPHAGAN®(브리모니딘 타르트레이트 점안액) 0.2%, 1 방울($\sim 35\mu\text{l}$)을 양쪽 눈 각각에 1일 3회 오전, 오후 및 밤에 점안하였다. 활성 대조구 티몰롤 점안액 0.5%, 1 방울($\sim 35\mu\text{l}$)을 양쪽 눈 각각에 오전 및 밤에 점안하고, 조합물 점안액의 비히클, 1 방울($\sim 35\mu\text{l}$)을 양쪽 눈 각각에 1일 1회 오후에 점안(마스킹 목적으로)하였다.

평가기준 :

효능:

IOP(0, 2, 7 및 9 시), 환자 만족도 앙케이트, 연구 약물에 대한 환자 쾌적도 앙케이트, 시험자에 의한 약리경제성 평가(pharmacoeconomic evaluation)

안전성:

이상반응(adverse events:AE), 생체현미경, 시력(VA), 시야, 검안, 킵/디스크 비율, 심박수, 혈압, 혈액학, 혈청 화학, 소변 검사 및 임신 테스트.

기타:

혈장 브리모니딘 및 티몰롤 농도(선택된 사이트에 대해)의 양적 평가, 리소스 이용도(1년의 연구가 완료될 때 보고됨)

통계 방법:

모든 데이터를 기술통계학, 빈도표, 및/또는 데이터 리스팅을 사용하여 요약하였다. 안전성 분석은 연구 약물을 적어도 1회 투여한 모든 환자를 포함하였다. 앞으로 진행된 최종 관찰(last observation carried forward; LOCF)을 사용한 목적 처치(intent-to-treat; ITT) 모집단 및 관찰된 케이스들(observed cases)을 사용한 퍼 프로토콜 모집단(per protocol population)을 사용하여 1차 효능 변수 IOP에 대한 분석을 실시하였다.

순서 범주형 변수를 윌콕슨 순위합 검정으로 분석하였다. 명목 범주형 변수는 피셔의 정확검정 또는 피어슨의 카이제곱검정을 사용하여 분석하였다. 범주형 변수들에 대한 그룹 내의 기준선으로부터의 변화는 윌콕슨 부호순위 검정을 사용하여 분석하였다. 연속 변수(예를 들어, IOP)는 분산 분석(analysis of variance; ANOVA)을 사용하여 분석하였다. 연속 변수들에 대한 그룹 내의 기준선으로부터의 변화는 쌍체 t-검정을 사용하여 분석하였다. 치료 및 시험자에 대한 인자들을 가진

2-웨이 ANOVA 모델을 IOP 분석에 사용하였다. ANOVA 모델로 부터의 대비(contrast)를 사용하여, 동일한 오류향을 가지고, 쌍방향 방식(pairwise fashion)으로 조합물 및 2가지 단독 요법 각각을 비교하였다. IOP의 시/방문 측정(hour/visit measurement) 각각에서 개별적인 ANOVA 모델을 사용하였다. 각각의 2가지 귀무가설(조합물 대 티몰롤 및 조합물 대 브리모니딘)을 0.05 유의수준에서 테스트하였다. 각각의 시점(timepoint)에서 평균 처치 차이(mean treatment difference)의 추정치가 양측 신뢰구간(CI) 95%로 제공되었다.

요약 - 결과:

효능:

기준선에서, 주간 IOP(diurnal IOP)의 평균치는 조합물 그룹에서 22.2 mmHg 내지 24.9 mmHg, 브리모니딘 그룹에서 22.5 mmHg 내지 25.0 mmHg, 티몰롤 그룹에서 22.3 mmHg 내지 24.8 mmHg이었다. 처리 그룹들 간에 통계적으로 유의적인 차이는 없었다.

2 주, 6 주 및 3 월에서 주간 IOP 기준선으로부터의 평균 변화 범위는:

조합물 그룹에서 -5.2 내지 -7.9 mmHg

브리모니딘 그룹에서 -3.5 내지 -5.7 mmHg

티몰롤 그룹에서 -4.5 내지 -6.4 mmHg이었다.

주간 IOP 기준선으로부터의 평균 감소는 각각의 처리 그룹 내에서 각각의 추적 시점(follow-up time point)에서 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$).

모든 추적 방문에서 0, 2 및 7시의 주간 IOP 기준선으로부터의 평균 감소는 브리모니딘에서보다 조합물에서 통계적으로 유의하게 더 컸다($p < 0.001$). 또한, IOP 기준선으로부터의 평균 차이에 있어서, 브리모니딘에 비해 조합물에 유리하게 모든 추적 방문에서 0, 2 및 7시에 1.5 mmHg 이상의 임상적으로 유의한 차이가 나타났다. 9 시에서는, 주간 IOP 기준선으로부터의 차이가, 통계적으로 유의하지는 않았지만($p \geq 0.104$), 모든 추적 방문에서 조합물 그룹이 브리모니딘 그룹보다 더 컸다.

모든 추적 방문에서 0, 2, 7 및 9시의 주간 IOP 기준선으로부터의 평균 감소는 티몰롤에서보다 조합물에서 통계적으로 유의하게 더 컸다($p \leq 0.041$). 또한, IOP 기준선으로부터의 평균 차이에 있어서, 티몰롤에 비해 조합물에 유리하게 2 주(0, 2 및 7시), 6 주(2 및 7 시) 및 3월(0 및 2 시)에서 1.5 mmHg 이상의 임상적으로 유의한 차이가 나타났다.

2 주, 6 주 및 3월에서 주간 IOP 평균치 범위는:

조합물 그룹에서 15.9 내지 18.1 mmHg

브리모니딘 그룹에서 17.4 내지 21.5 mmHg

티몰롤 그룹에서 17.5 내지 18.9 mmHg이었다.

모든 추적 방문에서 0, 2 및 7시($p < 0.001$)의 그리고, 6 주 및 3월에서 9시($p \leq 0.011$)의 주간 IOP의 평균치는 브리모니딘에서보다 조합물에서 통계적으로 유의하게 더 낮았다. 2 주에서 9시의 IOP 평균치는, 차이가 통계적으로 유의하지는 않았지만($p = 0.205$), 브리모니딘 그룹에서보다 조합물 그룹에서 더 낮았다. 또한, 평균 IOP에 있어서, 브리모니딘에 비해 조합물에 유리하게 모든 추적 방문에서 0, 2 및 7시에 그리고, 3 월에서 9시에 1.5 mmHg 이상의 임상적으로 유의한 차이가 나타났다.

2주 및 3월에서 0시; 그리고, 모든 추적 방문에서 2, 7 및 9시의 주간 IOP 평균치는 티몰롤에서보다 조합물에서 통계적으로 유의하게 더 낮았다($p \leq 0.050$). 6주, 0시의 IOP 평균치는, 차이가 통계적으로 유의하지는 않았지만($p = 0.102$), 티몰롤 그룹에서보다 조합물 그룹에서 더 낮았다. 또한, 평균 IOP에 있어서, 티몰롤에 비해 조합물에 유리하게 2 주(0, 2 및 7시), 6 주(2, 7 및 9시) 및 3월(2 및 9 시)에서 1.5 mmHg 이상의 임상적으로 유의한 차이가 나타났다.

3월 또는 최종 방문(exit visit)에서, 시험자 약리경제성 평가(Investigator Pharmacoeconomic Evaluation)에 대해, 브리모니딘 투여 환자(73.4%, 141/192, $p < 0.001$)에서보다 조합물 투여 환자(91.1%, 173/190)에서 통계적으로 유의하게 더 많은 "긍정" 응답이 기록되었다. 티몰롤 투여 환자에서 "긍정" 응답은 92.7%(179/193)로 기록되었다. 처치 쾌적도(treat comfort)의 기준선으로부터의 차이에 있어서는, 조합물과 각각의 단독 요법 그룹들 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

처치 만족도에 있어서는, 브리모니딘 그룹(13.2%, 20/151)의 환자보다 통계적으로 유의하게 더 높은($p = 0.005$) 퍼센트의 조합물 그룹 환자(23.4%, 36/154)가 기준선보다 더 좋은 처치 만족도를 보였다. 티몰롤 그룹에서는 총 19.9%(30/151)의 환자가 기준선보다 더 좋은 처치 만족도를 가지는 것으로 보고되었다.

안전성:

3 월의 연구 동안, 조합물 그룹의 53.4%(103/193)의 환자, 브리모니딘 그룹의 61.7%(121/196)의 환자 및 티몰롤 그룹의 50.8%(100/197)의 환자가 원인과 관계없이 하나 이상의 이상반응(adverse events)을 겪었다. 입마름, 눈의 소양증, 이물감 및 결막여포증(conjunctival folliculosis)의 발병률은 브리모니딘에서보다 조합물에서 통계적으로 유의하게 더 낮았고($p \leq 0.034$), 반면에, 작열감 및 찌르는 듯한 통증은 브리모니딘에서보다 조합물에서 통계적으로 유의하게 더 높았다($p \leq 0.028$). 눈곱 발생량이 티몰롤(0%, 0/197)에서보다 조합물(2.6%, 5/193)에서 통계적으로 유의하게 더 높은 것($p = 0.029$)을 제외하고는, 조합물과 티몰롤 사이에서는 이상 반응에 대해 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은(모든 처치 그룹에서 $> 3\%$) 다음과 같았다(조합물 그룹에 대해서 내림차순으로 표시).

	조합물 N=193	브리모니딘 N=196	티몰롤 N=197
눈의 작열감	23(11.9%)	11(5.6%)	25(12.7%)
결막 충혈	16(8.3%)	23(11.7%)	11(5.6%)
눈의 찌르는 듯한 통증	13(6.7%)	4(2.0%)	11(5.6%)
감염(몸전체)	11(5.7%)	6(3.1%)	8(4.1%)
시각 장애	6(3.1%)	11(5.6%)	3(1.5%)
유루증	5(2.6%)	8(4.1%)	3(1.5%)
입마름	4(2.1%)	19(9.7%)	1(0.5%)
눈의 소양증	3(1.6%)	13(6.6%)	3(1.5%)
알레르기성 결막염	3(1.6%)	7(3.6%)	0(0.0%)
무력증	3(1.6%)	6(3.1%)	1(0.5%)
이물감	2(1.0%)	10(5.1%)	5(2.5%)
결막여포증	2(1.0%)	9(4.6%)	1(0.5%)
졸음	2(1.0%)	7(3.6%)	0(0.0%)

이상반응때문에 사용을 중단한 환자는 브리모니딘 그룹에서 14.3%(28/196)의 환자가 중단한데 비하여, 조합물 그룹에서는 3.6%(7/193), 비슷하게 티몰롤 그룹에서는 3.0%(6/197)로 통계적으로 유의하게 더 적었다($p < 0.001$). 1.0%(2/193)의 조합물 그룹 환자, 2.0%(4/196)의 브리모니딘 그룹 환자, 및 2.0%(4/197)의 티몰롤 그룹 환자에서 심각한 이상반응이 보고되었다. 티몰롤을 투여한 2명의 환자에서 연구 약물과 관련될 수 있는 것으로 여겨지는 4가지 심각한 이상반응(한 환자에서는 기종(emphysema); 다른 환자에서는 구역질, 발한 및 빈맥)이 나타났다. 브리모니딘 그룹에서 1명이 사망하였으나, 아마도 심장 수술 합병증 때문인 것으로 여겨지며, 연구 약물과는 무관하였다.

혈액학, 화학 또는 소변검사 파라미터에 대한 3월까지의 기준선으로부터의 평균 변화에 있어서, 조합물과 다른 개별 성분들 중 어느 것과의 사이에는 임상적으로 관련된 차이가 없었다. 통계적으로 유의한($p \leq 0.048$) 그룹내의 기준선으로부터의 변화가 발견되었으나, 변화가 작았으며 임상적으로 관련이 없었다.

조합물 그룹 및 비슷하게 티몰롤 그룹에서, 작지만 통계적으로 유의한 ($p \leq 0.001$), -2.1 내지 -3.7 bpm 범위의 심박수 평균 감소가 나타났다. 조합물 그룹 및 비슷하게 브리모니딘 그룹에서, 작지만 통계적으로 유의한 ($p \leq 0.003$), 2시(투여후)에서의 혈압 평균 감소가 나타났다. 평균 심박수 및 혈압에 대한 이러한 작은 변화들은 몇몇 환자들에서만 임상적 증상들과 관련되었다.

생체현미경으로 관찰한 결막 홍반 및 결막여포증의 위중도에 있어서 기준선으로부터의 증가가 브리모니딘에서보다 조합물에서 통계적으로 유의하게 더 적었다($p \leq 0.011$). 각각의 처치 그룹에서 환자의 대부분이 시력에 있어 기준선으로부터 2-라인 이하의 변화를 나타내었다. 시야 또는 컵/디스크 비율의 변화에 있어서 그룹간 유의적인 차이는 없었다.

약물동력학:

조합물 그룹에서 55명, 브리모니딘 그룹에서 49명, 및 티몰롤 그룹에서 54명의 환자에 대하여 혈액 샘플을 입수하였다. 모든 샘플을 브리모니딘(정량 하한 [LLOQ] 5pg/mL) 및 티몰롤(LLOQ 5pg/mL) 모두에 대해 검정하였다. 조합물 및 단독요법 처치 그룹들 모두에서 0일, 0시의 혈장 브리모니딘 및 티몰롤 농도는 1 개의 샘플을 제외하고는 모두 정량이 불가능하였다. 조합물 그룹에서는, 2주 및 3월에서 투여후 1시의 평균 \pm 표준편차(SD) 혈장 브리모니딘 농도가 각각 49.7 ± 36.1 및 52.8 ± 46.7 pg/mL이었다. 브리모니딘 그룹에서는, 2주 및 3월에서 평균 \pm SD 혈장 브리모니딘 농도가 각각 81.0 ± 63.8 및 78.6 ± 48.9 pg/mL이었다. 조합물 그룹에서는, 2주 및 3월에서 평균 \pm SD 혈장 티몰롤 농도가 각각 0.499 ± 0.327 및 0.586 ± 0.580 ng/mL이었다. 티몰롤 그룹에서는, 2주 및 3월에서 평균 \pm SD 혈장 티몰롤 농도가 각각 0.950 ± 0.709 및 0.873 ± 0.516 ng/mL이었다.

투여후 1시의 혈장 브리모니딘 및 티몰롤 농도는 일정하게 유지되었고, 3개월의 연구기간동안 증가하지 않았다. 2주($p=0.004$), 3월($p=0.013$), 및 12월에서의 브리모니딘 농도는 단독요법 그룹에서보다 조합물 그룹에서 각각 39%, 34% 및 39% 더 낮았다. 2주($p<0.001$) 및 3월($p=0.011$)에서의 티몰롤 농도가 단독요법 그룹에서보다 조합물 그룹에서 각각 47% 및 33% 더 낮았다. 티몰롤 농도는 또한 티몰롤 단독요법 처치 그룹에서보다 조합물 처치 그룹에서 유의적으로 더 낮았다(0.0006). 2주, 3월 및 12월에서의 티몰롤 농도는 단독요법 그룹에서보다 조합물 그룹에서 각각 49%, 32% 및 21% 더 낮았다.

브리모니딘 그룹에서 남성의 혈장 브리모니딘 농도는 통계적으로 유의하게 여성에서보다 더 낮았고(2주에서 37% 더 낮았고 [$p=0.034$], 3월에서 37% 더 낮았다 [$p=0.017$]); 조합물 그룹에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 조합물 그룹(2주에서는 통계적으로 유의하지 않았고; 3월에서는 52% 더 낮았다 [$p=0.012$]) 및 티몰롤 그룹(2주에서는 45% 더 낮았고 [$p=0.006$], 3월에서는 39% 더 낮았다 [$p=0.003$]) 모두에서 남성의 혈장 티몰롤 농도가 여성에서보다 통계적으로 유의하게 더 낮았다.

조합물 및 브리모니딘 처치 그룹 모두로부터의 조합데이터에 있어서, 연장자 그룹의 혈장 브리모니딘 농도는 연소자 그룹에서와 유의적인 차이가 없었다(p -값 = 0.1323). 그러나, 조합물 및 티몰롤 처치 그룹 모두로부터의 조합데이터에 있어서는, 연소자 그룹의 혈장 티몰롤 농도가 연장자 그룹에서보다 유의적으로 더 낮았다(p -값 = 0.0005).

결론:

녹내장 또는 고안압증 환자의 증가된 IOP를 낮추는 데 있어서, 3개월간 1일 2회 투여된 조합 처치(브리모니딘 타르트레이트 0.2%/티몰롤 0.5%)는 티몰롤(티몰롤 0.5%) 1일 2회 및 브리모니딘(브리모니딘 타르트레이트 0.2%) 1일 3회보다 우수하였다. 1일 2회 투여되는 조합물은 이상반응 발병률 및 이상반응으로 인한 중단에 있어서 티몰롤 1일 2회에 필적하며, 브리모니딘 1일 3회보다 좋은, 유리한 안전성 프로파일을 입증하였다.

본 발명을 특정한 바람직한 실시형태를 참조하여 설명하였다. 그러나, 본 발명은 이에 제한되지 않으며, 본 기술분야의 당업자에게는 이에 대한 변경이 있을 수 있음이 명백할 것이다.