(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월16일
(11) 등록번호 10-2695627
(24) 등록일자 2024년08월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 47/40 (2006.01) *A61P 27/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7023573
(22) 출원일자(국제) 2019년01월09일
심사청구일자 2021년08월03일
(85) 번역문제출일자 2020년08월14일
(65) 공개번호 10-2020-0111727
(43) 공개일자 2020년09월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/050433
(87) 국제공개번호 WO 2019/141563
국제공개일자 2019년07월25일
(30) 우선권주장
18382021.6 2018년01월18일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
CN103784462 A*
US05419898 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
파에스 파마, 에스.에이.
스페인, 이-48940 레이오아-비스카야, 10, 아우토노미아
(72) 발명자
에르난데스 에레로, 곤잘로
스페인 비스카야 레이오아 이-48940 아우토노미아 10 파에스 파마 에스에이
곤잘로 고로스티자 애나
스페인 비스카야 레이오아 이-48940 아우토노미아 10 파에스 파마 에스에이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 이형준

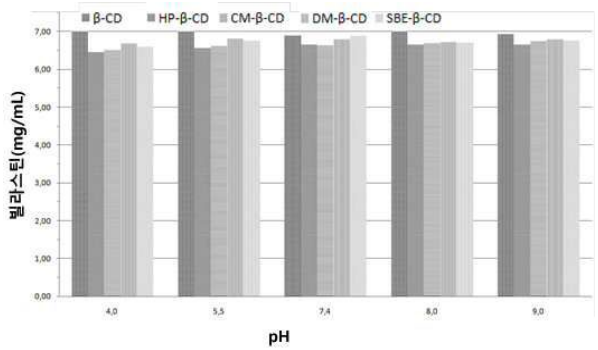
(54) 발명의 명칭 **빌라스틴, 베타-시클로덱스트린 및 적어도 하나의 겔화제를 포함하는 안과용 조성물**

(57) 요 약

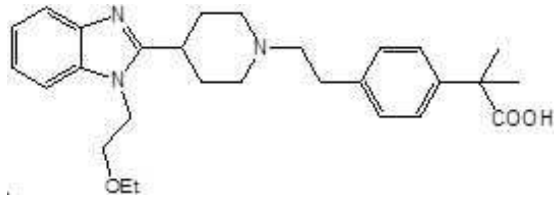
본 발명은

(뒷면에 계속)

대 표 도



a) 약학 조성물에 완전히 용해되는 하기 화학식의 적어도 0.4% w/v의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



b) 적어도 하나의 β-시클로덱스트린; 및

c) 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 겔화제를 포함하고, pH는 4 내지 9에 포함되는 수용성 안과용 약학 조성물, 및 알레르기 장애 또는 질환과 같이 H_1 히스타민 수용체에 의해 매개되는 상태의 치료 및/또는 예방에서의 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 알레르기성 결막염의 치료 및/또는 예방에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61P 27/14 (2018.01)

(72) 발명자

모란 폴라두라, 파블로

스페인 비스카야 레이오아 이-48940 아우토노미아 10 파에스 파마 에스에이

재즈페 아르체, 아르투로

스페인 비스카야 레이오아 이-48940 아우토노미아 10 파에스 파마 에스에이

페르난데스 에르난도, 니에베스

스페인 비스카야 레이오아 이-48940 아우토노미아 10 파에스 파마 에스에이

곤잘레스 가르시아, 타니아

스페인 비스카야 레이오아 이-48940 아우토노미아 10 파에스 파마 에스에이

타토 세르데이라, 팔로마

스페인 비스카야 레이오아 이-48940 아우토노미아 10 파에스 파마 에스에이

오테로 에스피나르, 프란시스코 하비에르

스페인 라 코루냐 산티아고 드 콤포스텔라 에스/엔 이-15782 캠퍼스 비다 유니버시아드 드 산티아고 드 콤포스텔라 디파트먼트 오브 파마시 앤드 파마 슈티컬 테크놀로지 패컬티 오브 파마시

페르난데스 페레이로, 안소

스페인 라 코루냐 산티아고 드 콤포스텔라 에스/엔 이-15782 캠퍼스 비다 유니버시아드 드 산티아고 드 콤포스텔라 디파트먼트 오브 파마시 앤드 패컬티 오브 파마시

디아즈 톰, 빅토리아

스페인 라 코루냐 산티아고 드 콤포스텔라 에스/엔 이-15782 캠퍼스 비다 유니버시아드 드 산티아고 드 콤포스텔라 디파트먼트 오브 파마시 앤드 파마 슈티컬 테크놀로지 패컬티 오브 파마시

명 세 서

청구범위

청구항 1

a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 0.4% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

b) 비-변형된 β-시클로덱스트린, C_1-C_6 알킬-β-시클로덱스트린, C_1-C_6 히드록시알킬 β-시클로덱스트린, C_1-C_6 카르복시알킬-β-시클로덱스트린, 카보닐-β-시클로덱스트린, C_2-C_6 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 β-시클로덱스트린; 및

c) 히알루론산, 겔란검 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 겔화제 또는 이의 허용가능한 염을 포함하고,

조성물의 pH 값은 4 내지 9에 포함되며, 범위의 하한 및 상한치 둘 다 포함되며,

벤즈알코니움 클로라이드를 포함하지 않는 수용성 안과용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

적어도 하나의 β-시클로덱스트린은 비-변형된 β-시클로덱스트린, C_1-C_6 알킬 β-시클로덱스트린, 히드록시에틸-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 2-히드록시부틸-β-시클로덱스트린, C_1-C_6 카르복시알킬-β-시클로덱스트린, 카보닐-β-시클로덱스트린, C_2-C_6 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 안과용 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

적어도 0.6% w/v의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하되, 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 안과용 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

b) 비-변형된 β-시클로덱스트린, C_1-C_6 알킬-β-시클로덱스트린, 히드록시에틸-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 2-히드록시부틸-β-시클로덱스트린, C_1-C_6 카르복시알킬-β-시클로덱스트린, 카보닐-β-시클로덱스트린, C_2-C_6 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되되, 농도는 5% w/v 이상 15% w/v 이하인 적어도 하나의 β-시클로덱스트린; 및

c) 0.05% w/v 이상 1% w/v 이하의 농도의 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

β-시클로덱스트린은 히드록시에틸-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 및 2-히드록시부틸-

β-시클로덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택되는 히드록시알킬 β-시클로덱스트린인 안과용 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 600000 Da 이하의 분자량을 갖는 안과용 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

pH는 5 내지 8이고, 범위의 하한 및 상한치 둘 다 포함되는 안과용 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

조성물은 250 mOsm/kg 내지 600 mOsm/kg에 포함되는 삼투압을 갖는 안과용 약학 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

글리세린, 솔비톨, 만니톨, 에리트리올, 아라비톨, 자일리톨, 리비톨, 갈락티톨, 멀티톨, 마크로골(macrogol), 락티톨 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 등장화제(tonicity agent)를 더 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

b) 5% w/v 이상 15% w/v 이하의 농도의 적어도 하나의 C_1-C_6 히드록시알킬 β-시클로덱스트린;

c) 0.05% w/v 이상 1% w/v 이하의 농도의 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

d) 셀룰로스의 에테르 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 0.001% w/v 내지 15% w/v의 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 고분자로서,

상기 셀룰로스의 에테르 유도체는 메틸셀룰로스(MC), 에틸셀룰로스, 에틸메틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스(HMC), 히드록시에틸 셀룰로스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로스(HPC), 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 에틸히드록시에틸 셀룰로스, 및 카르복시메틸 셀룰로스(CMC)로 이루어지는 군에서 선택되는 약학적으로 허용가능한 수용성 고분자; 및

e) 글리세린, 솔비톨, 만니톨, 에리트리올, 아라비톨, 자일리톨, 리비톨, 갈락티톨, 멀티톨, 마크로골, 락티톨 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 0.05% w/v 내지 5% w/v의 적어도 하나의 등장화제를 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서,

a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

b) 5% w/v 이상 15% w/v 이하의 농도의 적어도 하나의 C_1-C_6 히드록시알킬 β-시클로덱스트린;

c) 0.05% w/v 이상 1% w/v 이하의 농도의 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

d) 0.001% w/v 내지 15% w/v이고, 메틸셀룰로스(MC), 에틸셀룰로스, 에틸메틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스(HMC), 히드록시에틸 셀룰로스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로스(HPC), 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC), 에틸

히드록시에틸 셀룰로스, 및 카르복시메틸 셀룰로스(CMC)로 이루어지는 군에서 선택되는 셀룰로스의 에테르 유도체; 및

e) 0.05% w/v 내지 5% w/v의 글리세린을 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서,

a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

b) 5% w/v 이상 15% w/v 이하의 농도의 적어도 하나의 C_1-C_6 히드록시알킬 β-시클로덱스트린;

c) 0.05% w/v 이상 1% w/v 이하의 농도의 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

d) 0.005% w/v 내지 0.1% w/v의 메틸셀룰로스; 및

e) 0.5% w/v 내지 2% w/v의 글리세린을 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서,

1일 1회 안과용 약학 조성물인 것을 특징으로 하는 안과용 약학 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서,

H_1 히스타민 수용체의 길항 작용에 의해 완화될 수 있는 장애 또는 질환의 치료 또는 예방을 위한 것이고, 상기 H_1 히스타민 수용체의 길항 작용에 의해 완화될 수 있는 장애 또는 질환은 안구 알레르기 장애, 알레르기 질환 또는 알레르기 증상인 수용성 안과용 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서,

H_1 히스타민 수용체의 길항 작용에 의해 완화될 수 있는 장애 또는 질환은 비염, 비결막염, 알레르기성 결막염, 봄철 각결막염, 아토피성 각결막염, 거대 유두 결막염, 가려움증, 발적, 결막수종, 건성 각막염, 건성 각결막염 또는 눈물 불안정 증후군인 수용성 안과용 약학 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 1일 1회 투여에 적합한 고농도의 빌라스틴을 함유하는 수용성 약학 조성물, 및 항히스타민제 및 항알레르기성 안과용 약학 조성물로서의 그들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 히스타민은 알레르기성 비염, 결막염, 비결막염, 피부염, 두드러기 및 천식과 같은 알레르기성 질환에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 오랫동안 알려져 왔다. H_1-수용체 히스타민 수준에 작용하는 항히스타민제 화합물은 그

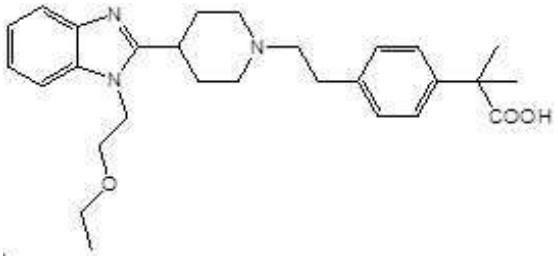
러한 상태를 치료하는데 유용하다.

[0003] 알레르기 증상이 주로 안구인 경우, 국소 치료가 전신 치료보다 선호되는 것으로 보인다. 국소용 제제는 전신용 제제보다 빠른 작용 시작(분 이내)으로 인해 우수하므로 알레르기 반응을 쉽게 지연시킬 수 있다. 일대일 비교에서, 결막성 항원 도전 모델을 이용한 몇몇 연구에서 알레르기성 결막염의 치료 시 전신용 항히스타민제보다 국소용 제제의 우월성이 입증되었다. 경구용 항히스타민제는 안구 이외에 다른 알레르기 증상을 완화시킬 수 있지만 국소용 안구 제제와 비교할 때 작용 시작이 지연된다. 국소용 항히스타민 제제는 또한 결막에 침투하는데 필요한 낮은 용량과 국소 사용으로 인한 무시할 정도의 혈청 수준때문에 전신용 항히스타민제보다 부작용이 적다.

[0004] 알레르기성 결막염을 치료하기 위한 현재 이용 가능한 국소 제품의 효능에도 불구하고, 불완전한 증상 완화를 경험하는 환자들은 1일 1회 투약의 편의성으로 하루 종일 증상 완화를 제공하는 제품을 사용함으로써 이득을 볼 것이다. 1일 1회 투약은 비용-효율적이고 환자의 순응도를 높이며 더 중요한 것은 그들의 삶의 질을 향상시키기 때문에 보다 빈번한 투약을 피하는 것이 환자에게 더 편리하다.

[0005] 문헌 EP 0818454 A1 및 EP 0580541 A1는 선택적 H_1 항히스타민 활성을 가지며 부정맥 유발 효과가 없는 벤즈이미다졸 화합물을 개시한다. 특허 출원 EP 3040334 A1은 또한 중추신경계 및 심혈관계에서 활성이 없는 강력한 선택적 H_1 항히스타민 활성을 갖는 벤즈이미다졸을 개시한다.

[0006] 상기 특성들을 갖는 특정 화합물은 2-[4-(2-{4-[1-(2-에톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1-피페리디닐}에틸)페닐]-2-메틸프로판산(2-[4-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-piperidinyl}ethyl)phenyl]-2-methylpropanoic acid)이며, 또한 하기 화학식을 갖는 빌라스틴으로 알려져 있고 스페인의 Faes Farma 사에 의해 개발되었다:



[0007]

[0008] 빌라스틴은 진정제 부작용이 없고, 심장독성 효과가 없으며, 간 대사가 없는 H_1 길항제 벤즈이미다졸 화합물이다. 게다가, 빌라스틴은 알레르기성 비결막염 및 두드러기의 증상 치료에 효과적인 것으로 입증되었다.

[0009] 빌라스틴은 1999년 1월에 처음 개시되었으며, 그 이후로 항히스타민 제제를 포함하는 많는 안과용 용액이 개시되어 상업적으로 이용할 수 있다. 예를 들어, EP 2709610 B1은 고농도의 올로파타딘을 함유하는 국소 안과용 용액을 개시하며, 식품의약국(FDA)은 최근에 0.77% 올로파타딘 염산염 안과용 용액의 새로운 제형을 승인하였다. 그러나, 최신 기술에서 1일 1회 투여에 적합한 고농도의 빌라스틴을 함유한 안과용 약학 조성물을 제공하는 이용할 수 있는 개시물은 하나도 없다.

[0010] 특허 출원 WO 9413299 A1는 다르게는 에메다스틴으로 알려진 1-(2-에톡시에틸)-2-(4-메틸-1-호모피페라지닐)-벤즈이미다졸[1-(2-ethoxyethyl)-2-(4-methyl-1-homopiperazinyl)-benzimidazole]의 안과용 용액을 개시한다. 빌라스틴과 구조적으로 유사함에도 불구하고(에메다스틴은 이미다졸 고리의 질소 원자에 결합된 에톡시에틸 사슬을 포함하는 벤즈이미다졸 유도체임), 에메다스틴의 수용성이 빌라스틴보다 훨씬 더 높아 에메다스틴(약 8 mg/mL 농도로) 및 당업자에게 공지된 통상의 부형제, 예컨대 EDTA, NaCl, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC) 및 pH 조절제 NaOH/HCl 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 포함하는 안과용 용액의 제공을 허용한다.

[0011] 빌라스틴을 투여함으로써 눈의 알레르기 증상의 치료를 다루는 종래 기술 중 유일한 개시물 모두 경구로 투여된 빌라스틴을 언급하면서 이 분자의 안과용 용액을 제공함에 있어서 어려움을 강조하고 있다. 예를 들어, Horak F, et al., Inflammation Research, 2010, (59) 391-398 또는 J Bartra et al., J. Investig. Allergol. Clin. Immunol., 2011, Vol. 21, Suppl.3: 24-33 만 빌라스틴 정제를 개시한다.

[0012] US2007265247는 빌라스틴을 포함하는 국소용 제형을 개시한다.

[0013] WO 03089425 A1는 빌라스틴이 안과용 용액에 이용될 수 있다고 개시하지만 상기 용액을 성공적으로 제조하는 방

법에 대한 어떤 기술적 세부사항은 제공하지 못한다. WO 2007047253 A2는 하이드록시부테닐 시클로덱스트린을 이용하여 항진균성 아졸의 수용성을 증가시키는 방법을 개시한다. WO 2009003199 A1는 코 및 안구 조직을 위한 코티코스테로이드, 항히스타민제 및 설포알킬 에테르 시클로덱스트린 유도체를 포함하는 수용액 제형을 개시한다.

[0014] 고농도의 빌라스틴의 안과용 약학 조성물을 제공하는 이용할 수 있는 선행기술 개시물이 하나도 없을뿐만 아니라 최신 기술은 알레르기 징후 및 증상의 일일 완화를 위한 올로파타딘 대 빌라스틴의 사용을 분명히 지적하는 것을 고려할 때 이 문제는 명백하다. Beauregard C. et al., ARVO Annual Meeting Abstract May 2008은 심지어 빌라스틴이 생체 내에서 올로파타딘의 항-히스타민 효능 또는 작용 지속기간과 동일하지 않다고 교시한다.

[0015] 따라서, 당업계에는 고농도의 상기 벤즈이미다졸 화합물을 포함하는 1일 1회 투여에 적합한 안과용 용액을 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0016] 본 발명의 발명자들은 놀랍게도 빌라스틴을 포함하는 본 발명의 안과용 제형이 화합물의 안구 효능의 지속기간에서의 예상치못한 증가를 초래함을 발견하였다. 이들 발견은 효능에서의 그러한 증가가 빌라스틴 및 비교 항히스타민제 화합물 올로파타딘 및 아젤라스틴을 포함하는 전임상 연구에서는 관찰되지 않는 것을 고려할 때 특히 놀랍다. 따라서, 본 발명은 빌라스틴을 포함하는 1일 1회 안과용 제형을 처음으로 제공한다.

[0017] 결론적으로, 제1 양태에서, 본 발명은

[0018] a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 적어도 0.4% w/v의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

[0019] b) 알킬-β-시클로덱스트린, 히드록시알킬 β-시클로덱스트린, 카르복시알킬-β-시클로덱스트린, 카보닐-β-시클로덱스트린, 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 β-시클로덱스트린; 및

[0020] c) 히알루론산, 겔란검, 구아검, 로커스트콩검(locust bean gum), 알긴산, 포비돈, 카파-카라기난, 알지네이트검, 덱스트란, 덱스트란 설페이트, 키토산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 겔화제 또는 이의 허용가능한 염을 포함하고,

[0021] 조성물의 pH 값은 4 내지 9에 포함되며, 범위의 하한 및 상한치 둘 다 포함되는 안과용 약학 조성물을 제공한다.

[0022] 제2 양태에서, 이 발명은 의약으로 사용하기 위한 상기 언급된 수용성 안과용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0023] 제3 양태에서, 이 발명은 H_1 히스타민 수용체의 길항 작용에 의해 완화될 수 있는 장애 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 언급된 수용성 안과용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0024] 이 발명의 다른 양태는 상기 언급된 수용성 안과용 약학 조성물 및 추가의 약학적으로 허용가능한 담체, 어쥬번트 또는 비히클에 관한 것이다.

[0025] 이 발명의 다른 양태는 H_1 히스타민 수용체의 길항 작용에 의해 완화될 수 있는 장애 또는 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 의약 제조에서의 상기 언급된 수용성 안과용 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0026] 본 발명의 다른 양태는 H_1 히스타민 수용체의 길항 작용에 의해 완화될 수 있는 장애 또는 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 상기 정의된 바와 같은 수용성 안과용 약학 조성물에서 빌라스틴의 치료적 유효량을 그러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0027] 이들 양태 및 이의 바람직한 구체예들은 또한 상세한 설명에서 추가로 설명되고, 청구범위에서 정의된다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 t_0에서 상이한 pH 매질에서 9% w/v의 5종의 β-시클로덱스트린의 존재 하에서 6.5 mg/mL 초과 농도의 빌라스틴 용액의 안정성을 도시한다.

도 2는 t_1에서 상이한 pH 매질에서 9% w/v의 5종의 β-시클로덱스트린의 존재 하에서 6.5 mg/mL 초과 농도의 빌라스틴 용액의 안정성을 도시한다.

도 3은 0.4% w/v의 빌라스틴 및 9% w/v의 HPB를 포함하는 본 발명의 조성물에 대한 안구 평균 체류 시간(Average Retention Times(ART))를 도시한다. AH는 소듐 히알루로네이트이고, GG는 겔란검이며 MC는 메틸셀룰로스이다.

도 4는 기니아 피그에서 히스타민-유도 결막염에 대한 본 발명의 안구용 제형의 효과를 도시한다.

도 5는 기준선, 16시간, 8시간 및 15분에서 결막성 알레르겐 도전(Conjunctival Allergen Challenge(CAC®)) 후 시간별(분)로 3개의 빌라스틴 농도(빌라스틴 0.2% w/v, 빌라스틴 0.4% w/v 및 빌라스틴 0.6% w/v)에 대해 측정된 최소 제곱 평균(LSMeans)을 사용하여 활성-비히클로서 계산된 평균 안구 가려움 점수로 표시되는 치료 차이를 도시한다.

도 6은 기준선, 16시간, 8시간 및 15분에서 CAC® 후 시간별(분)로 측정된 평균 안구 가려움 점수(0-4 스케일)를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본 발명자들은 놀랍게도 빌라스틴과 적어도 하나의 β-시클로덱스트린 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 겔화제 또는 이의 허용가능한 염의 조합이 안과 적용에 최적이며, 눈에서 우수한 장기간 작용을 보여주어 빌라스틴을 포함하는 1일 1회 안과용 제형을 제공할 수 있음을 발견하였다. 놀랍게도, 이들 결과는 전임상 및 임상 연구에 관한 실시예에서 도시된 바와 같이, 전임상 시험에서 관찰되지 않았다.

[0030] 결론적으로, 제1 양태에서, 본 발명은

[0031] a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 적어도 0.4% w/v의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

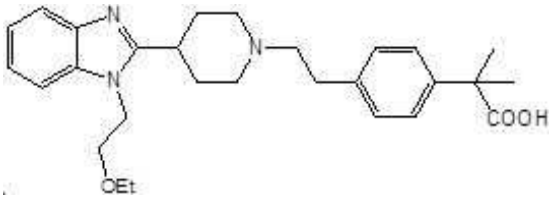
[0032] b) 알킬-β-시클로덱스트린, 히드록시알킬 β-시클로덱스트린, 카르복시알킬-β-시클로덱스트린, 카보닐-β-시클로덱스트린, 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 β-시클로덱스트린; 및

[0033] c) 히알루론산, 겔란검, 구아검, 로커스트콩검(locust bean gum), 알긴산, 포비돈, 카파-카라기난, 알지네이트검, 덱스트란, 덱스트란 설페이트, 키토산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 겔화제 또는 이의 허용가능한 염을 포함하고,

[0034] 조성물의 pH 값은 4 내지 9에 포함되며, 범위의 하한 및 상한치 둘 다 포함되는 수용성 안과용 약학 조성물을 제공한다.

[0035] 빌라스틴

[0036] 본 발명의 수용성 안과용 약학 조성물은 하기 화학식의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다:

[0037] 

[0038] 이 화합물은 2-[4-(2-{4-[1-(2-에톡시에틸)-1H-벤즈이미다졸-2-일]-1-피페리디닐}에틸)페닐]-2-메틸프로파논산 [2-[4-(2-{4-[1-(2-Ethoxyethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-1-piperidinyl}ethyl)phenyl]-2-methylpropanoic

acid]이며, 빌라스틴으로도 알려져 있다. 빌라스틴의 합성은 문헌 EP 0818454 A1, EP 0580541 A1 및 EP 3040334 A1에 기술되어 있다.

[0039] 빌라스틴은 염 또는 용매화물, 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 형태일 수 있다.

[0040] 본 발명은 또한 본 명세서에서 기술된 화합물의 "염"을 제공한다. 예로서, 상기 염은 산 부가 염, 염기 부가 염 또는 금속 염일 수 있으며, 당업자에게 공지된 전통적인 화학 공정에 의해 염기 또는 산 모이어티를 함유한 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 그러한 염은 일반적으로 예를 들어 상기 화합물의 유리 산 또는 염기 형태와 적합한 염기 또는 산의 화학량론적 양을 물 또는 유기용매 또는 둘의 혼합물에서 반응시켜 제조된다. 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 아세톤, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비-수용성 매질이 일반적으로 바람직하다. 산 부가 염의 예시적인 예는 예를 들어 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 설페이트, 나이트레이트, 포스페이트 등과 같은 무기 산 부가 염; 예를 들어, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 캄포설포네이트 등의 유기 산 부가 염을 포함한다. 염기 부가 염의 예시적인 예는 예를 들어 암모늄 염과 같은 무기 염기성 염 및 예를 들어 에틸렌디아민, 에탄올아민, *N*,*N*-디알킬렌에탄올아민, 트리에탄올아민, 글루타민, 아미노산 염기성 염 등과 같은 유기 염기성 염을 포함한다. 금속 염의 예시적인 예는 예를 들어 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄 및 리튬 염을 포함한다.

[0041] 이 발명에 따른 용어 "용매화물"은 비-공유 결합에 의해 그것에 부착된 다른 분자(대부분 극성 용매)를 갖는 본 발명에 따른 활성 화합물의 임의의 형태를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 용매화물의 예시는 수화물 및 알코올레이트를 포함한다. 용매화 방법은 일반적으로 최신 기술에 공지되어 있다.

[0042] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 동위원소가 농축된 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중 수소에 의한 수소의 대체 또는 ^{13}C- 또는 ^{14}C-농축된 탄소에 의한 탄소 또는 ^{15}N-농축된 질소에 의한 질소의 대체를 제외하고 본 구조를 갖는 화합물이 이 발명의 범위 내에 있다.

[0043] 적어도 0.4% w/v의 농도는 단지 1 mL의 물에서 4 mg 이상의 빌라스틴이 즉 침전의 임의의 유의한 징후가 없이 완전히 용해되어 있음을 의미한다. 본 발명에서, 모든 퍼센트는 달리 언급이 없는 한 w/v 단위이다. 다른 구체예에서, 빌라스틴은 적어도 0.6% w/v, 바람직하게는 적어도 0.7% w/v의 농도에서 본 발명의 약학 조성물에 완전히 용해된다. 다른 구체예에서, 빌라스틴은 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 농도에서 본 발명의 약학 조성물에 완전히 용해된다. 특정 구체예에서, 약학 조성물은 적어도 0.4% w/v, 적어도 0.6% w/v, 적어도 0.7% w/v, 적어도 0.8% w/v, 적어도 0.9% w/v, 또는 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴을 포함하되, 빌라스틴은 완전히 용해된다. 바람직한 구체예에서, 빌라스틴은 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 농도에서 본 발명의 약학 조성물에 완전히 용해된다.

[0044] 시클로덱스트린

[0045] 본 발명의 맥락에서, 시클로덱스트린(CD)은 1,4-위치에서 연결된 5개 이상의 β-D-글루코피라노스 단위로 구성된 사이클릭 구조이며, 전형적으로 하나의 시클로덱스트린 분자에는 6 (α-시클로덱스트린), 7 (β-시클로덱스트린), 8 (ɣ-시클로덱스트린) or 9 (δ-시클로덱스트린) 당 단위를 갖는다.

[0046] MS 값(평균 몰 치환도)은 글루코피라노스 몰당 치환기의 평균 몰 수이다. 예를 들어, β-시클로덱스트린의 경우에, β-시클로덱스트린 당 치환기의 평균 수는 MS 값에 7을 곱하여 계산될 수 있다(시클로덱스트린 분자당 7개의 당 단위를 포함하는 β-시클로덱스트린). 이 값에 대한 명확한 표기법은 DS(degree of substitution, 치환도)이다.

[0047] 비결정질 및 결정질의 시클로덱스트린 둘 다 본 출원의 범위 내에 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 용어 "시클로덱스트린"은 시클로덱스트린 또는 시클로덱스트린 유도체를 지칭할 수 있다. 시클로덱스트린은 상업적으로 이용하거나 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 합성될 수 있다. 시클로덱스트린의 예시로 변형되거나 또는 변형되지 않은 α-, β-, ɣ- 및 δ-시클로덱스트린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 시클로덱스트린은 β-시클로덱스트린이다. 본 발명의 시클로덱스트린 및 특히 β-시클로덱스트린의 유도체는 일부 또는 전체 OH 기가 OR 기로 전환된다. 상기 유도체들은 예를 들어, 메틸화, 에틸화, 프로필화 및 부틸화된 시클로덱스트린과 같은 C_{1-6} 알킬기를 갖는 것들(여기서, R은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸기임); 예를 들어 하이드록시프로필 시클로덱스트린 또는 하이드록시에틸 시클로덱스트린과 같은 히드록시알킬 치환된 기를 갖는 것들(여기서, R은 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 또는 CH_2CH_2OH 기임); 말토오스-결합된 시클로덱스트린과 같은 분지된 시클로덱스트린; 양이

온성 시클로덱스트린; 4급 암모늄; 카르복시메틸 시클로덱스트린, 시클로덱스트린 설페이트 및 시크로덱스트린 석시네이트와 같은 음이온성 시클로덱스트린; 카르복시메틸/4급 암모늄 시클로덱스트린과 같은 양쪽성 시클로덱스트린을 포함한다. 다른 특정 변형들은 하나 이상의 히드록시알킬 에테르 모이어티(예를 들어, R이 C_{1-6} 알킬렌 히드록시임); 하나 이상의 설포알킬 에테르 모이어티(예를 들어, R이 C_{2-6} 알킬렌SO_3^-임); 카르복시알킬 모이어티(예를 들어, R이 C(O)C_{1-6}알킬)임; 치환된 페녹시 모이어티; 트립토판 모이어티; 또는 이들의 혼합을 포함한다. 시클로덱스트린 분자당 OR기의 총 수는 치환/변형도로 정의된다.

[0048] 본 발명에서, 안과용 약학 조성물의 시클로덱스트린은 β-시클로덱스트린이다. 바람직한 구체예에서, β-시클로덱스트린은 알킬-β-시클로덱스트린, 히드록시알킬 β-시클로덱스트린, 카르복시알킬-β-시클로덱스트린, 카보닐-β-시클로덱스트린, 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0049] 일 구체예에서, β-시클로덱스트린은 알킬-β-시클로덱스트린이다. 바람직한 알킬-β-시클로덱스트린은 메틸-β-시클로덱스트린; 디메틸-β-시클로덱스트린; 트리메틸-β-시클로덱스트린; 에틸-β-시클로덱스트린; 디에틸-β-시클로덱스트린; 프로필-β-시클로덱스트린; 및 부틸-β-시클로덱스트린을 포함한다. 보다 바람직한 구체예에서, β-시클로덱스트린은 메틸-β-시클로덱스트린 또는 디메틸-β-시클로덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 맥락에서, 용어 "알킬-β-시클로덱스트린"이 사용되는 경우, 그것은 알킬 모이어티가 선택적으로 치환되지만, 히드록시알킬-β-시클로덱스트린을 제외한 β-시클로덱스트린을 포함하는 것을 의미한다.

[0050] 알킬 β-시클로덱스트린 유도체는 바람직하게는 약 1 내지 약 18, 약 3 내지 약 16, 약 4 내지 약 14, 약 4 내지 약 12.6 및 보다 바람직하게는 약 4 내지 6의 치환/변형도를 갖는다.

[0051] 특정 구체예에서, β-시클로덱스트린은 알케닐-β-시클로덱스트린은 아니며, 특히 β-시클로덱스트린은 히드록시부테닐-β-시클로덱스트린은 아니다.

[0052] 다른 구체예에서, 시클로덱스트린은 히드록시알킬-β-시클로덱스트린이다. 바람직한 히드록시알킬-β-시클로덱스트린은 히드록시에틸-β-시클로덱스트린; 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린과 동등함) 및 2-히드록시부틸-β-시클로덱스트린을 포함한다. 보다 바람직한 구체예에서, 시클로덱스트린은 히드록시프로필-β-시클로덱스트린(HPBCD 또는 HP-β-CD)이다.

[0053] 히드록시알킬 시클로덱스트린 유도체 및 특히 히드록시프로필-β-시클로덱스트린은 바람직하게는 약 1 내지 약 14, 보다 바람직하게는 약 4 내지 약 8의 치환/변형도를 갖는다.

[0054] 추가의 구체예에서, 시클로덱스트린은 카르복시알킬-β-시클로덱스트린이다. 본 명세서에서 사용하기 위한 바람직한 카르복시알킬-β-시클로덱스트린은 카르복시메틸-β-시클로덱스트린 및 (2-카르복시에틸)-β-시클로덱스트린을 포함한다.

[0055] 추가의 구체예에서, 시클로덱스트린은 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린이다. 본 명세서에서 사용하기 위한 바람직한 설포알킬에테르-β-시클로덱스트린은 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린이다.

[0056] 설포알킬에테르-β-시클로덱스트린 유도체는 바람직하게는 약 1 내지 약 14, 바람직하게는 약 1 내지 약 7의 치환/변형도를 갖는다.

[0057] 바람직한 구체예에서, 시클로덱스트린은 알킬-β-시클로덱스트린, 히드록시알킬 β-시클로덱스트린, 카르복시알킬-β-시클로덱스트린, 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 β-시클로덱스트린이다.

[0058] 다른 바람직한 구체예에서, 시클로덱스트린은 히드록시알킬 β-시클로덱스트린, 카르복시알킬-β-시클로덱스트린, 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 β-시클로덱스트린이다.

[0059] 가장 바람직한 구체예에서, 시클로덱스트린은 히드록시알킬-β-시클로덱스트린, 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 β-시클로덱스트린이다.

[0060] 본 발명의 예시로서, 다음의 β-시클로덱스트린이 사용된다:

[0061] - β-CD: β-시클로덱스트린(Sigma-Aldrich Ref.: C4767-25G).

[0062] - HP-β-CD: 5.6의 치환도를 갖는 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린 (Sigma-Aldrich Ref.: 332607-5G).

[0063] - HPB: 4.5의 치환도를 갖는 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린 (Kleptose™ Roquette Pharma).

[0064] - CM-β-CD: 3의 치환도를 갖는 카르복시메틸-β-시클로덱스트린 소듐 염(Sigma-Aldrich Ref.: 21906-5G).

[0065] - DM-β-CD: 헵타키스(2,6-디-O-메틸)-β-시클로덱스트린(Sigma-Aldrich Ref.: H0513-5G).

[0066] - SBE-β-CD: β-시클로덱스트린 설포부틸에테르 소듐 염 - 6.2-6.9의 치환도를 갖는 USP(Carbosynth Ref.: SBECD).

[0067] 바람직한 구체예에서, 시클로덱스트린은 약학적으로 허용가능한 시클로덱스트린이다.

[0068] 특정 구체예에서, 시클로덱스트린은 약 0.1% 내지 약 50% w/v 함량으로 조성물 내에 존재한다. 여기서, w/v는 무게/부피 퍼센트 농도(g/100 mL)을 의미한다. 예를 들어, 시클로덱스트린이 조성물 내에 약 0.1% 내지 약 50%의 함량으로 존재하는 경우 약 1 mg/mL 내지 약 500 mg/mL의 함량으로 존재한다는 의미이다. 본 발명에서, 모든 퍼센트는 달리 명시되지 않는 한 w/v 단위이다. 특정 구체예에서, 시클로덱스트린은 약 0.25% 내지 약 30%, 약 0.5% 내지 약 25%, 약 1% 내지 약 20%, 약 2% 내지 약 15%, 또는 약 3% 내지 약 10% w/v의 함량으로 존재한다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물의 시클로덱스트린은 5% w/v 이상 15% w/v 이하, 즉, 약 50 내지 150 mg/mL의 농도로 존재한다. 보다 바람직하게는, 시클로덱스트린은 8% 이상 10% w/v 이하의 양으로 존재한다. 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 9% w/v의 시클로덱스트린을 포함한다.

[0069] **겔화제**

[0070] 수용성 겔화제는 이의 다른 특성들을 실질적으로 바꾸지 않으면서 본 발명의 안과용 약학 조성물과 같은 수용액의 점도를 증가시킬 수 있지만, 액체상을 약하게 응집력이 있는 내부 구조를 형성하는 콜로이드 혼합물로 용해시켜 겔을 형성하는 물질을 지칭한다. 바람직한 구체예에서, 적어도 하나의 겔화제는 안과용 목적을 위한 약학적으로 허용가능한 겔화제이다.

[0071] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 안과용 약학 조성물의 적어도 하나의 겔화제 또는 이의 허용가능한 염은 히알루론산, 겔란검, 구아검, 로커스트콩검, 알긴산, 포비돈, 카파-카라기난, 알지네이트검, 덱스트란, 덱스트란 설페이트, 키토산 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0072] 바람직한 구체예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 겔화제 또는 이의 허용가능한 염은 히알루론산, 겔란검 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0073] 따라서, 바람직한 구체예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 겔화제는 히알루론산 또는 이의 허용가능한 염이다.

[0074] 특정 구체예에서, 겔화제 또는 이의 허용가능한 염은 본 발명의 수용성 조성물 내에 약 0.001% w/v 내지 약 2% w/v, 바람직하게는 약 0.003% w/v 내지 약 1% w/v의 양으로 존재한다. 특정 구체예에서, 겔화제는 본 발명의 수용성 조성물 내에 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.25%, 약 0.50%, 약 0.75%, 약 1%, 약 1.5%, 또는 약 2%의 양으로 존재한다. 모든 퍼센트는 달리 명시하지 않는 한 w/v 단위이다. 바람직한 구체예에서, 겔화제는 본 발명의 수용성 조성물 내에 0.05% 이상 1% w/v 이하, 가장 바람직하게는 0.1% w/v의 양으로 존재한다.

[0075] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 안과용 약학 조성물은

[0076] a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

[0077] b) 알킬-β-시클로덱스트린, 히드록시알킬 β-시클로덱스트린, 카르복시알킬-β-시클로덱스트린, 카보닐-β-시클로덱스트린, 설포알킬에테르 β-시클로덱스트린 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되되, 농도는 5% w/v 이상 15% w/v 이하인 적어도 하나의 β-시클로덱스트린; 및

[0078] c) 0.05% w/v 이상 1% w/v 이하의 농도의 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0079] 특정 구체예에서, 겔화제는 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 600000 Da 이하의 분자량을 갖는다. 겔화제의 분자량은 종래기술에서 공지된 기술에 따라 측정될 수 있다. 바람직하게는 이에 한정되지 않지만 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 평균 분자량은 다각도 레이저 광 산란(SEC-MALLS)에 결합된 크기 배제 크로마토그래피를 이용하여 측정될 수 있다. 대안으로, 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 평균 분자량은 또한 고유 점도 및 Mark-Houwink 관계를 이용하여 측정될 수 있다.

[0080] 추가의 구체예

[0081] 특정 구체예에서, 본 발명의 안과용 약학 조성물은 점증제(viscosity agent)로서 셀룰로스의 에테르 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 고분자를 더 포함한다.

[0082] 수용성 고분자는 적어도 부분적으로 물에 용해될 수 있는 친수성 고분자를 지칭한다. 바람직한 구체예에서, 적어도 하나의 수용성 고분자는 약학적으로 허용가능한 수용성 고분자이다.

[0083] 바람직한 구체예에서, 적어도 하나의 수용성 고분자는 셀룰로스의 에테르 유도체, 가장 바람직하게는 메틸셀룰로스이다. 다른 구체예에서, 적어도 하나의 수용성 고분자는 폴리에틸렌글리콜이다.

[0084] 특정 구체예에서, 수용성 고분자는 본 발명의 수용성 조성물 내에 약 0.001% w/v 내지 약 15% w/v, 바람직하게는 약 0.01% w/v 내지 약 15% w/v의 양으로 존재한다. 특정 구체예에서, 수용성 고분자는 본 발명의 수용성 조성물 내에 약 0.01%, 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.25%, 약 0.50%, 약 0.75%, 약 1%, 약 3%, 약 5%, 약 7%, 약 10%, 약 13% 또는 약 15%의 양으로 존재한다. 모든 퍼센트는 달리 명시하지 않는 한 w/v 단위이다.

[0085] - 셀룰로스 에테르 유도체

[0086] 일 구체예에서, 수용성 고분자는 셀룰로스의 에테르 유도체이다. 셀룰로스 에테르 유도체는 셀룰로스를 지칭하되, 셀룰로스의 히드록시기가 부분적으로 또는 완전히 치환되어 셀룰로스 에테르(-OR)를 제공한다. 일 구체예에서, 셀룰로스의 에테르 유도체는 알킬 셀룰로스, 히드록시알킬 셀룰로스, 카르복시알킬 셀룰로스 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0087] 바람직한 구체예에서, 셀룰로스의 에테르 유도체는 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카르복시알킬 셀룰로스 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0088] 일 구체예에서, 셀룰로스 에테르 유도체는 알킬 셀룰로스이다. 본 명세서에서 사용하기 위한 바람직한 알킬 셀룰로스는 메틸셀룰로스(MC), 에틸셀룰로스, 에틸메틸 셀룰로스 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[0089] 일 구체예에서, 셀룰로스 에테르 유도체는 히드록시알킬 셀룰로스이다. 본 명세서에서 사용하기 위한 바람직한 히드록시알킬 셀룰로스는 히드록시메틸 셀룰로스(HMC), 히드록시에틸 셀룰로스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로스(HPC), 히드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC) 및 에틸 히드록시에틸 셀룰로스를 포함한다.

[0090] 일 구체예에서, 셀룰로스 에테르 유도체는 카르복시알킬 셀룰로스이다. 본 명세서에서 사용하기 위한 바람직한 카르복시알킬 셀룰로스는 카르복시메틸 셀룰로스(CMC)를 포함한다. CMC 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스(CMCNa)는 등가물이다.

[0091] - 폴리에틸렌 글리콜(PEG)

[0092] PEG는 또한 폴리에틸렌 옥사이드(PEO) 또는 폴리옥시에틸렌(POE)으로 알려져 있다. 한 바람직한 구체예에서, PEG는 저분자량의 PEG로, 이는 300-1000 g/mol의 분자량을 갖는 PEG를 의미한다. PEG의 분자량은 보다 바람직하게는 300 내지 500 g/mol이다. 바람직한 구체예에서, 분자량은 400 g/mol, 즉 PEG400이다.

[0093] 특정 구체예에서, 조성물은 약 200 mOsm/kg 내지 약 640 mOsm/kg, 바람직하게는 약 250 mOsm/kg 내지 약 600 mOsm/kg에 포함되는 삼투압을 갖는다. 바람직한 구체예에서, 삼투압은 약 240 mOsm/kg 내지 약 340 mOsm/kg이다. 본 발명의 안과용 약학 용액의 삼투압은 당업계에 잘 알려진 표준 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 바람직하게는 이에 제한되지 않지만 본 발명의 안과용 약학 용액의 삼투압은 삼투압계를 이용한 상기 용액의 어는점 내림의 측정에 의해 결정될 수 있다.

[0094] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 글리세린, 솔비톨, 만니톨, 에리트리올, 아라비톨, 자일리톨, 리비톨, 갈락티톨, 멀티톨, 마크로골(macrogol), 락티톨 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 삼투압제 또는 등장화제(tonicity agent)를 더 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 상기 삼투압제 또는 등장화제는 본 발명의 수용성 조성물 내에 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.25 %, 약 0.50%, 약 0.75%, 약 1%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 2%, 약 3%, 약 5%, 약 7%, 약 10%, 약 13% 또는 약 15%의 양으로 존재한다. 전자와 호환가능한 구체예에서, 상기 삼투압제 또는 등장화제는 본 발명의 수용성 조성물 내에 15%, 13%, 10%, 7%, 5%, 3% 또는 2% 미만의 양으로 존재한다. 모든 퍼센트는 달리 명시하지 않는 한 w/v 단위이다.

[0095] 바람직한 구체예에서, 존재하는 경우, 삼투압제 또는 등장화제는 본 발명의 수용성 조성물 내에 0.05% 내지 5%

w/v의 양으로 존재한다.

[0096] 특정 구체예에서, 본 발명자들은 놀랍게도 본 발명의 조성물이 안정하고 유리하게는 건조한 눈 및 눈 자극을 유발하는 것으로 알려진 벤즈알코니움 클로라이드, 이미다졸리디닐 우레아, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 페녹시에탄올, 디소듐 EDTA, 티메로살, 클로로부탄올 및 소르브산과 같은 보존제의 추가를 필요로 하지 않음을 발견하였다. 따라서, 특정 구체예에서, 본 발명의 안과용 약학 조성물에는 보존제가 없다.

[0097] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 글리세린을 포함한다. 글리세린(glycerin)은 글리세롤 또는 글리세린(glycerine)과 동의어이다. 바람직하게는, 글리세린은 본 발명의 수용성 조성물 내에 0.05% 내지 5% w/v, 보다 바람직하게는 0.05% 내지 3% w/v의 양으로 존재한다. 바람직한 구체예에서, 글리세린은 등장화제로서 2.5% 이하의 농도로 존재한다. 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 글리세린을 약 1.6%, 바람직하게는 1.61%의 양으로 포함한다. 모든 퍼센트는 달리 명시하지 않는 한 w/v 단위이다.

[0098] *pH*

[0099] 본 발명의 수용성 약학 조성물은 바람직하게는 안과 용도 및/또는 투여를 위해 개발되었다. 즉, 수용성 안과용 약학 조성물은 이들 목적에 맞게 조정된다. 눈, 특히 인간의 눈의 생리적인 pH는 약 6.5-8.0인 것으로 알려져 있다.

[0100] 바람직한 구체예에서, 약학 조성물은 4 내지 9에 포함되고, 하한 및 상한치 둘 다 포함되는 pH 값을 갖는다. 일부 구체예에서, 본 발명의 수용성 안과용 약학 조성물의 pH는 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8.0, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9.0, 9.1, 9.2, 9.3 또는 9.4이다.

[0101] pH 값의 맥락에서, pH 값 4는 또한 3.6 내지 4.4의 pH 범위에 상응하는 것으로 식별될 수 있음을 쉽게 이해해야 한다. 유사하게 pH 값 9는 또한 8.6 내지 9.4의 pH 범위에 상응하는 것으로 식별될 수 있다. 다른 바람직한 구체예에서, 약학 조성물의 pH 값은 4.0, 5.5, 7.4, 8.0 또는 9.0이다.

[0102] 일 구체예에서, 염산, 붕산, 아세트산, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 pH 조절제가 존재한다.

[0103] 일 구체예에서, 아세테이트 완충액, 시트레이트 완충액, 포스페이트 완충액, 보레이트 완충액 또는 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 완충제가 존재한다.

[0104] 다른 구체예에서, 조성물은 빌라스틴의 화학, 물리, 및/또는 생리학적 안정성을 유지하고, 눈에 잘-견디는 범위의 pH를 갖는다.

[0105] 용도

[0106] 빌라스틴은 히스타민 H_1 수용체의 길항제인 것으로 밝혀져 있으며, 따라서, 히스타민 H_1 수용체의 길항 작용에 의해 완화될 수 있는 것으로 알려진 질환의 치료 및/또는 예방에 유용할 것이다.

[0107] 그러므로, 본 발명의 일 양태는 의약으로 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 수용성 안과용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0108] 본 발명의 다른 양태는 H_1 히스타민 수용체의 길항 작용에 의해 완화될 수 있는 장애 또는 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 수용성 안과용 약학 조성물에 관한 것이다. 그러한 질환은 예를 들어 알레르기 질환 또는 장애 또는 알레르기로부터 유래된 증상이다.

[0109] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 안구 알레르기 장애, 알레르기 질환 또는 알레르기 증상의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 수용성 안과용 약학 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 알레르기 질환, 장애 또는 증상은 비염, 비결막염, 알레르기성 결막염, 봄철 각결막염, 아토피성 각결막염, 거대 유두 결막염, 안구 자극, 가려움증, 발적, 테어링(tearing), 결막수종, 건성 각막염, 건성 각결막염 또는 눈물 불안정 증후군으로부터 선택된다. 바람직한 구체예에서, 알레르기 질환 또는 장애는 비염, 비결막염, 알레르기성 결막염, 봄철 각결막염, 아토피성 각결막염, 거대 유두 결막염 및 결막수종으로부터 선택된다. 다른 바람직한 구체예에서, 알레르기 증상은 안구 자극, 가려움증, 발적, 테어링, 건성 각막염, 건성 각결막염 또는 눈물 불안정 증후군으로부터 선택된다. 본 발명의 맥락에서, 안구-건조증은 건성 각막염, 건성 각결막염 또는 눈물 불안정

증후군을 포함한다.

[0110] 바람직하게는, 본 발명은 알레르기성 결막염의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 수용성 안과용 약학 조성물에 관한 것이다. 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 안구 건조증의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 수용성 안과용 약학 조성물에 관한 것이다. 보다 바람직한 구체예에서, 본 발명은 알레르기성 결막염 및 안구 건조증의 동시 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 수용성 안과용 약학 조성물에 관한 것이다.

[0111] 이 명세서의 맥락에서 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 질환 또는 상기 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 완화 또는 제거하기 위한 본 발명에 따른 화합물 또는 제형의 투여를 의미한다. "치료"는 또한 질환의 생리적 후유증을 완화 또는 제거하는 것을 포함한다.

[0112] 이 발명의 맥락에서 용어 "완화하다"는 치료되는 환자의 상황에 대한 임의의 개선을 의미하는 것으로 이해된다.

[0113] 이 명세서의 맥락에서 용어 "예방" 또는 "예방하다"는 질환 또는 상기 질환과 연관된 하나 이상의 증상을 획득 또는 발병할 위험을 감소시키기 위해 본 발명에 따른 화합물 또는 제형의 투여를 의미한다.

[0114] 약학 조성물

[0115] 표현 "수용성 안과용 약학 조성물"은 안구 사용에 적합한 물을 포함하는 액상의 약학 조성물을 지칭한다.

[0116] 일 구체예에서, 빌라스틴은 적어도 0.4% w/v의 농도에서 본 발명의 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해된다. 다른 구체예에서, 빌라스틴은 적어도 0.6% w/v, 바람직하게는 적어도 0.7% w/v의 농도에서 본 발명의 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해된다. 다른 구체예에서, 빌라스틴은 0.6 내지 1.0 w/v %에 포함되는 농도, 바람직하게는 0.6 내지 0.9 w/v %에 포함되는 농도, 보다 바람직하게는 0.6 내지 0.8%에 포함되는 농도에서 본 발명의 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해된다. 바람직하게는, 빌라스틴은 0.6 % w/v의 농도에서 본 발명의 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해된다. 여기서, w/v %는 무게/부피 퍼센트 농도(g/100 mL)를 의미한다. 예를 들어, 빌라스틴이 약 0.6% 내지 약 1.0%의 양으로 조성물 내에 존재하는 경우, 약 6 mg/mL 내지 약 10 mg/mL의 양으로 존재한다는 의미이다. 본 발명에서, 모든 퍼센트는 달리 명시하지 않는 한 w/v 단위이다.

[0117] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물 중 빌라스틴의 양은 바람직하게는 4500 ㎍/mL 초과, 바람직하게는 6000 ㎍/mL 초과, 바람직하게는 6500 ㎍/mL 초과, 바람직하게는 7000 ㎍/mL 초과, 바람직하게는 7500 ㎍/mL 초과, 바람직하게는 8000 ㎍/mL 초과, 바람직하게는 8500 ㎍/mL 초과, 바람직하게는 9000 ㎍/mL 초과, 및 보다 바람직하게는 9500 ㎍/mL 초과이다. 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물 중 빌라스틴의 양은 10500 ㎍/mL 미만이다.

[0118] 특정 구체예에서, 수용성 안과용 약학 조성물은 빌라스틴, β-시클로덱스트린 및 히알루론산 또는 이의 허용가능한 염을 포함하되, 빌라스틴은 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해된다. 다른 특정 구체예에서, 수용성 안과용 약학 조성물은 빌라스틴, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린 및 히알루론산 또는 이의 허용가능한 염을 포함하되, 빌라스틴은 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해된다.

[0119] 표현 "치료적 유효량"은 질환 또는 질환 상태의 치료 또는 관리에 치료적 유익을 제공하기 위해 투여되는 경우 그 안에 포함된 하나 이상의 약학적으로 활성이 있는 약제의 양을 제공하는 의약의 양을 의미한다.

[0120] 바람직한 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 치료적 유효량의 빌라스틴을 포함한다.

[0121] 본 발명의 수용성 안과용 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제를 더 포함할 수 있다.

[0122] 표현 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 유효성분과 함께 투여되는 비히클, 희석제 또는 어쥬번트를 지칭한다. 그러한 약학적 부형제는 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원, 예컨대, 땅콩 기름, 콩기름, 미네랄 오일, 참기름 등을 포함하여 물 및 오일과 같은 멸균 액체일 수 있다. 물 또는 식염수 용액 및 특히 주사액을 위한 덱스트로스 및 글리세린 수용액이 바람직하게는 비히클로서 사용된다. 적합한 약학적 비히클은 "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin, 21st Edition, 2005에 기술되어 있다.

[0123] 본 발명의 약학 조성물의 원하는 약학적 투여 형태를 제조하는데 필요한 부형제 및 보조 물질은 다른 요인들 중에서 선택된 약학적 투여 형태에 의존할 것이다. 상기 약학 조성물의 약학적 투여 형태는 당업자에 의해 공지된 통상적인 방법에 따라 제조될 것이다. 상이한 유효성분 투여 방법, 사용되는 부형제 및 그들의 생산 공정에 대한 검토는 "Tratado de Farmacia Galenica", C. Fauli i Trillo, Luzan 5, S.A. de Ediciones, 1993에서 찾을 수 있다.

[0124] 표현 "약학적으로 허용가능한"은 생리적으로 허용되고, 전통적으로 인간 또는 동물에게 투여되는 경우 위 장애, 현기증 등과 같은 알레르기 반응 또는 유사한 불쾌한 반응을 일으키지 않는 조성물 및 분자체를 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "약학적으로 허용가능한"은 그것이 주 또는 연방 정부의 규제 기관에 의해 승인되거나 동물 및 보다 상세하게는 인간에서 사용하기 위해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정되는 약전에 포함됨을 의미한다.

[0125] 본 명세서에서 개시된 제형은 선택적으로 하나 이상의 안과용 부형제를 더 포함한다. 안과용 부형제는 비-제한적 예시로서 점막접착제, 보존제, pH 조절제, 등장성-조절제, 완충제, 항산화제, 킬레이팅제, 항미생물 보존제, 화학 보존제, 점증제 또는 이들의 혼합물로부터 선택된 적어도 하나의 약제를 포함한다. 특정 구체예에서, 안과용 조성물은 상기에서 정의된 바와 같이, 수용성 고분자를 더 포함한다.

[0126] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 코티코스테로이드를 포함하지 않는다.

[0127] 바람직한 구체예에서, 안과용 약학 조성물은

[0128] a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

[0129] b) 5% w/v 이상 15% w/v 이하의 농도의 적어도 하나의 히드록시알킬 β-시클로덱스트린;

[0130] c) 0.05% w/v 이상 1% w/v 이하의 농도의 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0131] d) 셀룰로스의 에테르 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되고, 0.001% w/v 내지 15% w/v의 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 수용성 고분자; 및

[0132] e) 글리세린, 솔비톨, 만니톨, 에리트리올, 아라비톨, 자일리톨, 리비톨, 갈락티톨, 멀티톨, 마크로골, 락티톨 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 0.05% w/v 내지 5% w/v의 적어도 하나의 등장화제를 포함한다.

[0133] 다른 바람직한 구체예에서, 안과용 약학 조성물은

[0134] a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

[0135] b) 5% w/v 이상 15% w/v 이하의 농도의 적어도 하나의 히드록시알킬 β-시클로덱스트린;

[0136] c) 0.05% w/v 이상 1% w/v 이하의 농도의 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0137] d) 0.001% w/v 내지 15% w/v의 셀룰로스의 에테르 유도체; 및

[0138] e) 0.05% w/v 내지 5% w/v의 글리세린을 포함한다.

[0139] 보다 바람직한 구체예에서, 안과용 약학 조성물은

[0140] a) 수용성 안과용 약학 조성물에 완전히 용해되는 0.6% w/v 이상 1.0% w/v 이하의 빌라스틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;

[0141] b) 5% w/v 이상 15% w/v 이하의 농도의 적어도 하나의 히드록시알킬 β-시클로덱스트린;

[0142] c) 0.05% w/v 이상 1% w/v 이하의 농도의 히알루론산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0143] d) 0.005% w/v 내지 0.1% w/v의 메틸셀룰로스; 및

[0144] e) 0.5% w/v 내지 2% w/v의 글리세린을 포함한다.

[0145] 하기 표 1은 본 발명의 안과용 조성물의 예시적인 바람직한 제형에 적합한 예시적인 성분들의 목록 및 이들 성분에 대한 원하는 무게/부피 퍼센트를 제공한다. 다음의 표 1은 예시적이며, 특정 언급이 없는 한, 특정 성분들은 표에서 추가 또는 제거될 수 있고, 특정 성분들의 농도는 변경될 수 있지만 제형은 본 발명의 범위 내에서 유지될 수 있음을 이해해야 한다.

표 1

[0146] 본 발명의 안과용 조성물의 예시적인 바람직한 제형 및 이들 성분에 대한 원하는 무게/부피 퍼센트

성분	w/v %
빌라스틴	0.6

β-시클로덱스트린 (히드록시프로필-β-시클로덱스트린)	9.0
겔화제 (소듐 히알루로네이트)	0.1
등장화제 (글리세린)	1.61
점증제 (메틸 셀룰로스)	0.01
pH 조절제 (NaOH 또는 HCl)	pH = 7.4를 달성하기에 충분한
정제수	Q.S. 100

[0147] 약학적 형태

[0148] 약학 조성물의 예시는 눈으로의 국소 투여를 위한 임의의 액체 조성물을 포함한다. 액체 형태는 용액, 현탁액 또는 에멀젼이다.

[0149] 눈으로의 국소 투여를 위한 적합한 제제의 예시는 안과용 점안제(즉, 점안제 또는 인공 눈물), 안과용 에멀젼 및 안과용 연고를 포함한다. 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 안과용 점안제로서 안과용 제제의 형태이다. 안과용 제제는 적합한 항미생물제를 포함할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 안과용 제제는 보존제를 포함하지 않는다. 보다 바람직한 구체예에서, 안과용 제제는 벤즈알코니움 클로라이드, 이미다졸리디닐 우레아, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 페녹시에탄올, 디소듐 EDTA, 티메로살, 클로로부탄올 및 소르브산으로부터 선택된 보존제를 포함하지 않는다.

[0150] 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 안과용 약학 조성물을 제공한다. 바람직한 구체예에서, 상기 안과용 약학 조성물은 1일 1회용 약학 조성물이다.

[0151] 다음의 실시예들은 단지 본 발명의 특정 구체예들의 예시이며, 어떠한 방식으로 그것을 제한하는 것으로서 간주될 수 없다.

[0152] [실시예]

[0153] 재료 및 방법

[0154] 다음의 재료들이 사용되었다: 빌라스틴(Sai Life Sciences, Batch 5000011325에서 제공됨); 시클로덱스트린은 β-CD, HP-β-CD, HPB, CM-β-CD, DM-β-CD 및 SBE-β-CD로서 상기에 기재됨; 메틸셀룰로스 1500(MC1500)(Acofarma); 겔란검(GG)(Kelcogel CG-LA, CPKelco), 소듐 히알루로네이트(Caref) 및 글리세린(Merck-Millipore). 다음의 실시예에서 사용된 물은 Merck-Millipore 사의 Elix® 물 정제 시스템을 이용하여 수득된 정제수이다.

[0155] <실시예 1> 상이한 pH 값의 수용액에서 9%의 상이한 β-시클로덱스트린의 존재에서 6.5 mg/mL 초과의 빌라스틴의 25℃에서의 안정성

[0156] 이 실시예는 상이한 pH 값의 수용액에서 9.0% w/v의 5종의 시클로덱스트린, β-CD, HP-β-CD, CM-β-CD, DM-β-CD 및 SBE-β-CD의 존재에서 6.5 mg/mL(0.65 % w/v) 초과의 농도에서 빌라스틴 용액의 안정성을 보여준다. 각 pH 값은 다음과 같이 염기성 용액으로부터 시작한 조정을 통해 얻었다:

[0157] 비-완충액에서 빌라스틴(pH 조정)

[0158] a. 염기성 매질에서 7 mg/mL의 빌라스틴 용액: 70 mg의 빌라스틴을 10 mL의 부피 플라스크에 첨가하였다. 대략 5 mL의 탈이온수를 첨가한 다음 모든 빌라스틴이 용해될 때까지 혼합물을 진탕시키면서 1M NaOH를 한방울씩 첨가하였다. 이어서, 900 mg의 상응하는 시클로덱스트린을 첨가하고 시클로덱스트린이 완전히 용해될 때까지 혼합물을 진탕하였다(완전히 용해되지 않는 β-CD의 특별한 경우는 예외). 이어서, 부피는 10 mL로 조정하였다.

[0159] b. a) 단계에서 제조된 900 ㎕의 5종의 빌라스틴+시클로덱스트린 용액 각각을 개개의 에펜도르프 튜브로 옮겼다.

[0160] c. 각 에펜도르프에서, 필요에 따라 AcOH 50%, HCl 1M 또는 NaOH 1M을 조심스럽게 첨가하여 pH를 원하는 값으로

조정하였다.

[0161] t_0 = 0 일

[0162] 용액을 30 ℃에서 1시간 동안 교반하면서 유지한 후 빌라스틴의 농도를 측정하였다.

[0163] t_1 = 7 일

[0164] t_0에서 분석 후, 용액을 22 ± 2℃의 항온실에서 교반 없이 7일 동안 유지하고 재분석하였다.

[0165] 각 에펜도르프를 일정한 교반(100 rpm) 하에서 인큐베이터(VWR® Incubating Mini Shaker)에 넣고, 30 ℃에서 1시간 동안 인큐베이션 하였다. 이어서, 각 에펜도르프의 1.5 mL 샘플을 12,500 rpm (SIGMA 2-16P 온도조절 원심분리기)에서 0.5시간 동안 원심분리하여 빌라스틴의 고체 입자를 제거하였다. 상등액의 샘플을 적당히 희석하여 (1:100) 빌라스틴의 농도를 측정하였다. 빌라스틴의 농도는 다이오드 어레이 분광광도계 Hewlett Packard 8452A를 사용하여 측정하였다. 분석은 3반복으로 수행되었다. 결과는 아래에 도시된다.

표 2

[0166] t_0에서 상이한 pH의 비-완충된 수용액에서 9% w/v의 상이한 시클로덱스트린의 존재에서 빌라스틴(표적 7 mg/mL)의 농도

pH	4.0	5.5	7.4	8.0	9.0
β-CD	7.0	7.0	6.9	7.0	6.9
HP-β-CD	6.4	6.6	6.6	6.6	6.7
CM-β-CD	6.5	6.6	6.7	6.7	6.8
DM-β-CD	6.7	6.8	6.8	6.7	6.8
SBE-β-CD	6.6	6.8	6.9	6.7	6.8

[0167] 빌라스틴의 농도값에서 7 mg/mL로부터의 편차는 pH 조정 단계 후 희석 효과에서 기인한다.

표 3

[0168] t_1(7일)에서 상이한 pH의 비-완충된 수용액에서 9% w/v의 상이한 시클로덱스트린의 존재에서 빌라스틴(표적 7 mg/mL)의 농도

pH	4	5.5	7.4	8	9
β-CD	7.2	7.3	7.2	7.1	7.2
HP-β-CD	6.7	6.8	6.8	6.9	6.8
CM-β-CD	6.6	6.8	6.8	6.8	6.9
DM-β-CD	6.7	6.9	6.8	6.9	6.9
SBE-β-CD	6.6	6.8	6.9	6.8	6.8

[0169] 1주 후, 수치는 여전히 6.5 mg/mL를 초과한다. t_0에서의 결과와 비교하여, 용매의 약간의 증발에 의해 야기되는 빌라스틴의 농도에서의 작지만 일반적인 증가가 있다.

[0170] 이 실시예는 6.5 mg/mL 초과의 빌라스틴 농도는 30 ℃에서 1시간 후 및 22 ℃에서 7일 후 pH 4.0 내지 9.0의 범위의 비-완충된 용액에서 안정함을 보여준다. 이들 결과는 도 1(t_0) 및 도 2(t_1)에 도시된다.

[0171] <실시예 2> 다양한 조성물에서 빌라스틴 0.4% w/v 및 HPB 9%의 안구 생점착성

[0172] 동물(랫트)의 눈에서 빌라스틴 0.4% w/v 및 HPB 9% 조성물의 생점착성은 양전자 방출 단층 촬영(PET) 스캔에 의해 측정되었다. 조성물은 증점제 및 등장화제의 함량이 다양하였다: 메틸셀룰로스 및 글리세린; 및 겔화제: 소듐 히알루로네이트 및/또는 겔란검. 양전자 방출 추적기 ^{18}FDG의 첨가를 통해 랫트의 안구 조직에서 각 조성물의 평균 체류 시간을 측정할 수 있었다.

표 4

[0173] 빌라스틴 0.4% w/v 및 HPB 9%를 포함하는 본 발명의 조성물의 안구 평균 체류 시간(ART)

글리세린	메틸셀룰로스	겔란검	소듐 히알루로네이트	ART/분
	---	---	---	80.8
1.61%	0.01%	---	---	59.9
	---	0.2%	---	99.7
1.61%	0.01%	0.2%	---	108.7
	---	---	0.1%	110.4
1.61%	0.01%	---	0.1%	105.7
	---	0.2%	0.1%	111.3
1.61%	0.01%	0.2%	0.1%	107.2

[0174] 표 4는 가장 긴 체류 시간, 또는 안구 생점착성이 소듐 히알루로네이트(HA), 겔란검(GG) 또는 AH 및 GG의 혼합물이 메틸셀룰로스(MC) 및 글리세린 둘 다 있거나 없이 빌라스틴 및 HPB 시클로덱스트린과 함께 조합하여 사용되는 경우 달성됨을 보여준다. 따라서, 그 결과는 적어도 GG 또는 HA가 빌라스틴 및 HPB 및 선택적으로 MC 및 글리세린을 포함하는 조성물의 안구 체류 시간을 증가시키는데 적합함을 보여준다. 결과는 도 3에 도시된다.

[0175] <실시예 3> 안과용 제형의 전임상 생체 내 효능

[0176] 동물 모델

[0177] 수령 시 무게가 300-349 g(Harlan Laboratories Inc./Envigo)이고 표준 하우징 조건(케이지당 2마리) 하에서 유지되는 수컷 Dunkin-Hartley 기니아 피크를 사용하였다. 동물(그룹당 6-10마리)은 안구 결막염의 완전한 회복을 가능하게 하기 위해 2회 연속 사용 사이에 적어도 4일의 세척 기간 이후 재사용하였다.

[0178] 실험 과정

[0179] 빌라스틴의 2가지 수용성 안과용 제형은 0.4% 및 0.6% w/v의 빌라스틴 농도에서 제조되었다. 두 제형은 또한 HPB 90 mg/mL, 메틸셀룰로스 0.1 mg/mL, 소듐 히알루로네이트 1 mg/mL 및 글리세린 16.1 mg/mL을 포함하였다.

[0180] 안과용 제형은 우안(25 ㎕)에 주입하여 적용하고, 2 내지 3분 동안 동물을 고정한 채로 유지하여 결막 낭에서 생성물의 지속성을 보장하였다. 다음으로, 좌안은 시판되는 점안액의 경우 동일한 부피의 상응하는 비히클 또는 NaCl 0.9%를 받았다. 각 동물은 그 자체로 양성 대조군이었다.

[0181] 정해진 시간이 지나면(10분에서 24시간까지), 각 눈에 히스타민 디하이드로클로라이드 용액을 투여하고(NaCl 0.9% 중 5%, 25 ㎕/눈) 2 내지 3분 동안 동물을 고정한 채로 유지함으로써 급성 결막염이 유발되었다. 히스타민에 대한 반응은 적용 후 30분에 평가되었다.

[0182] 각 눈에 대해 다음의 파라미터를 채점하였다: 부종의 정도(결막 부종), 결막 발적 및 혈관 주사(결막 충혈) 및 눈물 분비(눈물흘림증). 심각도는 0 내지 4의 주관적인 등급에 따라 평가되었다(가이드라인 OECD 시험 N° 405: 0 = 정상; 1 = 최소; 2 = 중간; 3 = 극심; 4 = 심각). 각 눈에 대해 각 파라미터의 개별 점수를 추가한 결과(총점수 0 내지 12)는 전체적인 결막염 정도의 평균으로서 간주되었다.

[0183] 통계

[0184] 통계적 의의에 도달하지 않았거나 통계적 의의에 도달했지만 ≤30% 비율로 히스타민 효과를 길항하는 제형은 비활성으로 간주되었다. 각 처리에 대해, 대조군 눈(왼쪽) 및 항히스타민-처리된 눈(오른쪽)에서 총 점수의 평균값이 계산되었다. 또한, 억제율(약리학적 효과의 평균)은 다음 식에 따라 계산되었다:

[0185] 억제율 (%) = [(대조군 점수 - 처리군 점수) / 대조군 점수] x 100

[0186] 통계 분석은 각 처리군을 이의 상응하는 대조군과 비교하여 처리 간의 차이를 비교하기 위해 각각 비-모수적 시험 "Wilcoxon Signed Rank test"(paired data) 및 "Mann-Whitney U-Test"(for independent data)의 사용을 포함하였다. 통계적으로 유의한 차이는 $p<0.05$인 경우 고려되었다.

[0187] **상업적 제형의 효과**

[0188] 아젤라스틴 0.5 mg/mL(Afluon®)은 적용 후 9시간에 활성화되었지만(히스타민-유도 효과의 38.4 % 억제), 12시간 후에는 그렇지 않았다(19.2% 억제). 올로파타딘 1 mg/mL(Opatanol®)은 이의 억제 활성이 투여 후 24시간에

관찰되어(38.0% 억제) 훨씬 더 긴 활성 지속기간을 제공하였다. 이 모델에서 아젤라스틴 및 올로파타딘 간의 관찰된 차이는(도 4 참조), 히스타민-유도 결막 혈관 투과성의 기니아 피그 모델을 이용하여, 계절성 알레르기 결막염의 국소 치료를 위한 시판된 약물의 항히스타민 활성의 지속기간을 비교하는 이전의 증거와 일치한다(Beauregard C, Stephens D, Roberts L, Gamache D and Yanni J. Duration of action of topical antiallergy drugs in a Guinea pig model of histamine-induced conjunctival vascular permeability. J Ocul Pharmacol Ther. 2007, 23: 315-20). 흥미롭게도, 이 히스타민-유도 혈관 누수 동물 모델에서 올로파타딘 0.2% 용액의 연장된 작용 지속기간이 인간 임상 시험에서 확인되었다(Vogelson CT, Abelson MB, Pasquine T, Stephens DM, Gamache DA, Gross RD, Robertson SM, Yanni JM. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. Allergy Asthma Proc. 2004, 25: 69-75).

[0189] **빌라스틴의 농도 효과**

[0190] 상기 기술된 빌라스틴 4 mg/mL (0.4% w/v) 제형이 제조되었고, 작용 지속기간이 측정되었다. 아젤라스틴 0.5 mg/mL와 유사한 방식으로, 기니아 피그에서 히스타민-유도 결막염에 대해 이 제형으로 얻은 활성은 이의 적용 후 9시간까지 유의한 상태로 남아있다(36.4% 억제, 도 4).

[0191] 상기 기술된 빌라스틴 6 mg/mL (0.6% w/v) 제형이 또한 제조되었고, 이의 활성은 빌라스틴 4 mg/mL의 것과 비교되었다. 얻은 결과는 9시간(40.5 및 36.4% 억제) 및 12시간 투여(29.0 및 20.4% 억제) 후에 가장 높은 빌라스틴 농도에서 억제율의 측면에서 거의 개선되지 않음을 나타낸다. 어느 시간에서도 통계적 차이는 발견되지 않았다. 동시에, 올로파타딘 1 mg/mL은 강한 활성을 보여주었다(투여 후 9시간 및 12시간에 각각 75.9 및 63.9% 억제). 빌라스틴의 농도에서의 증가는 효율성 및 효과의 지속기간의 측면에서 현저한 개선을 수반하지 않는다고 결론지었다.

[0192] **메틸셀룰로스의 효과**

[0193] 메틸셀룰로스 0.1 mg/mL의 유무에 따른 등가의 빌라스틴 0.4% w/v 제형의 효율성이 비교되었다. 또한 제형 둘 다 HPB 100 mg/mL, 소듐 히알루로네이트 1 mg/mL 및 겔란검 2 mg/mL을 포함하였다. 투여 후 9시간에 두 제형은 명확하게 활성화되었다(각각 히스타민-유도 효과의 길항 작용의 44.7 대 47.4%). 이들 결과는 메틸셀룰로스가 빌라스틴 0.4% w/v 제형의 활성의 지속기간에 적절한 방식으로 기여하지 않음을 나타낸다.

[0194] **글리세린의 효과**

[0195] 글리세린 16.1 mg/mL의 유무에 따른 등가의 빌라스틴 0.4% w/v 제형의 효율성이 비교되었다. 또한 제형 둘 다 HPB 100 mg/mL, 메틸셀룰로스 0.1 mg/mL, 소듐 히알루로네이트 1 mg/mL 및 겔란검 2 mg/mL을 포함하였다. 투여 후 9시간에 두 제형은 활성화되었다(글리세린 유무에 따른 제형에 대해 각각 33.5 vs 45.8%의 억제). 어느 시간에서도 통계적 차이는 발견되지 않았다. 이들 결과는 글리세린이 빌라스틴 0.4% w/v 제형의 활성의 지속기간에 적절한 방식으로 기여하지 않음을 나타낸다.

[0196] <실시예 4> 안과용 제형의 임상 생체 내 효능

[0197] 이 실시예는 표 5-6 및 도 5-6과 함께 결막 알레르겐 도전(ORA-CAC®) 모델에서 알레르기성 결막염의 치료를 위한 비히클과 비교하여 단일-중심, 이중-마스크, 무작위, 비히클-제어, 2상, 빌라스틴 안과용 용액의 효율성의 투여량 범위 평가(0.2% w/v, 0.4% w/v 및 0.6% w/v)의 결과를 도시한다.

[0198] 빌라스틴의 수용성 안과용 제형은 빌라스틴 농도 0.2% w/v, 0.4% 및 0.6% w/v로 제조되었다. 비히클 제형은 임의의 빌라스틴을 포함하지 않았다. 부형제는 상기 표 1에서 나타낸 바와 같이 또한 HPB 90 mg/mL, 메틸셀룰로스 0.1 mg/mL, 소듐 히알루로네이트 1 mg/mL 및 글리세린 16.1 mg/mL를 포함하였다.

[0199] CAC® 는 안구 알레르기에 대한 조사 치료제를 연구하기 위한 표준화된 모델이다. CAC® 는 알레르겐을 결막에 직접 투여하여 제어된 방식으로 안구 알레르기의 징후 및 증상을 유도한다(예를 들어, 안구 발적, 스웰링 테어링 및 안구 가려움증).

[0200] 할당된 시험 물품의 1회 용량(각 눈에 한 방울)을 CAC® 시험 및 알레르기성 결막염 징후 및 증상 평가 전 15분, 8시간 또는 16시간에 투여되었다. 연구는 대략 6 내지 10주의 기간 동안 8회의 사무실 방문으로 구성되었다. 효능은 ORA, Inc., Andover, Massachusetts, United States, 01810에 의해 수행된 CAC® 모델을 이용하여 평가되

었다. CAC® 모델은 스크리닝, 치료 및 추적 기간을 포함한다.

[0201] 스크리닝 기간에, 방문 1(Visit 1)에서, 대상체는 정보 동의서에 서명하고 알레르기성 피부 검사를 수행하였다. 방문 2(Visit 2)에서, 각각의 적격 대상체는 피부 검사에 대해 양성 반응을 보인 알레르겐을 사용하여 양측 CAC® 적정을 진행하였다. CAC® 이후 양성 반응을 유발한 대상체는 방문 2에서 자격이 있는 동일한 알레르겐을 이용하여 방문 3(Visit 3)에서 CAC® 확인을 받았다.

[0202] 치료 기간은 대상체가 무작위화된 이후 방문 4a(Visit 4a)에서 시작되었다. 이 방문에서 대상체는 그들이 무작위로 받은 치료의 사무실 내 용량을 받았다. 연구 의약의 주입 후 대략 16시간에, 대상체는 방문 4b(Visit 4b)에서 CAC®를 진행하였다. 방문 5a(Visit 5a)에서, 대상체는 동일한 연구 의약의 사무실내 용량을 받았다. 연구 의약의 주입 후 대략 8시간에 대상체는 방문 5b(Visit 5b)에서 CAC®를 진행하였다. 대상체는 CAC® 전 대략 15분에 방문 6(Visit 6)에서 연구 의약의 최종 용량을 받았다.

[0203] 추적 기간에, 모든 대상체에게 29일(±3)에 전화 추적이 수행되었다. 표 5는 방문 일정의 요약을 보여준다.

표 5

[0204] 방문 일정 요약

Visit 1 (Day -50 to Day -22):	스크리닝/정보 동의서/피부 검사
Visit 2 (Day -21 ± 3):	적정 CAC®
Visit 3 (Day -14 ± 3):	확인 CAC®
Visit 4a (Day 1):	등록/부작위화/사무실 내 주입
Visit 4b (Day 1; 16 hours from Visit 4a):	16시간 작용 지속기간 CAC®
Visit 5a (Day 15 ± 3):	사물실 내 주입
Visit 5b (Day 15 ± 3; 8 hours from Visit 5a):	8 시간 작용 지속기간 CAC®
Visit 6 (Day 22 ± 3):	사무실 내 주입/15분 작용 개시 CAC®
Day 29 (± 3):	전화 추적

[0205] 한 곳에서(1) 대략 120명의 대상체를 등록시키기 위해 총 220명의 대상체를 스크리닝하였다. 주요 목표는 알레르기성 결막염의 주요 증상으로서 안구 가려움증을 측정하는 것이다.

[0206] CAC® 모델에서, 각 환자에게는 약물 또는 비히클이 투여되고 특정 도전 시간에 알레르겐에 노출된다. 연구를 위한 도전 시간은 투여 후 15분, 8시간 및 16시간이었다. 이후, 가려움증은 방문 4b(연구 의약의 주입 후 16시간), 5b(연구 의약의 주입 후 8시간) 및 6(주입 후 15분)에서의 도전 시간 후 3분, 5분 및 7분의 측정 시간에 측정되었다. 환자들은 가려움증 점수를 확보하기 위해 그들의 안구 가려움증을 0 내지 4의 척도로 등급을 매기도록 요청을 받았고(반 단위 증가 허용), 각 점수 0에서 가장 작고, 4가 가장 컸다. 따라서, 환자들은 약물 또는 비히클의 3가지 용량을 받았고, 각 용량은 알레르겐 도전이 이어졌고, 이후 논의된 바와 같이 대상체에 의해 안구 가려움증이 평가되었다.

[0207] 치료 성공은 CAC® 이후 3 시점 모두에 대해 적어도 0.5 단위, CAC® 이후 대부분의 시점에 대해 적어도 1 단위로 비히클에 비해 임상적 우월성을 나타내는 빌라스틴 안과용 용액의 적어도 하나의 농도로 정의되었다. 그 시점에서의 이러한 측정 결과는 표 6에 제공되며, 데이터는 도 5 및 6에서 그래프로 제공된다.

표 6

[0208] 최소 제곱 평균(LSMeans)을 이용한 활성-비히클로 계산된 평균 안구 가려움증 점수 치료 차이

Visit	Visit 4b (16시간 지속기간)			Visit 5b (8시간 지속기간)			Visit 6 (15분 지속기간)		
시점(분)	3	5	7	3	5	7	3	5	7

빌라스틴 0.2% w/v	-0.776*	-0.861*	-0.742*	-1.097	-1.118	-1.205	-1.859	-1.657	-1.463
빌라스틴 0.4% w/v	-0.857*	-0.926*	-0.843*	-1.340	-1.206	-1.152	-1.812	-1.459	-1.283
빌라스틴 0.6% w/v	-1.444	-1.649	-1.546	-1.694	-1.685	-1.762	-2.137	-1.984	-1.831

[0209] * 치료 차이에서 임상적 유의성이 없음.

[0210] 빌라스틴 0.6% w/v는 연구 의약 주입 후 15분(방문 6), 8시간(방문 5b) 및 16시간(방문 4b)에서 안구 가려움증의 경감에서 임상적으로 유의한 치료 차이를 가졌다. 빌라스틴 0.2% w/v 및 0.4% w/v는 연구 의약 주입 후 15분(방문 6) 및 8시간(방문 5b)에서 안구 가려움증의 치료에서 임상적으로 유의한 치료 차이를 가졌다. 빌라스틴의 모든 농도는 모든 방문에서 안구 가려움증의 치료에서 비히클로부터 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다.

[0211] 표 6 및 도 5-6에서 도시된 바와 같이, 0.6% w/v 농도의 빌라스틴은 안구 가려움증의 치료를 위해 CAC® 전 16시간에 투여되었을 때(방문 4b) 임상적으로 및 통계적으로 효과적인 유일한 시험 농도였다. 이 데이터는 이 CAC® 연구 전에 0.6% w/v 농도의 빌라스틴의 제형이 주입 후 16시간에 안구 가려움증을 감소시키는데 매우 효과적이라는 징조가 없었기 때문에 특히 놀랍다.

[0212] 급성 결막염의 기니아 피그 모델에서 4 mg/mL(0.4% w/v) 및 6 mg/mL(0.6% w/v) 농도의 빌라스틴 안과용 제형의 생체 내 효능을 평가한 이전의 전임상 분석에서(이전의 실시예에서 처럼), 0.4%에서 0.6% w/v까지의 빌라스틴 농도에서의 증가는 효율성 및 효과의 지속기간의 측면에서 뚜렷한 개선을 수반하지 않았다고 결론지었다. 빌라스틴 0.6% w/v은 적용 후 9시간에 활성이 있는 것으로 간주되었지만, 12시간 이후에는 그렇지 않았다. 또한 올로파타딘 1 mg/mL (Opatanol®)은 이의 억제 활성이 투여 후 24시간에 관찰되어 훨씬 더 긴 활성 지속기간을 제공하는 것으로 확인되었다. 흥미롭게도, 최신 기술은 인간 임상 시험에서 이 히스타민-유도 혈관 누수 동물 모델에서 올로파타딘 0.2% 용액의 연장된 작용 지속기간을 입증한다(Vogelson CT, Abelson MB, Pasquine T, Stephens DM, Gamache DA, Gross RD, Robertson SM, Yanni JM. Preclinical and clinical antiallergic effect of olopatadine 0.2% solution 24 hours after topical ocular administration. Allergy Asthma Proc. 2004, 25: 69-75). 다른 임상 시험에서, 올로파타딘 0.77% 제형에 의해 제공된 안구 가려움증의 완화는 24시간의 기간 내내 유지된다(Torkildsen G., Narvekar A., Bergmann M. Efficacy and safety of olopatadine hydrochloride 0.77% in patients with allergic conjunctivitis using a conjunctival allergen-challenge model. *Clinical Ophthalmology* 2015:9 1703-1713).

[0213] 다른 연구에서, 빌라스틴 및 올로파타딘 항-히스타민 효과는 히스타민-유도 결막 혈관 투과성의 기니아 피그 모델에서 비교되었다. 생체 내 항-히스타민 활성을 측정하기 위해. 기니아 피그에 국소 약물 또는 비히클로 전처리 후 결막하 히스타민 도전이 제공되고, 에반스 블루 염료를 정맥주사하였다. 빌라스틴이 히스타민 도전 전 2 내지 8시간에 투여되는 경우, 50% 효능은 달성되지 않지만 올로파타딘은 0.1% 미만으로 ED_{50}을 유지하였다(May 2008, Volume 49, Issue 13, ARVO Annual Meeting Abstract, Comparative Effects of Olopatadine, Bepotastine, and Bilastine on Conjunctival Mast Cell Stabilization and Histamine-Induced Vascular Permeability, C. Beauregard; D. J. Stephens; S. T. Miller; L. Roberts; D. A. Gamache; J. M. Yanni). 따라서, 현재까지, 최신 기술은 빌라스틴이 생체 내에서 올로파타딘의 항-히스타민 작용의 효능 또는 지속기간과 동일할 수 없음을 분명히 지적한다.

[0214] 그러나, 놀랍게도, 표 6 및 도 5-6에서의 데이터는 0.6% w/v 농도의 빌라스틴이 CAC® 모델에 의해 평가된 바와 같이 비히클에 비해 16시간에 안구 가려움증의 통계적으로 유의한 완화를 제공함을 보여주어 알레르기성 결막염과 관련된 안구 가려움증의 치료에서 0.4% w/v를 초과하는 빌라스틴의 함량을 갖는 제형의 1일 1회 투약을 지지한다.

[0215] 1일 다회 투여에 대한 필요성 및 안구 부작용과 같은 현재 이용가능한 의약의 한계는 특히 삶의 질에 대한 부정적인 영향이 알레르기성 결막염 자체에 의해 부과된 것 이상의 짐으로 여겨지는 경우 치료 이행 불량 또는 치료 중단으로 이어질 수 있다. 더욱이, 1일 1회 요법은 놓친 투여량의 위험을 줄이고 치료 결과 및 증상 제어를 개선하는 환자 순응도에 유의적으로 기여하는 것으로 나타났다.

[0216] 따라서, 항알레르기성 점안제의 1회 용량으로 알레르기성 결막염 증상을 관리하는데 어려움이 있어 결과적으로 2차 용량을 이용해야만 하는 환자는 적어도 0.4% w/v의 빌라스틴의 함량을 갖는 제형의 1일 1회 투여 요법의 증가된 편의성으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0217] <실시예 5> 안과용 제형의 안구 생체 내 생체분포

[0218] 이 실시예는 본 발명의 안과용 제형 내 빌라스틴이 토끼 눈에 투여 시 각막, 홍채, 망막 및 수정체 조직과 비교하여 주로 결막에서 발견됨을 보여주는 실시예 4의 결과를 입증한다.

[0219] 빌라스틴의 수용성 안과용 제형은 0.6% w/v의 빌라스틴 농도로 제조되었다. 부형제는 상기 표 1에 나타낸 바와 같이 또한 HPB 90 mg/mL, 메틸셀룰로스 0.1 mg/mL, 소듐 히알루로네이트 1 mg/mL 및 글리세린 16.1 mg/mL를 포함하였다.

[0220] 이 실시예의 결과는 다음의 우수 실험실 실습 표준에 따라 얻었다:

[0221] ● Real Decreto (Royal Decree) 1369/2000 of 19 July (Spain)

[0222] ● OECD Principles of Good Laboratory Practice (1997년에 개정됨), ENV/MC/CHEM(98)17;

[0223] ● EC Commission Directive 2004/10/EC of 11 February 20;

[0224] ● Arrete du 14 Mars 2000 (France), 2004/10/EC

[0225] ● OECD ENV/JM/MONO (2002) 9, 25 June 2002

[0226] ● FDA Guidance For Industry - Bioanalytical Method Validation - May 2018, 및

[0227] ● EMA Guideline on bioanalytical method validation EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev 1 Corr 2 - July 2011

[0228] 4-5월령의 Dutch Belted 토끼 42마리를 시험 대상체로 선택하였다. 처리 시작 시 동물의 무게는 1.6 내지 2.1 kg이었다.

[0229] 동물 관리 및 사육:

[0230] 적응: 12-14일

[0231] 수의학 검사: 도착 및 처리 시작 전, 동물을 수의사에게 검사하였다.

[0232] 조건: 배리어 시스템 뒤에 있는 최적의 위생 조건. 시간당 14-16번 공기 교환으로 에어컨이 가동되며, 19-21℃의 실내온도 및 습도가 50 내지 85%인 환경이 지속적으로 모니터링됨. 12시간 형광등/12시간 암 조건.

[0233] 수용: 개별 노릴(Noryl) 케이지(65.3 x 65.3 x 47 cm).

[0234] 식이: 펠렛화된 표준 Teklad 2030C 토끼 식이 무제한(Envigo RMS, S.L.사에 의해 공급).

[0235] 물: 임의의 병에 담긴 수돗물

[0236] 환경 강화 프로그램: 스트레스를 줄이고, 건강을 개선하며 행동을 개선하기 위해 이 종에 맞는 다양한 유형의 재료가 공급되었다.

[0237] 동물은 각 눈에 한번 안과용 제형 30㎕를 받았다. 안과용 제형은 자동 피펫에 의해 각 동물의 양 눈에 직접 배치되었다. 새로운 피펫 팁을 각 눈에 사용하였다.

[0238] 시험 동물의 눈은 주입 후 세척되지 않았다. 동물은 투여 전에 무게를 재고 투여 후 관찰하여 임의의 가능한 임상 징후를 기록하였다.

[0239] 각 시점에서(0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24 시간), 2-3마리의 동물을 희생시키고, 양 눈으로부터 하기 조직을 수집하였다: 수양액, 유리액, 각막, 결막, 홍채/섬모체, 수정체 및 망막/맥락막. 샘플링 후 직접적으로, 모든 고체 매트릭스를 칭량하여(4 십진수 정밀도) 수집된 각 조직의 함량을 측정하였다.

[0240] 빌라스틴의 농도는 LC-MS/MS에 의해 측정되었다.

[0241] 빌라스틴 분석은 연구 18-014A 내지 18-014H에서, 2018년 5월 FDA의 산업-생체분석 방법 검증에 대한 지침에 따른 Eurofins|ADME BIOANALYSES 및 2011년 7월 21일 EMA 가이드라인-EMEA/CHMP/EWP/192217/2009에서 이미 개발 및 검증된 분석 방법에 따라 수행되었다:

[0242] - 토끼 혈장에 대해서는 PKH/MOA/1022,

[0243] - 토끼 수양액에 대해서는 PKH/MOA/1042,

[0244] - 토끼 유리액에 대해서는 PKH/MOA/1043,

[0245] - 토끼 각막 균질액에 대해서는 PKH/MOA/1028,

[0246] - 토끼 홍채/섬모체 균질액에 대해서는 PKH/MOA/1041,

[0247] - 토끼 결막 균질액에 대해서는 PKH/MOA/1036,

[0248] - 토끼 수정체 균질액에 대해서는 PKH/MOA/1032,

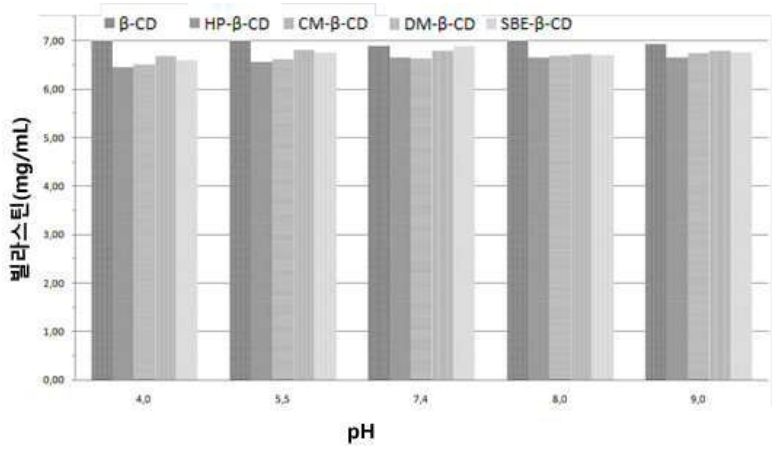
[0249] - 토끼 망막/맥락막 균질액에 대해서는 PKH/MOA/1029.

[0250] 분석 방법은 혈장에 대한 단백질 침전 및 다른 매트릭스에 대한 희석을 포함하고 이어서 내부 표준으로서 F21201RR (Bilastine-d6)를 이용하여 LC-MS/MS 분석을 수반한다.

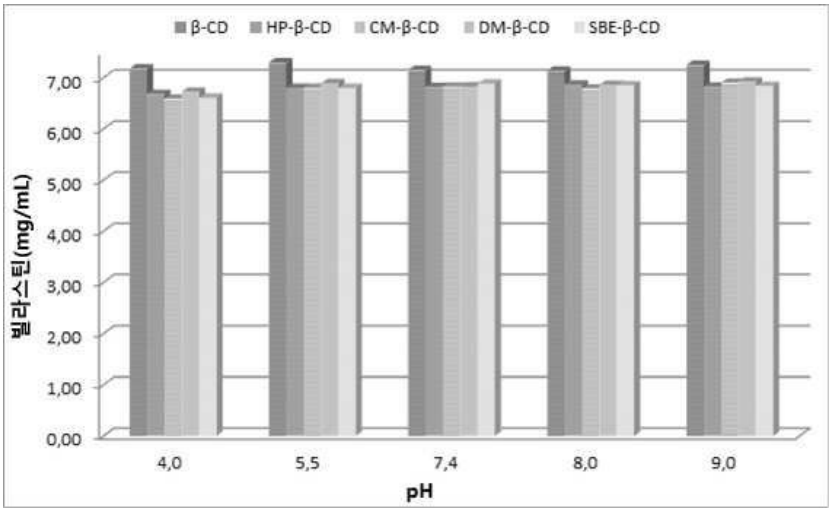
[0251] 결과는 투여 후 24시간에 빌라스틴의 유의적인 농도가 결막에서 발견되는 한편(평균값: 388.45 ng/g), 나머지 안구 조직은 낮은 빌라스틴 농도를 포함하는 것으로 나타났다: 각막(평균값 28.68 ng/g), 홍채/섬모체(12.42 ng), 망막/맥락막(1.91 ng/g) 및 수정체(0.12 ng/g).

도면

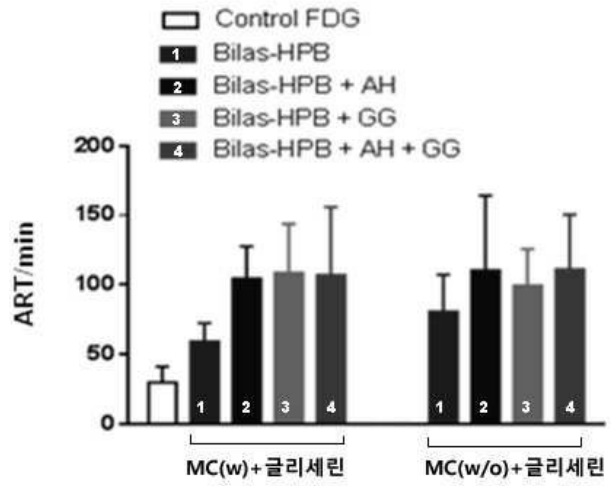
도면1



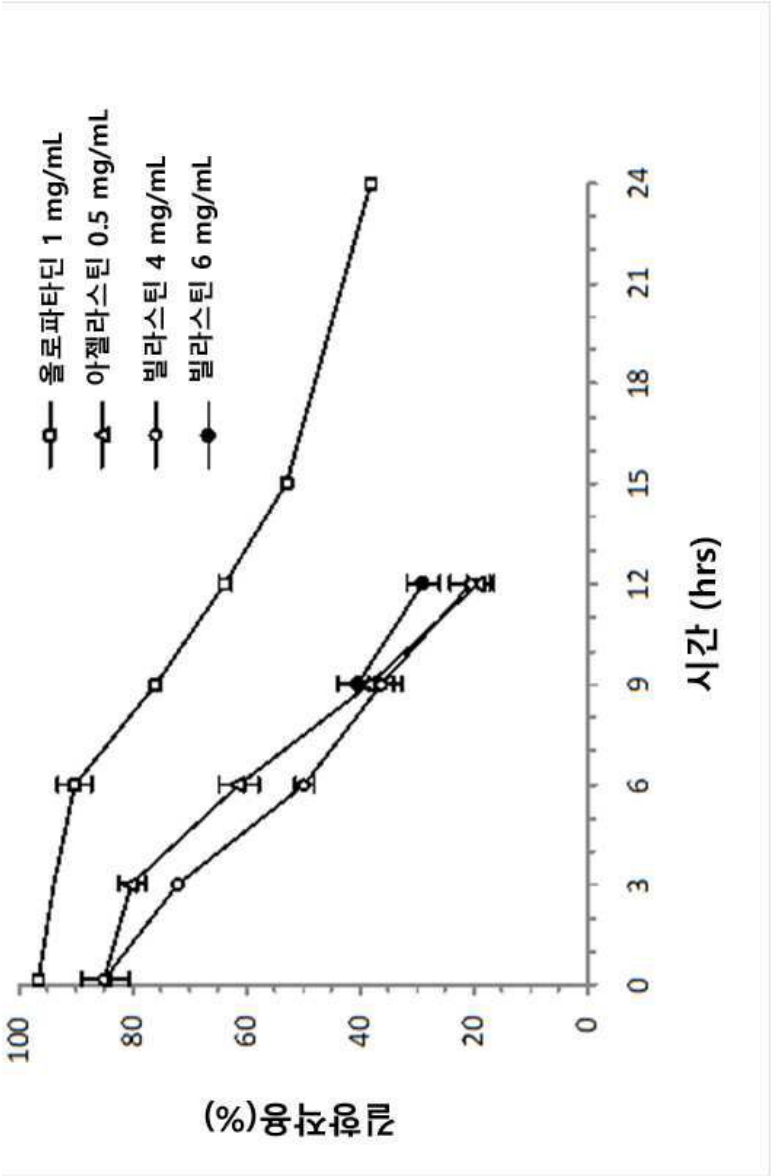
도면2



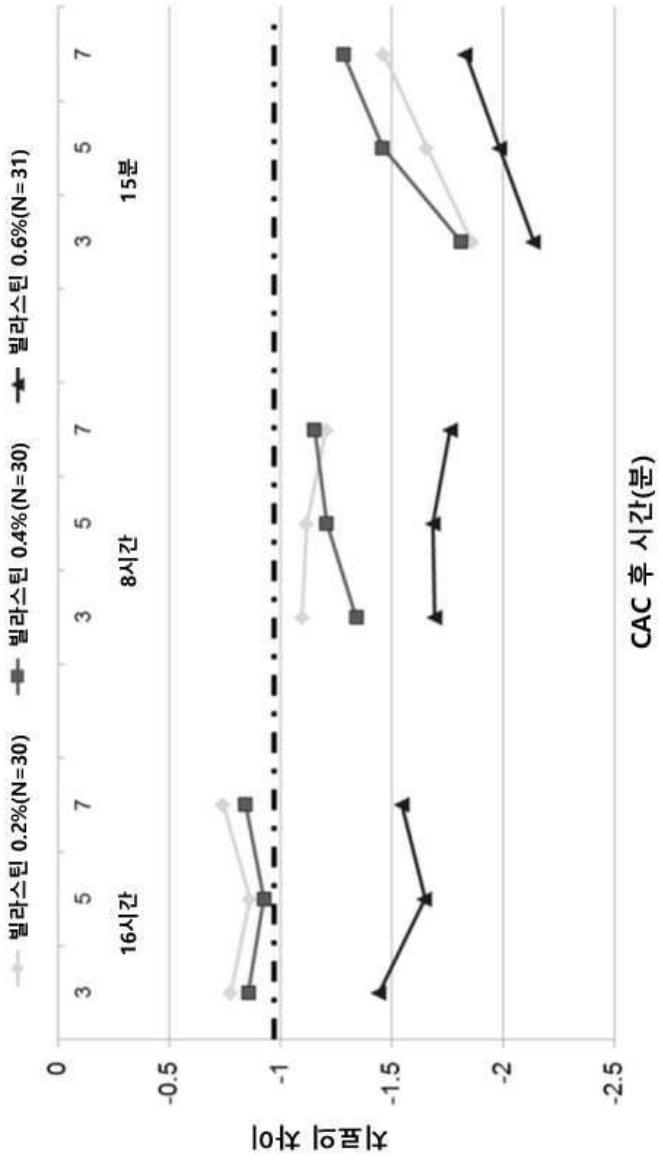
도면3


Control FDG
Bilas-HPB
Bilas-HPB + AH
Bilas-HPB + GG
Bilas-HPB + AH + GG
ART/min
200
150
100
50
0
1
2
3
4
MC(w)+글리세린
MC(w/o)+글리세린

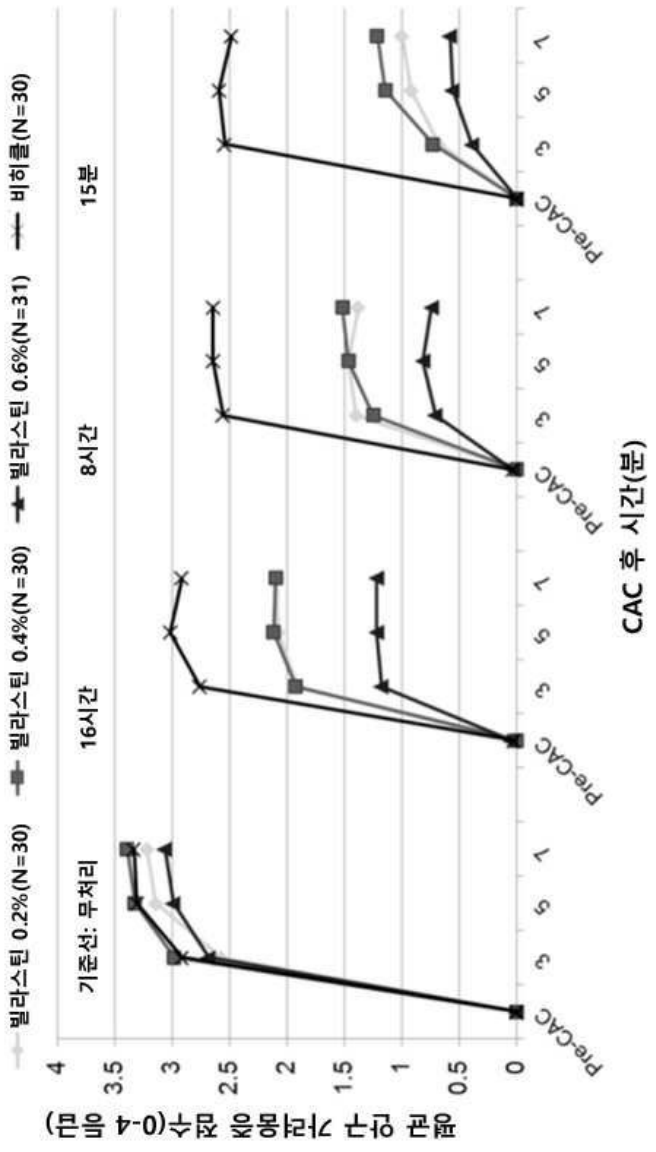
도면4


올로파타딘 1 mg/mL
아젤라스틴 0.5 mg/mL
빌라스틴 4 mg/mL
빌라스틴 6 mg/mL
100
80
60
40
20
0
(%)길항작용
0
3
6
9
12
15
18
21
24
시간 (hrs)

도면5


빌라스틴 0.2%(N=30)
빌라스틴 0.4%(N=30)
빌라스틴 0.6%(N=31)
16시간
8시간
15분
0
-0.5
-1
-1.5
-2
-2.5
3
5
7
3
5
7
3
5
7
치료의 차이
CAC 후 시간(분)

도면6


빌라스틴 0.2%(N=30)
빌라스틴 0.4%(N=30)
빌라스틴 0.6%(N=31)
비히클(N=30)
기준선: 무처리
16시간
8시간
15분
평균 안구 가려움증 점수(0-4 등급)
CAC 후 시간(분)
Pre-CAC
1
5
3