(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0121320
(43) 공개일자 2024년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/38* (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01) *A61K 9/08* (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7023896
(22) 출원일자(국제) 2022년12월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/081775
(87) 국제공개번호 WO 2023/114986
국제공개일자 2023년06월22일
(30) 우선권주장
63/290,781 2021년12월17일 미국(US)

(71) 출원인
에어리 파마슈티컬즈, 인코포레이티드
미국 76134 텍사스 포트 워스 사우스 프리웨이 6201
(72) 발명자
조시 안잘리
미국 07921 뉴저지 베드민스터 힐스 드라이브 550 써드 플로어
(74) 대리인
김진희, 김태홍

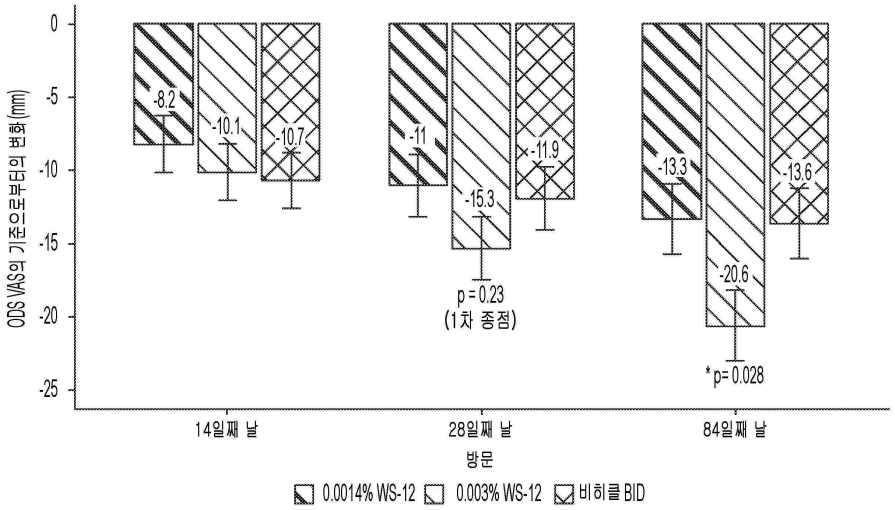
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **안과용 약학 조성물 및 이의 용도**

(57) 요 약

본원은 안구 건조증의 효과적인 치료를 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증을 효과적으로 치료하거나, 안구 건조증의 감소를 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증을 효과적으로 감소시키거나, 안구 건조증의 확률 감소를 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증의 확률을 효과적으로 감소시키거나, 안구 건조증의 징후 또는 증상의 치료, 예방 또는 완화를 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증의 징후 또는 증상을 치료하거나, 예방하거나 완화하기 위한, (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드(WS-12)를 포함하는 안과용 약학 조성물을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 47/44 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 27/04 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

안과용 약학 조성물로서,

약 0.0005 %w/v 내지 약 0.01 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염;

약 0.1 %w/v 내지 약 5 %w/v의 가용화제;

약 0.1 %w/v 내지 약 0.5 %w/v의 점도 개질제;

완충제; 및

약 0.1 %w/v 내지 약 1.0 %w/v의 장성 조절제(tonicity agent)

를 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 약 5.0 내지 약 8.5의 pH를 가진 안과용 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 6.7 내지 약 7.3의 pH를 가진 안과용 약학 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, pH 조절제를 추가로 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, pH 조절제가 1 N 수산화나트륨이고, pH가 약 7로 조절되는 것인 안과용 약학 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 가용화제는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400, 피마자유, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트 또는 폴리옥실 35 피마자유로부터 선택되는 것인 안과용 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 가용화제가 폴리옥실 35 피마자유인 안과용 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 점도 개질제는 셀룰로오스 유도체, 점토(예를 들어 규산염, 예를 들어 규산알루미늄 또는 규산마그네슘), 천연 검, 합성 중합체, 콜로이드성 이산화규소, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 것인 안과용 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

셀룰로오스 유도체는 메틸셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스로부터 선택되고;

점토는 헥토라이트, 벤토나이트, 규산알루미늄, 규산마그네슘, 고령토, 또는 이들의 조합으로부터 선택되고;

천연 검은 아카시아, 구아 검, 트라가칸트, 잔탄 검, 알긴산염, 카라기난 또는 로커스트 콩 검으로부터 선택되

는 것인 안과용 약학 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 점도 개질제가 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 것인 안과용 약학 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 장성 조절제가 덱스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨 또는 염화나트륨으로부터 선택되는 것인 안과용 약학 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 장성 조절제가 염화나트륨인 안과용 약학 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제가 인산염 완충제, 구연산염 완충제, TRIS 염기, TRIS HCl, PBS, HEPES, MES, PIPES 또는 TES로부터 선택되는 것인 안과용 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 완충제가 인산염 완충제인 안과용 약학 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 정제수를 추가로 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

약 0.003 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

약 0.0014 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 18

안과용 약학 조성물로서,

약 0.003 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7.0의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

약 1.0 mℓ까지 충분한 양의 정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 19

안과용 약학 조성물로서,

약 0.0014 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7.0의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

약 1.0 mℓ까지 충분한 양의 정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물.

청구항 20

안구 건조증의 치료 또는 안구 건조증의 확률 감소를 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증을 치료하거나 안구 건조증의 확률을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 안과용 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 21

눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애의 치료, 또는 이러한 안과 질환 또는 장애의 징후 또는 증상의 감소를 필요로 하는 대상체에서 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애를 치료하거나, 이러한 안과 질환 또는 장애의 징후 또는 증상을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 안과용 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 안과 질환 또는 장애가 안구 건조증인 방법.

청구항 23

눈물 생성과 관련된 안구 자극의 치료 또는 눈물 생성과 관련된 안구 자극의 감소를 필요로 하는 대상체에서 눈물 생성과 관련된 안구 자극을 치료하거나 눈물 생성과 관련된 안구 자극을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 안과용 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 24

안구 건조증의 치료 또는 안구 건조증의 확률 감소를 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증을 치료하거나 안구 건조증의 확률을 감소시키는 방법으로서,

약 0.003 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

안구 건조증의 치료 또는 안구 건조증의 확률 감소를 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증을 치료하거나 안구 건조증의 확률을 감소시키는 방법으로서,

약 0.0014 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 26

눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애의 치료, 또는 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애의 징후 또는 증상의 감소를 필요로 하는 대상체에서 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애를 치료하거나, 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애의 징후 또는 증상을 감소시키는 방법으로서,

약 0.003 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 27

눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애의 치료, 또는 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애의 징후 또는

증상의 감소를 필요로 하는 대상체에서 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애를 치료하거나, 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애의 징후 또는 증상을 감소시키는 방법으로서,

약 0.0014 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 안과 질환 또는 장애가 안구 건조증인 방법.

청구항 29

눈물 생성과 관련된 안구 자극의 치료 또는 눈물 생성과 관련된 안구 자극의 감소를 필요로 하는 대상체에서 눈물 생성과 관련된 안구 자극을 치료하거나 눈물 생성과 관련된 안구 자극을 감소시키는 방법으로서,

약 0.003 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 30

눈물 생성과 관련된 안구 자극의 치료 또는 눈물 생성과 관련된 안구 자극의 감소를 필요로 하는 대상체에서 눈물 생성과 관련된 안구 자극을 치료하거나 눈물 생성과 관련된 안구 자극을 감소시키는 방법으로서,

약 0.0014 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

약 0.78 %w/v의 인산이수소나트륨 이수화물 완충제;

약 0.55 %w/v의 NaCl;

약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

정제수

를 포함하는 안과용 약학 조성물의 치료 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31

제20항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 안과용 약학 조성물을 대상체에게 국소 투여하는 것인 방법.

청구항 32

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리올레핀 용기에 보관되는 안과용 약학 조성물.

발명의 설명

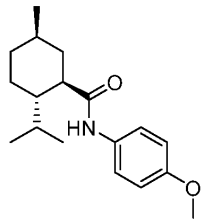
기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본원은 2021년 12월 17일에 출원된 미국 특허 출원 제US 63/290,781호의 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **분야**

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드(WS-12)의 안과용 약학 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. WS-12의 구조는 아래에 제시되어 있다:



[0005] WS-12

배 경 기 술

[0006] 안구 표면 및 기타 노출된 점막의 습윤도는 외분비선에 의해 생성된 지속적인 수성 유체 분비에 의해 유지된다. 이 과정의 교란은 특히 노인들 사이에 널리 퍼진 눈, 입 및 질 건조 증후군을 유발한다(Moss, S. E., et al. 2008. Optom. Vis. Sci. 85:668-674; Barker, K. E. & Savage, N. W. 2005. Aust. Dent. J. 50:220-223; Leiblum, S. R., et al. 2009. J. Sex Med 6:2425-2433). 정서적 또는 외인성 자극성 자극의 부재 하에 발생하는 눈물 흐름은 '기본' 눈물 분비로서 지칭된다. 눈에서 기본 눈물 흐름은 환경 조건 및 깜박임 속도의 변경에 따라 조절된다(Dartt, D. A. 2009, Prog. Retin. Eye Res. 28:155-177). 눈물 생성은 또한 안구 표면 자극 시 현저하게 증가한다(Acosta, M.C. et al. 2004. Invest Ophalmol. Vis. Sci. 45:2333-2336). 자극적인 자극은 통증(Belmonte, C., et al. 2004. Exp. Eye Res. 78:513-525) 및 자극 유도 눈물 생성을 유발하는 유해한 기계적 힘, 해로운 열 및 자극성 화학물질에 민감한 기계-통증수용체 및 다중모드 통증수용체 삼차 신경 말단에 의해 검출된다. 그러나, 기본 눈물 생성 속도를 조절하기 위해 안구 표면 건조함을 감지하는 역할을 하는 신경 구조는 정의되지 않은 상태로 남아있다.

[0007] 각막건조증으로서도 알려진 안구 건조증은 결막의 지속적인 건조함 및 각막의 혼탁을 특징으로 하는 질환이다. 본원에서 사용된 바와 같이, 안구 건조증은 마이봄샘 기능장애 또는 MGD로서 알려진 장애도 포함한다.

[0008] 미국에서만 3천만 명이 넘는 사람들이 안구 건조증을 앓고 있으나, 실제로 치료를 받는 사람은 10% 미만이다. 더욱이, 안구 건조증의 유병률은 인구 노령화, 및 콘택트 렌즈, 컴퓨터, 스마트폰 및 태블릿의 더 빈번한 사용의 결과로서 계속 상승하고 있다. 안구 건조증은 환자가 안과의사 또는 검안사와 진료 예약을 하고자 하는 이유 중 가장 흔한 질환 또는 장애 중 하나를 대표하는 것으로 여겨지고, 이러한 환자의 대다수는 약학적 개입 또는 누점 플러그를 받지 않는다(Stonecipher *et al.*, *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2013, 9:409-415).

[0009] 다수의 원인이 노인에서 더 흔한 안구 건조증을 유발할 수 있다. 안구 건조증을 유발하거나 이와 관련된 질환 또는 장애 중에는 감소된 기능, 마이봄샘의 염증 또는 폐쇄, 비타민 A 결핍, 쇼그렌 증후군, 류마티스 관절염 및 기타 류마티스성 질환, 화학적 또는 열적 화상, 또는 약물, 예컨대, 아테놀롤, 클로르페니라민, 하이드로클로로티아자이드, 이소트레티노인, 케토롤락, 케토티펜, 레보카바스틴, 레보플록사신, 옥시부티닌 또는 톨테로딘이 있다.

[0010] 안구 건조증의 치료는 질환의 초기 단계에서 효과적일 수 있는 코르티코스테로이드, 비타민 A 보충제, 및 눈물

생성을 증가시키는 약물인 필로카르핀의 사용을 포함한다. 결막에 도포할 때 건조함을 줄이기 위해 인공 눈물, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로스) 용액, 및 카보머 겔과 같은 제제가 사용된다. 그러나, 이 치료들은 그들 각각의 효능 및 독성에 관한 분명한 한계를 가진다.

[0011] 따라서, 대상체의 눈물 생성과 관련된 질환 또는 장애의 징후 또는 증상을 치료하거나 감소시키는 안과용 약학 조성물을 제공할 필요가 있다. 투여되는 각각의 용량에서 안과용 약학 조성물의 약학 활성을 최대화하기 위해 이러한 안과용 약학 조성물에 함유된 약학 활성 성분 또는 성분들의 안정성이 유지되는 이러한 안과용 약학 조성물을 제공할 필요도 있다. 대상체에 유해한 영향을 미칠 수 있는 보존제를 함유하지 않는, 대상체에서 안구 건조증 및 이의 징후 또는 증상을 치료하거나 확률을 감소시키는 안과용 약학 조성물도 필요하다.

[0012] 국제 출원 공개 제WO 2012/032209호는 TRPM8 칼슘 채널의 아고니스트이며 각막건조증 또는 안구 건조증을 치료하는 데 유용한 WS-12를 설명한다. 투여되는 각각의 용량에서 WS-12의 약학 활성을 최대화하기 위해 WS-12 수성 안과용 조성물의 안정성을 유지하는 것이 중요하다. 따라서, 다른 유형의 외부 효과 중에서 증가된 온도, 습도, 및 광(특히 자외선)에의 노출과 관련하여 WS-12의 안정성을 유지할 수 있는 용기 내에 WS-12를 포함하는 안과용 약학 조성물이 필요하다.

[0013] 본원에서 임의의 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 개시내용에 대한 선행 기술로서 이용 가능하다는 것을 인정하는 것으로서 간주되어서는 안 된다.

발명의 내용

[0014] 본원은 (a) 대상체의 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애, 예를 들어, 안구 건조증의 치료 또는 확률 감소; (b) 이러한 안과 질환 또는 장애의 징후 또는 증상의 치료 또는 감소; 또는 (c) (a)와 (b)의 조합에 유용한 신규 안과용 약학 조성물을 제공한다. 또한, 대상체의 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애를 치료하고/하거나 이러한 안과 질환 또는 장애의 징후 또는 증상을 치료하거나 감소시키는 방법도 제공한다.

[0015] 광범위하게는, 본 개시내용은 약 0.0005 %w/v 내지 약 0.01 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드(WS-12) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 약 0.1 %w/v 내지 약 5 %w/v의 가용화제, 약 0.1 %w/v 내지 약 0.5 %w/v의 점도 개질제, 약 0.3 %w/v 내지 약 1 %w/v의 완충제, 및 약 0.1 %w/v 내지 약 1.0 %w/v의 장성 조절제(tonicity agent)를 포함하는 안과용 약학 조성물까지 확장된다.

[0016] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 pH는 약 pH 5.0 내지 약 8.5일 수 있다. 보다 구체적으로, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 pH는 약 6.7 내지 약 7.3일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 pH는 약 7이다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 원하는 pH를 얻기 위해 pH 조절제를 추가로 포함할 수 있다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 pH 조절제를 포함하는 수많은 pH 조절제가 적용된다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 적용되는 pH 조절제의 구체적인 예는 수산화나트륨(예를 들어, 1 N 수산화나트륨)이다. pH를 약 7로 조절하기 위해 충분한 양의 1 N 수산화나트륨이 첨가된다.

[0017] 더욱이, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 적용되는 가용화제는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400, 피마자유, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트(TWEEN 80), 폴리옥실 35 피마자유(KOLLIPHOR® EL) 및 정제된 폴리옥실 35 피마자유(KOLLIPHOR® ELP)뿐만 아니라, 이들의 임의의 조합도 포함한다. 특정 실시양태에서, 가용화제는 폴리옥실 35 피마자유(KOLLIPHOR® EL)이다.

[0018] 식품 첨가제에 대한 합동 FAO/WHO 전문가 위원회(JECFA)에 따르면, WS-12는 물에서 불용성을 띠고, 아보카도 오일 또는 에탄올에서 단지 약간의 가용성을 띤다. 예상외로, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 옥사이드-포름알데하이드-파라-옥틸페놀 공중합체(틸록사폴(Tyloxapol))를 비롯한 특정 부형제는 활성제 WS-12를 만족스럽게 가용화시키지 못한 반면, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400, 피마자유, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트(TWEEN 80), 폴리옥실 35 피마자유(KOLLIPHOR® EL 또는 KOLLIPHOR® ELP)를 비롯한 다른 부형제는 활성제 WS-12를 만족스럽게 가용화시켰다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 1.5 내지 약 5 w/v%의 폴리에틸렌 글리콜 400을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 1 w/v%의 피마자유를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 0.1 내지 약 4 w/v%의 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 약 1 내지 약 5 w/v%의 폴리옥실 35 피마자유를 포함한다.

[0019] 더욱이, 몇 가지만 예로 들자면, 셀룰로오스 유도체, 점토, 규산알루미늄 또는 규산마그네슘, 천연 검, 합성 중합체; 콜로이드성 이산화규소, 규산염, 및 이들의 임의의 조합과 같은 다양한 점도 개질제는 본 개시내용의 안

과용 약학 조성물에 쉽게 사용될 수 있다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 적용되는 셀룰로오스 유도체의 구체적인 예는 메틸셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하나, 확실히 이들로 제한되지 않는다. 마찬가지로, 헥토라이트, 벤토나이트, 규산알루미늄 및/또는 규산마그네슘, 및 고령토와 같은 몇몇 점토도 사용될 수 있다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 적용되는 천연 검은 아카시아, 구아 검, 트라가칸트, 잔탄 검, 알긴산염, 카라기난, 로커스트 콩 검, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 특정 실시양태에서, 점도 개질제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(하이프로멜로스)이다.

[0020] 더욱이, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에서, 적용되는 구체적인 장성 조절제는 염화나트륨이다.

[0021] 다수의 완충제가 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 적용된다. 예는 인산염 완충제, 구연산염 완충제, TRIS 염기, TRIS HCl, PBS, HEPES, MES, PIPES 및 TES를 포함하나, 확실히 이들로 제한되지 않는다. 다른 완충제 예는 붕산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 완충제는 인산염을 포함한다.

[0022] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 정제수를 추가로 포함한다.

[0023] 유사하게, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 구체적인 예는 다음을 포함한다:

[0024] (a) 약 0.003 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

[0025] (b) 약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

[0026] (c) 약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

[0027] (d) 약 0.78 %w/v의 인산염 완충제(예를 들어, 인산나트륨 완충제, 예를 들어, 인산일나트륨 또는 인산이수소나트륨 이수화물);

[0028] (e) 약 0.55 %w/v의 NaCl;

[0029] (f) 약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

[0030] (g) 정제수.

[0031] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 또 다른 예는 다음을 포함한다:

[0032] (a) 0.003 ± 15 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

[0033] (b) 0.14 ± 15 %w/v의 하이프로멜로스;

[0034] (c) 3.0 ± 15%(w/v)의 폴리옥실 35 피마자유;

[0035] (d) 0.78 ± 15 %w/v의 인산염 완충제(예를 들어, 인산나트륨 완충제, 예를 들어, 인산일나트륨 또는 인산이수소나트륨 이수화물);

[0036] (e) 0.55 ± 15 %w/v의 NaCl;

[0037] (f) 약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

[0038] (g) 정제수.

[0039] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 또 다른 예는 다음을 포함한다:

[0040] (a) 0.003 ± 10 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

[0041] (b) 0.14 ± 10 %w/v의 하이프로멜로스;

[0042] (c) 3.0 ± 10 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

[0043] (d) 0.78 ± 10 %w/v의 인산염 완충제(예를 들어, 인산나트륨 완충제, 예를 들어, 인산일나트륨 또는 인산이수소나트륨 이수화물);

[0044] (e) 0.55 ± 10 %w/v의 NaCl;

[0045] (f) 약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

[0046] (g) 정제수.

[0047] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 또 다른 예는 다음을 포함한다:

[0048] (a) 약 0.0014 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

[0049] (b) 약 0.14 %w/v의 하이프로멜로스;

[0050] (c) 약 3.0 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

[0051] (d) 약 0.78 %w/v의 인산염 완충제(예를 들어, 인산나트륨 완충제, 예를 들어, 인산일나트륨 또는 인산이수소나트륨 이수화물)

[0052] (e) 약 0.55 %w/v의 NaCl;

[0053] (f) 약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

[0054] (g) 정제수.

[0055] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 또 다른 예는 다음을 포함한다:

[0056] (a) 약 0.0014 ± 15 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

[0057] (b) 약 0.14 ± 15 %w/v의 하이프로멜로스;

[0058] (c) 약 3.0 ± 15 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

[0059] (d) 약 0.78 ± 15 %w/v의 인산염 완충제(예를 들어, 인산나트륨 완충제, 예를 들어, 인산일나트륨 또는 인산이수소나트륨 이수화물)

[0060] (e) 약 0.55 ± 15 %w/v의 NaCl;

[0061] (f) 약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

[0062] (g) 정제수.

[0063] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 또 다른 예는 다음을 포함한다:

[0064] (a) 약 0.0014 ± 10 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드;

[0065] (b) 약 0.14 ± 10 %w/v의 하이프로멜로스;

[0066] (c) 약 3.0 ± 10 %w/v의 폴리옥실 35 피마자유;

[0067] (d) 약 0.78 ± 10 %w/v의 인산염 완충제(예를 들어, 인산나트륨 완충제, 예를 들어, 인산일나트륨 또는 인산이수소나트륨 이수화물)

[0068] (e) 약 0.55 ± 10 %w/v의 NaCl;

[0069] (f) 약 7의 pH를 가진 안과용 약학 조성물을 제공하기에 충분한 양의 NaOH(예를 들어, 1 N NaOH); 및

[0070] (g) 정제수.

[0071] 또한, 본 개시내용은 본원에 개시된 안과용 약학 조성물을 사용하여 다양한 안과 질환 또는 장애, 및/또는 이러한 질환 또는 장애와 관련된 징후 또는 증상을 치료하는 다양한 방법까지 더 확장된다.

[0072] 특히, 본 개시내용은 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애를 치료하고/하거나 이의 징후 또는 증상을 감소시키는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법까지 확장된다. 구체적인 실시양태에서, 안과 질환 또는 장애는 안구 건조증이다.

[0073] 본 개시내용은 눈물 생성과 관련된 안구 자극의 치료 또는 감소를 필요로 하는 대상체에서 눈물 생성과 관련된 안구 자극을 치료하거나 감소시키는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법까지 더 확장된다.

[0074] 또한, 안과 질환 또는 장애의 징후 또는 증상의 치료 또는 감소를 필요로 하는 대상체에서 안과 질환 또는 장애

의 징후 또는 증상을 치료하거나 감소시키는 방법으로서, 치료 유효량의 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법도 제공한다. 따라서, 본 개시내용의 방법은 안과 질환 또는 장애, 예컨대, 안구 건조증의 징후 또는 증상을 치료하거나 감소시키는 데 쉽게 적용된다. 치료 유효량의 본 개시내용의 안과용 약학 조성물로 쉽게 치료할 수 있거나 감소시킬 수 있는 안구 건조증의 이러한 증상의 예는 시각적 아날로그 척도(VAS) 증상 점수(안구 불편감 점수[ODS], 눈 건조함 점수 또는 안구 통증 점수)의 감소, 또는 문헌[Schaumberg *et al.*, "Global Dry Eye Symptom Index", The Ocular Surface, 5(1):50-57 (2007)]에 개시되고 검증되었고 몇 가지만 예로 들자면 시각적 아날로그 척도(SANDE 설문지), 눈 건조함, 및 안구 통증 또는 자극을 기준으로 안구 건조증 증상의 빈도 및 중증도를 정량하도록 설계된 "안구 건조증의 증상 평가" 설문지로부터 얻은 점수의 감소를 포함한다. 마찬가지로, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물로 치료할 수 있거나 감소시킬 수 있는 안구 건조증의 징후는 쉬르머(Schirmer) 점수(마취되지 않은 상태 및 마취된 상태), 안구 표면 염색, 결막 충혈, 눈물막 파괴 시간 및 눈물 생성을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 1903년 오토 쉬르머(Otto Schirmer)에 의해 처음 개시된 쉬르머 검사는 대상체의 눈이 눈을 촉촉하게 유지하기에 충분한 눈물을 생성하는지를 검사하도록 설계된다(Schirmer O, Studien zur Physiologie und Pathologie der Tranenabsonderung und Tranenbfuhr(Arch. Klin. Opthalmol. 56: 197-291 (1903)). 따라서, 이 검사는 대상체가 눈을 윤활할 만큼 충분한 양의 눈물을 생성하는지를 확인하는 것과 관련된다. 안구 염색은 안구 건조증 질환 또는 장애에 대한 징후로서도 사용된다. 안구 표면 염색에서, 염료는 눈의 표면에서 이상을 발견하기 위해 눈의 표면에 배치된다. 일단 염료가 눈에 배치되면, 염료를 사용함으로써 관찰된 염색의 패턴이 통상적으로 이미지화를 통해 기록된다. 그 다음, 이미지화된 염색 패턴은 안구 건조증의 존재와 중증도를 진단하는 데 사용될 수 있다. 몇 가지만을 예로 들자면 로즈 벵갈(Rose Bengal), 리사민 그린(lissamine green) 및 플루오레세인(Fluorescein)을 포함하나 이들로 제한되지 않는 다양한 염료가 안구 표면 염색에 적용된다.

[0075] 본 개시내용의 이들 및 다른 측면은 다음 도면 및 상세한 설명을 참조함으로써 더 잘 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0076] 도 1은 치료 유효량의 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 투여받은 대상체의 안구 불편감(ODS-VAS)의 보고된 변화를 제시하는 막대 그래프이다(* = $p<0.05$).

도 2는 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 투여받은 대상체에서 관찰된 SANDE 점수의 변화를 제시하는 막대 그래프이다.

도 3은 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 투여받은 대상체에서 관찰된 안구 건조증 질환 증상 VAS 점수 눈 건조함(EDS-VAS)의 변화를, 이러한 투여 전에 관찰된 눈 건조함과 비교하여 제시하는 막대 그래프이다.

도 4는 기준 방문에서 얻은 점수와, 본원에 개시된 0.0014 %w/v 또는 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물을 사용한 치료를 이용한, 본원에 기재된 연구의 28일째 날 및 84일째 날 대상체로부터 얻은 점수 사이에 관찰된, 마취된 대상체에 대한 쉬르머 점수의 변화를 비교하는 막대 그래프이다.

도 5는 기준 방문에서 얻은 점수와, 본원에 개시된 0.0014 %w/v 또는 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물을 사용한 치료를 이용한, 본원에 기재된 연구의 1일째 날 및 14일째 날 대상체로부터 얻은 점수 사이에 관찰된, 마취되지 않은 대상체에 대한 쉬르머 점수의 변화를 비교하는 막대 그래프이다.

도 6은 본 개시내용의 0.0014 %w/v WS-12 및 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물이 투여된 연구 대상체에 대한 결막 충혈을 추적하는 막대 그래프이다.

도 7은 연구 14일째 날, 28일째 날 및 84일째 날에 안구 표면 염색이 수행된 대상체의 막대 그래프이다.

도 8은 제1 보관 온도 및 후속 제2 보관 온도를 포함하는 2-단계 보관 조건 후 제제 1을 포함하는 취입 충전 밀봉된(blow-fill-sealed) 용기에서의 시간 경과에 따른 WS-12 함량을 보여준다. 예는 40℃에서 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 8일, 9일 또는 10일 동안 보관한 후 25℃에서 최대 약 150일 동안 보관하는 것에 상응한다. 대조군 샘플은 먼저 40℃에서 보관되지 않고 25℃에서 보관되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0077] 부분적으로, 본 개시내용은 놀랍게도 예상외로 WS-12가 대상체에게 전달될 때 쉽게 생체이용 가능하도록 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 충분히 가용화될 수 있다는 발견에 근거한다. 더욱이, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 보존제, 예를 들어, 염화벤즈알코늄을 필요로 하지 않는다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은

수용액으로서 제공될 수 있다.

[0078] 따라서, 본 개시내용은 약 0.0005 %w/v 내지 약 0.01 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드(WS-12) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 약 0.1 %w/v 내지 약 5 %w/v의 가용화제, 약 0.1 %w/v 내지 약 0.5 %w/v의 점도 개질제, 약 0.3 %w/v 내지 약 1 %w/v의 완충제, 및 약 0.1 %w/v 내지 약 1.0 %w/v의 장성 조절제를 포함하는 안과용 약학 조성물을 제공한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 안과용 약학 조성물은 다음을 포함한다:

[0080] (a) 약 0.0005, 0.00076, 0.0008, 0.001, 0.0014, 0.0015, 0.001519, 0.002, 0.003, 0.003039, 0.004, 0.005, 0.006, 0.006078, 0.007, 0.008, 0.009 또는 0.009116 %w/v의 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-N-(4-메톡시페닐)-5-메틸사이클로헥산-1-카르복스아미드(WS-12) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염;

[0081] (b) 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.0, 2.00, 3, 3.0, 3.00, 4, 4.0, 4.00, 5, 5.0 또는 5.00 %w/v의 가용화제(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400, 피마자유, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트(TWEEN 80), 폴리옥실 35 피마자유(KOLLIPHOR® EL 또는 KOLLIPHOR® ELP)).

[0082] (c) 약 0.1, 0.14, 0.2, 0.3, 0.4, 0.45 또는 0.5 %w/v의 점도 개질제(예를 들어, 하이프로멜로스);

[0083] (d) 약 0.3, 0.31, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.78, 0.8, 0.9, 1 또는 1.0 %w/v의 완충제(예를 들어, 인산나트륨); 및

[0084] (e) 약 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.49, 0.5, 0.55, 0.6, 0.7, 0.71, 0.8 또는 0.9 %w/v의 장성 조절제(예를 들어, 염화나트륨).

[0085] 추가로, 예를 들어, WS-12를 포함하는 조성물에서 WS-12는 그가 함유되어 있는 폴리올레핀 물질과의 수착을 겪는다는 것을 발견하였다. 이러한 수착 특성, 예를 들어, 탈착, 흡수 또는 이들 둘 다는 이러한 물질 내에 보관된 WS-12의 장기간 농도 안정성에 관한 불확실성을 생성한다. 적어도 약 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일 또는 10일 내지 최대 약 2주 동안 용기 내의 WS-12 조성물을 약 20℃ 내지 25℃ 이상의 온도(예를 들어, 약 40℃)에 노출시키는 단계를 포함하는, 중합체성(예를 들어, 플라스틱, 예를 들어, 폴리올레핀) 용기 내에 배치된 WS-12 함유 조성물을 안정화시키는 공정이 발견되었다. 이 공정이 나중에 약 7일, 14일, 90일, 140일, 150일, 160일, 180일, 365일 또는 그 이상 동안 20℃ 내지 25℃에서 보관되었을 때 WS-12 농도의 변화를 감소시킨다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 이러한 WS-12 농도 변화는 열 처리 공정 후 (예를 들어, 약 20℃ 내지 25℃의 주위 온도 이하에서) 보관 동안 약 6 %w/v 이하의 WS-12 감소로 제한된다. 이러한 공정의 한 가지 이점은 본원에 제공된 조성물을 냉장 보관할 필요 없이 주위 온도에서 보관할 수 있다는 점이다. 이러한 보관 조건의 이점은 쉽게 명백하며, 특히 전기 또는 냉장을 신뢰할 수 없거나 이용할 수 없는 주거지 또는 지리적 위치로의 보관 및 수송의 용이성을 포함한다.

[0086] 따라서, 본원은 중합체성 용기 내에 본원에 제공된 조성물을 포함하는 제품을 제조하는 방법으로서, 상기 제품을 약 35℃ 내지 45℃(예를 들어, 약 40℃)의 제1 온도로서 유지하는 단계를 포함하는 방법도 제공한다. 그 후, 상기 제품은 예를 들어, 냉장 없이 주위 온도 이하, 예를 들어, 약 20℃ 내지 25℃ 이하의 제2 온도에서 보관될 수 있다. 따라서, 제품 내의 WS-12 조성물(예를 들어, 그의 중합체성 용기와 유체 접촉하는 WS-12 수성 조성물)은 제2 온도에서 보관하는 동안 약 6 %w/v 미만의 WS-12 농도 변화를 가진다. 일부 실시양태에서, WS-12의 농도 변화는 약 5 %w/v 미만, 약 4 %w/v 미만, 약 3 %w/v 미만, 또는 약 2 %w/v 미만이다. 본원에서 %w/v는 액체 크로마토그래피(LC; 예를 들어, 고성능 LC(HPLC))에 의해 측정된 %에 상응할 수 있는 것으로 이해된다. 일부 실시양태에서, 제2 온도에서의 제품의 보관은 적어도 약 7일, 14일, 90일, 140일, 150일, 160일, 180일, 365일 또는 그 이상, 예를 들어, 적어도 약 1주, 2주, 4주, 12주, 20주, 30주, 52주 또는 그 이상, 예를 들어, 적어도 약 1개월, 3개월, 6개월, 9개월 또는 12개월, 예를 들어, 적어도 약 반년, 1년 또는 그 이상을 포함한다.

[0087] 본 개시내용은 또한 눈물 생성과 관련된 안구 자극의 치료 또는 감소를 필요로 하는 대상체에서 이러한 안구 자극을 치료하거나 감소시키거나, 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 치료하거나 감소시키는 방법까지 확장된다.

[0088] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야에서 통상의 기술을 가진 자가 일반적으로 이해하는 의미와 동일한 의미를 가진다. 본원에 기재된 방법 및 재료와 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 재료가 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있다.

[0089] 모든 수치 표기, 예를 들어, 부피, 질량 등은 적절한 경우 1.0 또는 0.1의 증분으로 (+) 또는 (-)로 변경되는

근사치이다. 항상 명시적으로 언급되지는 않지만, 모든 수치 표기 앞에는 용어 "약"이 있다는 것을 이해해야 한다.

[0090] 많은 용어 및 어구가 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용되며 아래에 정의된다.

[0091] "약" 및 "대략"은 교환 가능하고, 이 용어가 사용되는 과학적 맥락에 대해 숙련된 당업자에 의해 적절하게 이해될 정도로 자격을 갖춘 숫자, 매개변수 또는 특징의 플러스 또는 마이너스 퍼센트(예를 들어, ±5%)를 의미한다.

[0092] 본원에서 사용된 바와 같이, 문맥이 달리 명시하지 않는 한, 단수형 용어는 복수형을 포함한다.

[0093] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는", "포함하고" 및 "포함한다"는 본원에 개시된 조성물, 제제 및 방법이 언급된 요소를 포함하지만 다른 요소를 배제하지 않음을 의미하기 위한 것이다.

[0094] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "pH 조절제"는 그의 양이온성 또는 음이온성 특성으로 인해 약학 조성물을 원하는 pH로 조절하고 유지하는 데 도움이 되는, 약학 조성물에 사용되는 부형제를 지칭한다.

[0095] 본원에서 사용된 바와 같이, 어구 "안과 질환 또는 장애"는 눈의 질환 또는 장애를 지칭한다.

[0096] 본원에서 사용된 바와 같이, 질환 또는 장애의 "징후"는 관찰될 수 있거나 측정될 수 있는, 질환의 객관적인 증거이다.

[0097] 본원에서 사용된 바와 같이, 질환 또는 장애의 "증상"은 임상의, 또는 증상을 경험하는 사람 이외의 임의의 사람에 의해 관찰될 수 없는, 잠재적인 건강 문제의 주관적인 경험이다.

[0098] 본원에서 사용된 용어 "치료 유효량"은 표적화 질환 또는 장애를 치료하거나, 완화하거나 예방하거나, 표적화 질환 또는 장애, 또는 표적화 질환 또는 장애와 관련된 징후 또는 증상에 대해 검출 가능한 치료 또는 예방 효과를 나타내는 데 필요한 작용제의 양을 지칭한다. 일반적으로, 치료 유효량은 먼저 세포 배양 어세이 또는 동물 모델, 예를 들어, 비인간 영장류, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 추정될 수 있다. 적절한 농도 범위와 투여 경로를 결정하기 위해 동물 모델을 사용할 수도 있다. 이어서, 이러한 정보를 사용하여 인간에게 투여하는 데 유용한 용량 및 경로를 결정할 수 있다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 경우, 치료 유효 용량 또는 치료 유효량은 먼저 당분야에 널리 공지된 다양한 기법을 이용함으로써 추정될 수 있다. 동물 연구에 사용된 초기 용량은 세포 배양 어세이에서 확립된 유효 농도에 근거할 수 있다. 인간 대상체에 적합한 용량 범위는 예를 들어, 동물 연구, 세포 배양 어세이 및 인간을 이용한 임상 시험으로부터 얻은 데이터를 사용함으로써 결정될 수 있다.

[0099] **조성물**

[0100] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은, 예를 들어, 일본 약전, 제17판, 제조에 대한 총칙 등에 기재된 공지된 방법에 따라 다양한 제형으로 제제화될 수 있다. 제형의 예는 주사제, 점안제, 안연고제, 점이제, 외용액제, 스프레이제, 연고제, 겔제 및 시럽제를 포함한다. WS-12의 약리학적 작용을 유리하게 활용한다는 관점에서, 제형은 바람직하게는 안 질환용 제형, 구체적으로 점안제 또는 안연고제, 특히 바람직하게는 점안제이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 대상체의 눈에 국소 투여될 수 있다.

[0101] 임의로, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 대상체에서 눈물 생성과 관련된 질환 또는 장애의 징후 또는 증상을 치료하거나 감소시키기 위해 안과용 약학 조성물이 사용되어야 하는 안과 질환 또는 장애에 따라 하나 이상의 추가 활성 약학 성분을 포함할 수 있다. 예는 α1 수용체 차단제(부나조신 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 부나조신 염산염을 포함함); α2 수용체 아고니스트(브리모니딘 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 브리모니딘 주석산염, 및 아프라클로니딘 또는 이의 염 또는 이의 용매화물을 포함함); β-차단제(카르테올롤 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 카르테올롤 염산염, 니프라딜롤 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 티몰롤 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 티몰롤 말레산염, 베탁솔롤 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 베탁솔롤 염산염, 레보부놀롤 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 레보부놀롤 염산염, 베푸놀롤 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 아테놀롤 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 및 메티프라놀롤 또는 이의 염 또는 이의 용매화물을 포함함); 탄산무수화효소 억제제(도르졸아미드 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 도르졸아미드 염산염, 브린졸아미드 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 아세타졸아미드 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 디클로르펜아미드 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 및 메타졸아미드 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함함); 프로스타글란딘(이소프로필 우노프로스톤 또는 이의 용매화물, 타플루프로스트 또는 이의 용매화물, 트라보프로스트 또는 이의 용매화물, 비마토프로스트 또는 이의 용매화물, 라타노프로

스트 또는 이의 용매화물, 클로프로스테놀 또는 이의 용매화물, 및 플루프로스테놀 또는 이의 용매화물을 포함하는 이의 유사체 및 유도체(예를 들어, 프로스타글란딘 F2α 유도체)를 포함함); Rho 키나제 억제제(네타르수딜, 리파수딜 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, Y-39983 및 H-1129를 포함함); 교감신경흥분성 약물(디피베프린 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 디피베프린 염산염, 및 에피네프린 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 에피네프린, 에피네프린 붕산염 또는 에피네프린 염산염을 포함함); 부교감신경흥분성 약물(디스티그마인 브로마이드 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 필로카르핀 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 필로카르핀, 필로카르핀 염산염 또는 필로카르핀 질산염, 및 카바콜 또는 이의 염 또는 이의 용매화물을 포함함); 칼슘 길항제(로메리진 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 예컨대, 로메리진 염산염을 포함함); 및 콜린에스테라제 억제제(데메카륨 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 에코티오페이트 또는 이의 염 또는 이의 용매화물, 및 파이소스티그마인 또는 이의 염 또는 이의 용매화물을 포함함)를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 이들 API는 단독으로 또는 2종 이상의 조합으로서 본 개시내용의 안과용 약학 조성물 중의 WS-12와 혼합될 수 있다.

[0102] 상기 설명된 바와 같이, 다수의 가용화제가 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 적용된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 약학 조성물과 관련하여 용어 "가용화제"는 물에서 활성 약학 성분(API)의 용해도를 증가시키는 부형제를 지칭한다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에서 API인 WS-12는 물에서 불용성을 띤다. 따라서, 물에서의 그의 용해도를 증가시키고 결과적으로 전달 시 그의 생체이용률이 치료적으로 효과적임을 보장하기 위해, 가용화제를 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 첨가할 수 있다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 적용되는 가용화제의 예는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400, 피마자유, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트(TWEEN 80), 폴리옥실 35 피마자유(KOLLIPHOR® EL 또는 KOLLIPHOR® ELP)뿐만 아니라, 이들의 임의의 조합도 포함한다. 특정 실시양태에서, 가용화제는 폴리옥실 35 피마자유이다.

[0103] 마이셀 또는 마이셀라(복수형은 각각 마이셀들 또는 마이셀라들)은 액체에 분산되어 콜로이드성 현탁액을 형성하는 계면활성제 분자의 응집체이다. 물에서 전형적인 마이셀은 주위 용매와 접촉하는 친수성 "헤드" 영역과 응집체를 형성하여, 소수성 단일 테일 영역을 마이셀의 중심에 격리시킨다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 이 상은 이중층에서 단일 테일 지질의 팩킹 거동에 의해 야기되는 것으로 생각된다. 지질 헤드 기의 수화에 의해 분자에 가해지는 헤드 기당 면적을 수용하면서 (예를 들어, 리포좀에서) 이중층의 내부의 모든 부피를 채우는 어려움은 마이셀의 형성을 유발한다. 이 유형의 마이셀은 순상 마이셀(수중유 마이셀)로서 알려져 있다. 역 마이셀은 밖으로 뻗어 있는 테일과 함께 중심에서 헤드 기를 가진다(유중수 마이셀). 마이셀은 모양이 대략 구형이다. 타원체, 원통형 및 이중층과 같은 모양을 포함하는 다른 상도 가능하다. 마이셀의 모양과 크기는 그의 계면활성제 분자의 분자 기하구조 및 용액 조건, 예컨대, 계면활성제 농도, 온도, pH 및 이온 강도의 함수이다. 마이셀을 형성하는 공정은 마이셀화로서 알려져 있으며, 그의 다형성에 따라 많은 지질의 상 거동의 일부를 형성한다. 계면활성제가 그의 임계 마이셀 농도(CMC)를 넘는 수준으로 존재하는 경우, 계면활성제는 (사용되는 용매에서) 통상적으로 불용성을 띠는 화합물이 용해되게 할 유화제로서 작용할 수 있다. 이것은 불용성 종이 헤드 기와 용매 종의 유리한 상호작용에 의해 벌크 용매에 스스로 가용화되는 마이셀 코어에 혼입될 수 있기 때문에 발생한다.

[0104] 따라서, 일부 실시양태에서, 가용화제는 37℃에서 약 0.1 %w/w 미만의 CMC를 가진다. 일부 실시양태에서, 폴리옥실 35 피마자유인 가용화제는 37℃에서 약 0.02 %w/w의 CMC를 가진다. 일부 실시양태에서, 순수한 가용화제를 가열할 때 폴리옥실 35 피마자유의 마지막 고체 성분은 약 26℃에서 용융되어 투명한 유성 액체를 생성한다. 일부 실시양태에서, 가용화제는 그의 CMC 값 이상으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 본원의 조성물은 가용화제의 마이셀 내에 캡슐화된 WS-12의 적어도 일부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물에 존재하는 WS-12의 50% 초과, 예를 들어, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 그 이상, 또는 본질적으로 전부가 가용화제의 마이셀 내에 캡슐화된다. 일부 실시양태에서, 마이셀은 약 2 내지 약 20 nm의 평균 직경을 가진다. 일부 실시양태에서, 마이셀은 약 4 내지 약 10 nm의 평균 직경을 가진다. 일부 실시양태에서, 마이셀은 약 5 nm ± 2 nm의 평균 직경을 가진다. 일부 실시양태에서, 마이셀은 5 nm ± 0.5 nm의 평균 직경을 가진다. 따라서, 일부 실시양태에서, WS-12는 약 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 ± 0.5 nm의 평균 직경을 가진 마이셀 내에 포획된다. 일부 실시양태에서, 마이셀은 단층형이다. 일부 실시양태에서, 예컨대, 계면활성제가 그의 CMC 이상의 농도로 있을 때, 마이셀은 구형이다. 일부 실시양태에서, 계면활성제가 계면활성제의 CMC보다 여전히 더 높은 농도로 있을 때, 계면활성제는 원통형 마이셀 또는 다른 응집된 상(예를 들어, 육각형 상, 입방형 상 또는 층형 상)을 형성한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는 다층형 리포좀을 형성한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 중의 WS-12는 최대

약 200 μM의 농도를 가진다.

[0105] 또한, 다수의 점도 개질제는 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 용이하게 적용된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 약학 조성물과 관련하여 어구 "점도 개질제"는 약학 조성물의 두께 또는 질감을 변화시키기 위한 부형제를 지칭한다. 이들은 최종 사용자를 위한 이상적인 제품을 생성하는 데 있어서 제제화제를 돕기 위해 액체를 겔, 페이스트 또는 분말로 전환하는 데 사용되는 증점제, 겔화제 및 경화제를 포함한다. 이들은 액체의 두께도 개질시킬 수 있다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 적용되는 점도 개질제는 셀룰로오스 유도체(예를 들어, 메틸셀룰로오스, 미세결정성 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 또는 이들의 임의의 조합); 점토(예를 들어, 헥토라이트, 벤토나이트, 알루미늄 및/또는 Mg 규산염, 고령토, 또는 이들의 임의의 조합); 천연 검(예를 들어, 아카시아, 구아 검, 트라가칸트, 잔탄 검, 알긴산염, 카라기난, 로커스트 콩 검, 또는 이들의 임의의 조합); 합성 중합체; 콜로이드성 이산화규소; 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 특정 실시양태에서, 점도 개질제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스이다.

[0106] 본원에 설명된 바와 같이, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 장성 조절제를 포함한다. 용어 "장성"은 반투과성 세포막에 의해 분리된 두 용액의 수분 전위인 유효 삼투압 구배의 척도를 지칭한다. 이것은 삼투 흐름의 방향과 정도를 결정하는, 세포막을 가로지르는 선택적 막 투과성 용질의 상대적 농도에 의해 좌우된다. 따라서, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 표적 세포에 대한 삼투 충격을 방지하기 위해, 장성 조절제, 예컨대, 덱스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨, 염화나트륨, 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 특정 예에서, 장성 조절제는 염화나트륨이다.

[0107] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 pH는 약 5.0 내지 약 8.5, 보다 구체적으로 약 6.7 내지 약 7.3이다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 약 7의 pH를 가진다. pH 조절제는 원하는 pH를 가진 조성물을 제공하기 위해 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 용이하게 적용된다. 본원에 적용되는 pH 조절제의 예는 몇 가지만을 예로 들자면, 소다회, 수산화나트륨, 규산나트륨, 인산나트륨, 석회, 황산 및 불화수소산을 포함하나, 확실히 이들로 제한되지 않는다. 본 개시내용의 특정 안과용 약학 조성물에서, 사용된 pH 조절제는 1 N 수산화나트륨이고 원하는 pH는 약 7이다.

[0108] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 몇 가지만을 예로 들자면 인산염 완충제, 구연산염 완충제, TRIS 염기, TRIS HCl, PBS, HEPES, MES, PIPES 또는 TES와 같은 완충제를 추가로 포함한다. 인산염 완충제는 본원에 개시된 안과용 약학 조성물에 적용되는 특정 완충제이다.

[0109] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 구체적인 예는 하기 표 1에 제시되어 있다.

표 1

WS-12 안과용 약학 조성물의 성분

	제제	1	2	3	4	5
성분	기능	양(%w/v)	양(%w/v)	양(%w/v)	양(%w/v)	양(%w/v)
WS-12	활성 성분	0.003	0.0014	0.0015	0.0008	0.0061
하이프로멜로스(METHOCEL F4M)	점도 개질제	0.14	0.14	0.45	0.45	0.45
폴리옥실 35 피마자유(KOLLIPHOR EL)	활성 성분 가용화제	3.00	3.00	3.00	3.00	4.00
인산이수소나트륨 이수화물	완충제	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
염화나트륨	장성 조절제	0.55	0.55	0.55	0.55	0.49
수산화나트륨[1]	pH 조절제	pH 7 까지 충분한 양	pH 7 까지 충분한 양	pH 7 까지 충분한 양	pH 7 까지 충분한 양	pH 7 까지 충분한 양
정제수	용매	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양
제제	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**
성분	양(%w/v)	양(%w/v)	양(%w/v)	양(%w/v)	양(%w/v)	양(%w/v)
WS-12	0.003	0.0015	0.0091	0.0061	0.003	0.0015
하이프로멜로스	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45	0.45
폴리옥실 35 피마자유	4.00	4.00	4.00	4.00	2.00	2.00
인산이수소나트륨 이수화물	0.78	0.78	0.78	0.31	0.31	0.31
염화나트륨	0.49	0.49	0.49	0.71	0.71	0.71
수산화나트륨[1]	pH 7 까지 충분한 양	pH 7 까지 충분한 양	pH 7 까지 충분한 양	pH 7 까지 충분한 양	pH 7 까지 충분한 양	pH 7 까지 충분한 양
정제수	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양

[1] 필요에 따라 1 N 용액.

[0110]

[0111] **방법**

[0112] 상기 설명된 바와 같이, 본 개시내용은 안과 질환 또는 장애, 이러한 질환 또는 장애의 징후 또는 증상, 또는 이들의 조합을 치료하거나, 감소시키거나, 완화하거나, 확률을 감소시키거나 예방하는 방법을 필요로 하는 대상체에서 안과 질환 또는 장애, 이러한 질환 또는 장애의 징후 또는 증상, 또는 이들의 조합을 치료하거나, 감소시키거나, 완화하거나, 확률을 감소시키거나 예방하는 다양한 방법까지 확장된다. 특정 실시양태에서, 상기 질환 또는 장애는 안구 건조증(각막건조증), 건성 각결막염 또는 쇼그렌 증후군과 같이 눈물 생성과 관련된다. 따라서, 본 개시내용은 치료 유효량의 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 안구 건조증을 치료하거나 안구 건조증의 확률을 감소시키는 방법까지 확장된다.

[0113] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물 또는 방법을 사용하여 치료할 수 있거나, 완화할 수 있거나 예방할 수 있는 적용 가능한 안과 질환 또는 장애는 제한되지 않는다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물 또는 방법으로 예방할 수 있거나 치료할 수 있는 구체적인 질환 또는 장애는 안구 건조증 또는 쇼그렌 증후군을 포함하나, 확실히 이들로 제한되지 않는다. 용어 "안구 건조증"은 TFOS DEWS II에 의해 제공된 안구 건조증("안구 건조증 증후군" 또는 "건성 각결막염"으로서도 지칭되는 안구 건조증 질환(DED))의 최근 검토된 정의에 따라 눈물막의 항상성의

상실을 특징으로 하고 눈물막 불안정성 및 고삼투압몰농도, 안구 표면 염증 및 손상, 및 신경감각 이상이 병인적인 역할을 하는 안구 증상을 동반하는 안구 표면의 다인성 질환인 것으로 이해된다(Craig *et al.*, *The Ocular Surface* 2017, 15, 276-283). 안구 건조증은 눈이 충분한 눈물을 생성하지 않을 때 또는 눈물이 너무 빨리 증발할 때 발생한다. 다수의 원인이 노인에서 더 흔한 안구 건조증을 유발할 수 있다. 안구 건조증의 원인은 MGD 및 기타 안구 염증 과정, 비타민 A 결핍, 쇼그렌 증후군, 류마티스 관절염 및 기타 류마티스성 질환과 장애, 화학적 또는 열적 화상, 약물, 예컨대, 아테놀롤, 클로르페니라민, 이뇨제, 하이드로클로로티아자이드, 이소트레티노인, 케토롤락, 케토티펜, 레보카바스틴, 레보플록사신, 옥시부티닌 및 톨테로딘을 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 쇼그렌 증후군은 구강 건조증 및/또는 안구 건조증을 특징으로 하는 면역 장애이다.

[0114] 임의로, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 광, 특히 약 1 nm 내지 약 340 m의 파장을 가진 광, 예컨대, 자외선의 투과를 차단하는 팩키지 내에 보관될 수 있다. 이러한 팩키지는 가시광선에 대해 불투명하거나 투명한 용기와 같은 1차 팩키지로서 포함될 수 있다. 임의로, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 팩키지, 특히 1차 또는 2차 팩키지 중 적어도 하나는 자외선의 투과를 차단하는 적어도 하나의 물질을 포함할 수 있다. 이러한 팩키지의 예뿐만 아니라 이러한 팩키지에 적용되는 UV 광 차단 물질의 예도 전체가 본원에 참고로 포함되는 PCT 출원 공개 제WO/2021/195256호에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 안과용 약학 조성물을 제조할 수 있고 주위 온도 또는 승온에서 보관하기 위해 용기에 넣을 수 있다. 염화폴리비닐 플라스틱 용기에 비해 폴리올레핀 플라스틱 용기에 보관될 때, 발생할 수 있는 조성물의 임의의 변색이 감소될 수 있다. 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 본원에 적용되는 용기는 용기의 내용물이 가시광선(예를 들어, 약 380 내지 780 nm의 파장을 가짐) 또는 자외선(UV)(예를 들어, 약 190 내지 320 nm(UV B 광) 또는 약 320 내지 380 nm(UV A 광)의 파장을 가짐)인 전자기 방사선에 노출되는 것을 감소시킬 수 있다. 일부 용기는 용기의 내용물이 적외선에 노출되는 것을 감소시키는 능력, 또는 이러한 능력을 가진 제2 구성요소도 포함한다. 사용될 수 있는 용기는 폴리올레핀, 예컨대, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리카보네이트, 폴리메틸펜텐, 폴리부텐 또는 이들의 조합, 특히 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 또는 이들의 조합으로부터 제조된 용기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용기는 유리 용기이다. 용기는 용기의 내용물이 UV, 가시광선 또는 적외선에 노출되는 것을 더 감소시키기 위해 제2 용기, 예를 들어, 종이, 카드보드, 페이퍼보드, 금속성 필름 또는 호일, 또는 이들의 조합 용기 내에 배치될 수도 있다. 보관 동안 감소된 변색, 분해 또는 이둘 둘 다로부터 이익을 얻는 화합물 및 조성물은 본원에 제공된 안과용 약학 조성물을 포함한다. 본원에 제공된 안과용 약학 조성물은 최대 3개월 또는 이보다 더 긴 기간, 일부 경우 최대 1년 또는 이보다 더 긴 기간 동안 지속되는 보관을 필요로 할 수 있다. 용기는 내용물을 함유하기에 적합한 임의의 형태, 예를 들어, 백, 병 또는 상자일 수 있다.

[0115] 본원에 설명된 바와 같이, 본 개시내용의 수성 안과용 조성물 또는 방법은 특히 일시적 수용체 전위 양이온 채널 서브패밀리 M 구성원 8 또는 TRPM8 수용체를 조절하는, 특히 이러한 수용체의 아고니스트인 WS-12를 포함한다. TRPM8 수용체는 인간에서 TRPM8 유전자에 의해 코딩되는 단백질이다(Clapham DE, et al. 2005. Pharmacological Reviews 57(4): 427-50). TRPM8은 활성화된 후 나트륨 이온(Na^+) 및 칼슘 이온(Ca^{2+})이 세포로 들어가도록 허용함으로써, 상기 세포의 탈분극을 생성하여, 막 전위의 변화를 유발하는 이온 채널이다. TRPM8 단백질은 감각 뉴런에서 발현되며 저온(대략 26℃ 미만), 화학적 작용제 및 전압에 의해 활성화된다. TRPM8은 전립선, 폐 및 방광에서도 발현된다.

[0116] 인간 TRPM8 유전자는 2번 염색체의 2p37.1 영역에 위치하며; 뉴클레오타이드 서열 NM_024080.4에 의해 코딩되는 1104개 아미노산의 단백질(NP_076985.4)을 코딩한다. TRPM8 유전자는 세포질 쪽에서 C 및 N 말단을 가진 6개의 막횡단 분절을 가진다. 4개의 서브유닛이 사량체화되어 활성 채널을 형성한다.

[0117] TRPM8 수용체는 눈물 생성의 조절에 관여하고, 이의 아고니스트를 사용한 이의 활성화는 눈물 생성을 증가시킨다. 구체적으로, 포유동물의 각막에서 신경을 분포시키는 저온수용체는 정상 각막 온도에서 장성 유발제 활성을 유지하고, 눈 표면의 미미한 열적 변화, 예컨대, 깜박임 사이의 간격 및 건조한 환경에의 노출 동안 발생하는 각막앞 눈물막의 증발로부터 비롯된 열적 변화에 현저히 민감하다. 이러한 현저한 저온 민감성은 자발적인 기본 활성을 임계적으로 결정하는 TRPM8 채널의 높은 발현 및 저온에 대한 반응으로 유발 빈도의 증가의 결과이다. 더욱이, 유전적 기법을 이용한 TRPM8 채널의 제거는 마우스에서 눈물 분비를 절반으로 감소시킨다. 각막 가열에 의한 부분적 침묵도 인간에서 눈물 분비를 감소시킨다.

[0118] 상기 설명에 비추어 볼 때, TRPM8은 육상 동물의 노출된 눈 표면에서 신경을 분포시키는 저온수용체 신경 섬유에서 수분을 검출하기 위한 분자 표적이다.

[0119] 일부 실시양태에서, 본원은 눈물 생성과 관련된 안과 질환 또는 질병을 치료하고/하거나 이의 증상을 감소시키

는 방법으로서, TRPM8(일시적 수용체 잠재적 양이온 채널 서브패밀리 M 구성원 8) 수용체에 특이적으로 결합하는 분자를 포함하는 조성물의 치료 유효량을, 이러한 치료 또는 감소를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하는 것으로,

[0120] 여기서 상기 분자와 TRPM8 수용체의 결합은 TRPM8 채널의 활성을 조절하고;

[0121] 상기 분자와 TRPM8 수용체의 결합은 안과 질환 또는 질병에 의해 유발된 눈물 분비를 증가시키거나 감소시키고;

[0122] 조직에서 TRPM8 수용체에 결합하고 이를 조절하는 데 필요한 분자의 농도는 이를 필요로 하는 대상체에게 세포 독성을 나타낼 만큼 충분하지 않고;

[0123] 상기 분자는 WS-12 또는 이의 염이다.

[0124] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 치료적 및 예방적 치료 또는 예방적 조치 둘 다를 의미하며, 여기서 목적은 원치 않는 생리학적 변화 또는 장애, 예컨대, 눈, 질 또는 입의 건조함을 예방하거나 중단(감소)시키는 것이다. 본 개시내용의 목적을 위해, 유익하거나 원하는 임상 결과는 검출될 수 있거나 검출될 수 없는 증상 경감, 질환 정도의 감소, 안정화된 병리학적 상태(구체적으로 악화되지 않음), 지연되거나 중단된 질환 진행, 개선되거나 완화된 병리학적 상태 및 관해(부분적 및 전체적 둘 다)를 포함하나 이들로 제한되지 않는다. 치료를 필요로 하는 대상체는 이미 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체뿐만 아니라, 질환 또는 장애를 앓는 것으로 의심되는 대상체, 또는 질환 또는 장애가 예방되어야 하는 대상체도 포함한다.

[0125] "치료 방법"은 TRPM8 아고니스트, 예를 들어, WS-12를 포함하는 약학 조성물을, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것으로서 정의된다.

[0126] 본 개시내용에서, "TRPM8 수용체 아고니스트"는 TRPM8 수용체에 특이적으로 결합하고 결합 시 TRPM8 채널의 활성 증가를 유발할 수 있는, 즉 채널을 통한 나트륨 및 칼슘 흐름을 증가시켜 세포 탈분극을 유발하는 임의의 분자로서 정의된다. 이러한 아고니스트는 저온 민감성 섬유에 의한 눈물 분비의 자극을 증가시킨다. TRPM8 수용체 아고니스트의 활성을 검출하는 데 이용될 수 있는 매우 다양한 연구, 예컨대, 무엇보다도 본 개시내용의 실시예에서 언급된 전세포 패치-클램프 전기생리학적 시험(실시예 1 참조), 칼슘 현미경관찰 방법(Bodding et al. ., 2007, Cell Calcium, 42, 618-628) 및 형광측정 이미지화 플레이트 판독기 어세이 기반 방법(Behrendt et al., 2004. J. Pharmacol. 141, 737-745)이 있다. 상기 설명된 바와 같이, WS-12는 TRPM8 수용체 아고니스트이며, (TRPM8 수용체를 통해) 냉각 감각을 생성하여, 불편감 및 통증을 감소시킬 수 있다.

[0127] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 표 2에 나열된 조성물들을 포함한다.

표 2

	제제	1	2	3a	4a
성분	기능	양(%w/v)	양(%w/v)	양(%w/v)	양(%w/v)
WS-12	활성 성분	0.003	0.0014	0.001519	0.00076
하이프로멜로스	점도 개질제	0.14	0.14	0.45	0.45
폴리옥실 35 피마자유	가용화제	3.00	3.00	3.00	3.00
인산이수소나트륨 이수화물	완충제	0.78	0.78	0.78	0.78
염화나트륨	장성 조절제	0.55	0.55	0.55	0.55
수산화나트륨	pH 조절제	pH 7까지 충분한 양	pH 7까지 충분한 양	pH 7까지 충분한 양	pH 7까지 충분한 양
정제수	용매	충분한 양	충분한 양	충분한 양	충분한 양

[0128]

[0129] 본 개시내용은 본 개시내용의 예시로서 제공되는 하기 비제한적 실시예를 참조함으로써 더 잘 이해될 수 있다. 하기 실시예는 본 개시내용의 바람직한 실시양태를 더 완전하게 예시하기 위해 제시된다. 그러나, 하기 실시예는 결코 본 개시내용의 넓은 범위를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.

[0130] **실시예**

[0131] 본 개시내용의 제제의 제조

[0132] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 다른 성분들 중에서 WS-12 및 가용화제, 특히 폴리옥실 35 피마자유(KOLLIPHOR EL)를 포함한다. 폴리옥실 35 피마자유는 피마자유와 에틸렌 옥사이드 사이의 반응으로부터 형성된 폴리에톡시화 형태의 피마자유이다. 이것은 물과 혼화될 수 있는 비이온성 계면활성제이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 조성물의 점도를 증가시키는 하이프로멜로스(METHOCEL F4 M)를 추가로 포함한다. 더욱이, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 원하는 pH를 갖도록 완충된다. 일부 실시양태에서, 원하는 pH는 약 7이고, 사용되는 완충제는 인산염 완충제이다. 본 개시내용의 안과용 약학 조성물이 등장성을 갖게 만들기 위해 염화나트륨도 포함될 수 있다.

[0133] 상기 설명된 바와 같이, WS-12는 물에서 불용성을 띤다. 그럼에도 불구하고, 인간(예를 들어, 인간 눈)에의 투여(예를 들어, 국소 투여)에 적합한 수성 매질에서 약 200 μM(0.0058%)의 용해도를 가진 WS-12를 제공할 부형제를 식별하는 것이 필요하였다. PEG 400(폴리에틸렌 글리콜 400), KOLLIDON 30(폴리비닐피롤리돈), 프로필렌 글리콜, TWEEN 80(폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레에이트), KOLLIPHOR® EL 또는 KOLLIPHOR® ELP(폴리옥실 35 피마자유) 및 틸록사폴(에틸렌 옥사이드-포름알데하이드-p-옥틸페놀 공중합체)를 비롯한 여러 가용화제를 평가하였다. TWEEN 80이 WS-12 용해도를 상당히 증가시킨다는 것을 확인하였다. 그러나, 이 증가를 제공하는 데 필요한 TWEEN 80의 농도는 FDA 비활성 성분 데이터베이스에 표시된 바와 같이 지금까지 시판되는 임의의 안과용 제품에서 이전에 사용된 최고 TWEEN 80 수준(즉, 4%)보다 더 컸다. 부형제 KOLLIDON® 30(폴리비닐피롤리돈), 프로필렌 글리콜 및 틸록사폴(에틸렌 옥사이드-포름알데하이드-p-옥틸페놀 공중합체)이 WS-12를 200 μM의 원하는 수준까지 가용화시키지 못한다는 것을 발견하였다. 3 %w/v 이상의 KOLLIPHOR® EL 농도는 WS-12를 200 μM의 수준에서 성공적으로 용해시켰고, 폴리옥실 35 피마자유는 시판되는 안과용 제품에서 약 5%의 농도로 사용되었다(FDA 비활성 성분 데이터베이스). 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 안과용 약학 조성물은 가용화제로서 약 3% KOLLIPHOR® EL w/v를 포함한다. 과량의 WS-12를 조성물에 첨가하고, 표 3에 명시된 온도(약 2℃ 내지 약 8℃ 및 약 17℃)에서 교반하여 WS-12가 평형 용해도에 도달하도록 하고, 혼합물을 여과하여 용해되지 않은 WS-12를 제거하고 조성물에 용해된 WS-12의 양을 HPLC로 측정함으로써 용해도를 측정하였다.

표 3

본 개시내용의 안과용 약학 조성물에서의 WS-12의 용해도

[0134]

제제	WS-12 용해도(mg/mL) 2℃-8℃	WS-12 용해도 (mg/mL) 실온(약 17℃)
3% KOLLIPHOR EL 0.14% 하이프로멜로스 0.78% 인산이수소나트륨 이수화물 0.55% NaCl pH 7	0.041	0.055

[0135] pH 및 삼투압몰농도는 눈에 국소 투여하는 국소 안과 경로를 위한 안과용 약학 조성물의 핵심 특성이다. 생리학적 편안함을 위해 인간 눈물의 pH에 가깝도록 약 7의 pH를 선택하였다. pH 7을 유지하기 위해 인산염 완충제를 사용하였다. 투여 동안 편안함을 위해, NaCl을 첨가하여, 제공된 제제가 인간 눈물과 유사한 삼투압몰농도(약 300 mOsm/kg)와 등장성을 갖게 만들었다.

[0136] 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 점도 개질제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 안과용 약학 조성물은 1.0 cP보다 더 큰 점도를 가짐으로써 물보다 더 큰 점도를 가진다. 따라서, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 약 2 cP, 약 3 cP 또는 약 4 cP의 점도, 또는 심지어 더 큰 점도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 약 5 cP 미만 또는 약 4 cP 미만, 예를 들어, 약 3 cP의 점도를 가진다.

[0137] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 물리화학적 및 생물학적 특성

[0138] 용해도: 후술된 연구를 위한 WS-12의 농도(0.0014 %w/v 및 0.003 %w/v)는 WS-12의 포화 한계 미만이다. 따라서, 침전은 문제가 되지 않는다.

[0139] 미립자 물질: 미립자 물질은 의약품 규격의 일부로서 조절되며, 이 조절은 공정서 방법과 일치한다.

[0140] 삼투압몰농도: 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 약 270 내지 약 340 mOsm/kg의 삼투압몰농도를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 삼투압몰농도는 약 300 mOsm/kg이다. 염화나트륨이 삼투압 조절제로서 사용된다.

[0141] 연구

[0142] 연구 배경: 본원에 개시된 연구는 안구 건조증 및 이와 관련된 징후 또는 증상을 치료하거나, 완화하거나 예방하는 데 있어서 TRPM8 아고니스트 WS-12를 포함하는 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 효능을 조사한다.

[0143] TRPM8(일시적 수용체 전위 멜라스타틴) 수용체는 눈물막 항상성에서 중요한 역할을 하는 저온 민감성 온도수용체이다(Eguchi *et al.*, *Biomed. Res. Int.* 2017; Craig et *al.*, *The Ocular Surface* 2017, 15, 276-283). 이 수용체는 눈꺼풀 및 각막에 위치하고 안구 표면에서의 눈물 증발과 관련된 각막 온도의 강하를 검출한다.

[0144] 대규모(n=369) 다기관 비히클 대조 이중 차폐 무작위배정 2b 상 연구를 수행하여, 본 개시내용의 2개 안과용 약학 조성물의 안전성과 효능을 평가하였는데, 여기서 하나의 안과용 약학 조성물은 0.0014 %w/v의 WS-12 농도를 가졌고, 다른 하나의 안과용 약학 조성물은 0.003 %w/v의 WS-12 농도를 가졌다.

[0145] 대상체를 연구에 포함시키기 위한 기준:

[0146] a. 스크리닝 방문 시 30세 이상의 남성 또는 여성.

[0147] b. 지난 6개월 이내에 안구 건조증 질환의 병력을 가짐.

[0148] c. 스크리닝 방문 전 2개월 이내에 안구 건조증 질환을 위해 인공 눈물을 사용했거나 사용하기를 원하였음.

[0149] d. 스크리닝 및 기준 방문 둘 다에서 안구 불편감 점수(ODS) - VAS 및 글로벌 SANDE 설문지에 근거한 안구 건조증 질환의 증상.

[0150] e. 스크리닝 및 기준 방문 둘 다에서 마취된 쉬르머 검사 점수 ≥ 2 및 < 10 mm/5분.

[0151] f. 스크리닝 방문 시 어느 영역에서도 > 3의 점수를 갖지 않으면서, 변형된 NEI 등급화 체계(0-20)에 근거한 ≥ 2 및 ≤ 15의 총 각막 플루오레세인 염색 점수.

[0152] g. 스크리닝 및 기준 방문 둘 다에서 양쪽 눈에서 20/200(0.70 logMar) 이상의 BCVA.

[0153] h. 연구자가 스크리닝 방문 시 병력, 안과 검사, 혈액 화학 및 혈액학, 소변검사 및 활력 징후를 사용하여 확인하였을 때 양호한 전신 및 안구 건강.

[0154] i. 사전 동의 양식(ICF) 및 이 프로토콜에 나열된 요건 및 제한사항을 준수하는 것을 포함하는, 서명된 사전 동의를 제공할 수 있음.

[0155] j. 연구자에 의해 평가되었을 때, 연구 지침을 따를 수 있고 따를 의지가 있으며 모든 요구된 연구 방문을 완료할 가능성이 높음.

[0156] 따라서, 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 상기 확인된 포함 기준들 중 하나 이상을 포함한다.

[0157] 연구로부터 대상체를 제외하기 위한 기준: 연구자의 견해에 비추어, 연구 결과의 해석 또는 대상체 안전성을 방해할 가능성이 있는, 어느 한쪽 눈의 임의의 안과 질환 또는 장애(DED 제외)의 병력 또는 존재.

[0158] a. 스크리닝 방문 전 일(1)년 이내에 안구 수술의 이력.

[0159] b. 스크리닝 방문 전 1년 이내에 어느 한쪽 눈꺼풀에 존재하는 누점 또는 소관내 플러그, 또는 연구 동안 임의의 시간에서 예상된 플러그 삽입 또는 폐색.

[0160] c. 스크리닝 방문 전 칠(7)일 이내에 어느 한쪽 눈에서의 콘택트 렌즈의 사용 또는 연구 동안 계획된 사용.

[0161] d. 스크리닝 방문 전 14일 이내에 눈꺼풀 위생법의 정기적 사용 또는 연구 동안 임의의 계획된 사용.

[0162] e. 스크리닝 방문 전 삼십(30)일 이내에 DED를 위한 임의의 국소 안구 의약, 안구 코르티코스테로이드 또는 NSAID, 녹내장 의약, 눈 미백제, 국소 항생제, 국소 항히스타민, 비만 세포 안정화제, 또는 인공 눈물을 제외한

기타 OTC 또는 영양 보충제의 사용 또는 연구 동안 예상된 사용.

[0163] f. 전신 코르티코스테로이드의 사용은 기준 방문 또는 연구 동안 용량의 변화 전 90일 미만에 시작되었다. 비-안구 국소 도포 코르티코스테로이드(비강 흡입기를 포함함)는 허용될 것이다.

[0164] g. 연구 개입 또는 연구 진단제에 대한 알려진 알러지 또는 민감성.

[0165] h. 스크리닝 또는 기준 방문 시 양성 임신 검사, 현재 모유수유중이거나 연구 동안 임신할 계획이 있음. 의학적으로 허용되는 형태의 피임을 사용하지 않는 가임기 여성.

[0166] i. 연구자의 견해에 비추어, 대상체는 대상체가 상당한 위험에 처하게 할 수 있거나 연구 결과를 교란시킬 수 있는 상태 또는 상황에 있음.

[0167] 따라서, 본원에 제공된 방법의 일부 실시양태에서, 대상체는 상기 확인된 배제 기준들 중 하나 이상을 갖지 않는다.

[0168] 대상체 배치: 총 369명의 대상체를 선택하고 무작위배정하였다. 대상체의 대다수(활성 치료군의 > 94%)는 84일째 날까지 연구를 완료하였다.

표 4

투여된 제제 및 연구의 중단에 근거한 대상체의 분석

[0169]

	0.0014% WS-12 제제 w/v n=121	**0.003% WS-12 제제 w/v n=122**	**비히클 N=126**
무작위배정된 대상체의 수	121	122	126
연구를 완료한 대상체의 수(%)	114(94.2%)	115(94.3%)	116(92.1%)
연구를 중단한 대상체의 수(%) 및 원인:			
부작용	3(2.5%)	2(1.6%)	2(1.6%)
동의 철회	4(3.3%)	3(2.5%)	2(2.4%)
비준수	0	1(0.8%)	1(0.8%)
추적검사에서 누락됨	0	0	1(0.8%)
연구자 결정	0	0	1(0.8%)
프로토콜 위반	0	1(0.8%)	2(1.6%)

[0170] 중단으로 이어지는 부작용은 다음을 포함한다:

[0171] (a) 주입 부위 화상(투여된 WS-12 0.0014 %w/v 제제에서 2명, 및 투여된 WS-12 0.003 %w/v 제제에서 1명);

[0172] (b) 주입 부위 따끔거림(투여된 WS-12 0.003 %w/v 제제에서 1명);

[0173] (c) 눈꺼풀 부종(투여된 WS-12 0.0014 %w/v 제제에서 1명);

[0174] (d) 상피 결함(비히클에서 1명); 및

[0175] (e) 호흡 부전(비히클에서 1명).

표 5

연구의 대상체의 기준 인구통계

	0.0014% WS-12(제제 2) n=121	0.003% WS-12(제제 1) n=122	비히클 N=126
연령(세)			
평균(SD)	65.5(10.89)	62.6(13.01)	63.1(11.90)
범위	31-85	30-87	30-90
성별			
여성, 수(%)	82(67.8%)	92(75.4%)	92(73.0%)
인종, 수(%)			
백인/백인종	97(80.2%)	92(75.4%)	99(78.6%)
흑인/아프리카계 미국인	15(12.4%)	18(14.8%)	18(14.3%)
동양인	8(6.6%)	11(9.0%)	7(5.6%)
기타	1(0.8%)	1(0.8%)	2(1.6%)

[0176]

[0177] 연구의 설명: 본 개시내용의 안과용 약학 조성물과 관련하여 수행된 연구는 다기관 비히클 대조 이중 차폐 무작위배정 연구였다. 등록된 모든 대상체들은 안구 건조증 질환을 앓고 있었다. 연구는 적격성을 확인하기 위한 스크리닝 및 기준 방문에 이은 14일째 날(방문 3), 28일째 날(방문 4) 및 84일째 날(방문 5/연구 종료)에서의 효능 평가로 구성되었다. 모든 연구 방문에서 안전성을 평가하였다. 모든 대상체들을 스크리닝, 기준, 28일째 날 및 84일째 날 방문에서 조절된 불리한 환경(CAE) 종점에 노출시켰다. 포함/제외 기준에 근거할 때 자격을 갖춘 대상체들만이 등록되었고 각각의 부위 내에서 1:1:1 비로 무작위배정되어, 84일 동안 1일 2회 각각의 눈에 1 방울로서 투여된 위약(예를 들어, WS-12가 없는 제제 1), WS-12 0.0014% 또는 WS-12 0.003%를 받았다. 본 연구의 목적은 안구 건조증 질환을 가진 대상체에서 1일 2회 투여된 비히클에 비해 본 개시내용의 국소 안과용 약학 조성물 투여의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하는 것이었다. 연구를 위한 일정은 아래 표 6에 제시되어 있다.

표 6

<table>
<tr><td>방문 1
(-14일째 날)</td><td colspan="3">비히클 실행 기간
(OU 투약 BID WS-12 비히클)</td></tr>
<tr><td>방문 2
기준
1일째 날</td><td rowspan="4">0.0014% WS-12(제제 2)
(n=120)
(OU 투약 BID)</td><td rowspan="4">0.003% WS-12(제제 1)
(n=120)
(OU 투약 BID)</td><td rowspan="4">비히클
(n=120)
(OU 투약 BID)</td></tr>
<tr><td>방문 3
(14일째 날)</td></tr>
<tr><td>방문 4
(28일째 날)</td></tr>
<tr><td>방문 5
(84일째 날)</td></tr>
</table>

[0178]

[0179] 안구 건조증 질환의 증상에 대한 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 효과: 하기 표 7은 상기 논의된 연구의 설명에 따라 안과용 약학 조성물을 대상체에게 투여하는 것이 안구 건조증 질환과 관련된 하기 증상에 미치는 효과를 제시한다:

[0180] (a) 안구 불편감 점수(ODS-VAS);

[0181] (b) SANDE 점수;

[0182] (c) 눈 건조함(EDS-VAS).

표 7

[0183]

증상	시기
안구 불편감 점수(ODS-VAS)	
기준 ODS-VAS로부터의 변화	84일째 날(p=0.028)
평균 ODS-VAS	84일째 날(p=0.039)
SANDE	
기준 SANDE로부터의 변화	14일째 날(p=0.025); 28일째 날(p=0.0005); 84일째 날(p=0.002)
평균 SANDE	28일째 날(p=0.017); 84일째 날(p=0.008)
% 반응자 SANDE(≥20)	28일째 날(p=0.0004); 84일째 날(p=0.0497)
% 반응자 SANDE(≥30)	28일째 날(p=0.0231); 84일째 날(p=0.0007)
% 반응자 SANDE(≥40)	28일째 날(p=0.0085); 84일째 날(p=0.0025)
눈 건조함(EDS-VAS)	
기준 - EDS-VAS로부터의 변화	84일째 날(p=0.03)
평균 EDS-VAS	84일째 날(p=0.075)
기준 EDS-VAS로부터의 변화(CAE 후)	84일째 날(p=0.009)

[0184] 연구의 결과는 치료 유효량의 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 투여에 의한 안구 건조증 질환의 증상의 개선을 입증하였다.

[0185] 도 1은 치료 84일째 날에 대상체들이 그들 각각의 기준 방문에서 본 개시내용의 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물에 대해 보고한 -20.6의 변화와 비교되고 동일한 기간 동안 보고된 비히클 BID에 대해 보고된 -13.36 감소와 비교되었을 때 안구 불편감의 변화를 보고하였음을 명확히 입증한다. 점수의 감소는 증상의 개선, 예를 들어, 감소를 나타낸다는 것을 주목해야 한다.

[0186] 도 2는 본 개시내용의 0.003 %w/v 또는 0.0014 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물을 84일 동안 투여받은 대상체에 대한 글로벌 SANDE 점수가 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 대상체에게 투여하기 전에 자연적으로 발생된, 기준 방문에서 대상체로부터 얻은 점수에 비해 각각 17.2 및 12.9의 감소를 보였음을 명백히 입증한다.

[0187] 도 3은 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 투여받은 대상체에서 관찰된 눈 건조함 증상 VAS 점수(EDS-VAS)의 변화를 이러한 투여 전에 관찰된 눈 건조함과 비교하여 제시하는 막대 그래프이다. 도 3은 본 개시내용의 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물의 투여 후 보고된 대상체의 눈 건조함이 그들 각각의 기준 방문에서 보고된 대상체의 눈 건조함에 비해 17.1 감소한 반면, 비히클만을 받은 대상체가 동일한 기간 동안 눈 건조함의 10.8 감소만을 보고하였음을 명확하게 입증한다.

[0188] 안구 건조증 질환의 징후에 대한 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 효과: 상기 설명된 바와 같이, 본원에 개시된 연구에서 평가된 안구 건조증 질환의 징후는 다음과 같았다:

[0189] (a) 쉬르머 점수(마취되지 않은 상태);

[0190] (b) 결막 충혈; 및

[0191] (c) 총 안구 표면 염색.

표 8

징후	시기
쉬르머 점수(마취되지 않은 상태)* 기준 방문으로부터 관찰된 변화 *기준 방문 및 14일째 날에서만 측정됨	1일째 날($p < 0.0001$), 14일째 날($p < 0.0001$)
결막 충혈 기준 결막 충혈로부터의 변화	84일째 날($p = 0.022$)
안구 표면 염색 기준 총 표면 염색으로부터의 변화 기준 결막 염색으로부터의 변화 평균 결막 염색	14일째 날($p = 0.012$), 84일째 날($p=0.037$) 14일째 날($p = 0.005$) 14일째 날($p = 0.054$)

[0192]

[0193] 마취되지 않은 상태의 쉬르머 점수: 도 4의 데이터는 본원에 개시된 0.0014 %w/v 또는 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물을 사용한 치료가 비히클만을 투여받은 대상체의 점수에 비해 증가된 대상체에 대한 눈물 생성을 의미하는 쉬르머 점수 증가를 유발하였음을 명백히 보여준다. 도 5도 이러한 관찰을 확인시켜준다. 도 5는 안과용 약학 조성물을 투여받은 통계적으로 유의미한 수의 대상체가 비히클만을 투여받은 대상체에 비해 쉬르머 점수에서 10 ㎜ 이상의 증가라는 종점을 달성했음을 입증한다.

[0194] 결막 충혈: 안구 건조증 질환을 앓고 있는 대상체가 결막 충혈을 앓을 수 있다는 것은 잘 확립되어 있다. 결막 충혈은 다음 척도에 따라 등급이 매겨졌다(절반(0.5) 유닛 증분이 사용될 수 있음): 없음 0 = 정상, 혈관확장 없음; 추적 1 = 섬모 또는 결막 혈관확장 추적; 경증 2 = 넓은 섬모 혈관확장; 중등도 3 = 넓은 섬모 및 약간의 수평 결막 혈관확장; 중증 4 = 넓은 섬모. 기준 방문 및 연구 14일째 날, 28일째 날 및 84일째 날에 측정하였다. 도 6은 본 개시내용의 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물을 투여받은 대상체가 비히클만을 투여받은 대상체에 비해 결막 충혈의 감소를 나타내었음을 명확하게 보여준다.

[0195] 안구 표면 염색: 안구 표면 염색은 안구 표면 손상을 관찰하는 방법이다. 도 7에 제시된 데이터는 본 개시내용의 안과용 약학 조성물을 대상체에게 투여하면 안구 표면 손상이 감소되는 반면, 비히클만을 투여받은 연구 대상체는 표면 손상의 실질적인 악화에 대한 개선을 거의 내지 전혀 나타내지 않았음을 명확하게 보여준다.

[0196] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 전반적인 안전성: 전반적으로, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 내약성이 우수하다. 심각한 치료 응급 부작용(TEAE)은 본 개시내용의 안과용 약학 조성물과 관련된 것으로 간주되지 않았다. 더욱이, 연구 중단으로 이어진 TEAE는 거의 없었으며 대부분은 본질적으로 안구와 관련된 것이었다. 표 9는 전반적인 안전성에 관한 요약이다.

표 9

	0.0014 %w/v WS-12(제제 2) n-121	0.003 %w/v WS-12(제제 1) n-122	비히클 n=126
임의의 TEAE	57(47.1%)	63(51.6%)	26(20.6%)
심각한 TEAE	1(0.8%)	1(0.8%)	2(1.6%)
본 개시내용의 안과용 약학 조성물과 관련된 심각한 TEAE	0	0	0
중증도에 의한 TEAE 경증 중등도 중증	 50(41.3%) 5(4.1%) 2(1.7%)	 59(48.4%) 3(2.5%) 1(0.8%)	 18(14.3%) 7(5.6%) 1(0.8%)
중단으로 이어진 TEAE	3(2.5%)	2(1.6%)	4(3.2%)

[0197]

[0198] 안구 치료 응급 부작용: 상기 설명된 바와 같이, 대부분의 TEAE는 본질적으로 안구와 관련된 것이었다. 표 10은 관찰된 안구 TEAE의 유형 및 이들 각각의 빈도의 분석이다.

표 10

[0199]

	본 개시내용의 0.0014 %w/v WS-12 약학 조성물 n-121	본 개시내용의 0.003 %w/v WS-12 약학 조성물 n-122	비히클 n=126
임의의 안구 TEAE	51(42.1%)	59(48.4%)	13(10.3%)
눈 장애			
산립종	12(9.9%)	6(4.9%)	9(7.1%)
결막 출혈	0	0	1(0.8%)
결막 충혈	0	0	1(0.8%)
결막 부종	1(0.8%)	0	0
각막 상피 결함	1(0.8%)	0	0
각막 침윤	0	0	1(0.8%)
눈 자극	1(0.8%)	0	0
눈 통증	1(0.8%)	0	0
눈 소양증	1(0.8%)	0	0
눈꺼풀 가장자리 딱지형성	1(0.8%)	0	0
눈꺼풀 부종	0	0	1(0.8%)
증가된 눈물분비	1(0.8%)	0	0
수명	2(1.7%)	0	0
후방낭	1(0.8%)	0	0
혼탁	0	0	1(0.8%)
망막 열공	1(0.8%)	0	0
눈꺼풀의 팽윤	0	2(1.6%)	0
흐려진 시야	0	1(0.8%)	1(0.8%)
감소된 시력	2(1.7%)	2(1.6%)	2(1.6%)
시각 손상	0	1(0.8%)	0
유리체 박리	2(1.7%)	0	1(0.8%)
일반적인 장애 및 투여 부위	45(37.2%)	53(43.4%)	4(3.2%)
주입 부위 자극	1(0.8%)	0	0
주위 부위 화상 또는 따끔거림	45(37.2%)	53(43.4%)	4(3.2%)
주입 부위 소양증	1(0.8%)	1(0.8%)	0
감염			
결막염	0	0	1(0.8%)
손상			
각막 마모	0	1(0.8%)	0
신경계 장애			
전조를 가진 편두통	0	1(0.8%)	0
피부 증상발현			
반상출혈	1(0.8%)	0	0

[0200]

[0201] 비-안구 치료 응급 부작용: 상기 설명된 바와 같이, 대부분의 TEAE는 안구와 관련되어 있었다. 그럼에도 일부는 안구와 관련되어 있지 않았다. 안구와 관련되지 않은 TEAE뿐만 아니라, 이들 각각의 발생 빈도도 표 11에 나열되어 있다. 주목할 만한 발견 없이 모든 군 전체에 걸쳐 비-안구 치료 응급 부작용의 퍼센트는 유사하였다. 또한, 전신 부작용 중 어느 것도 본 개시내용의 안과용 약학 조성물과 관련될 가능성이 있거나 관련된 것으로 간

주되지 않았다.

표 11

	본 개시내용의 0.0014 %w/v WS-12 약학 조성물 n-121	본 개시내용의 0.003 %w/v WS-12 약학 조성물 n-122	비히클 n=126
임의의 안구 TEAE	18(14.9%)	9(7.4%)	16(12.7%)
비-안구 TEAE 중증도 경증 중등도 중증	 13(10.7%) 4(3.3%) 1(0.8%)	 8(6.6%) 1(0.8%) 0	 9(7.1%) 6(4.8%) 1(0.8%)
중단으로 이어진 비-안구 TEAE	0	0	3(2.4%)

[0202]

[0203] 요약: 본 연구에서, 369명의 안구 건조증 대상체를 3가지 치료 중 하나로 무작위배정하였다:

[0204] (a) 본 개시내용의 0.0014 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물(제제 2);

[0205] (b) 본 개시내용의 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물(제제 1); 및

[0206] (c) 비히클(WS-12가 없는 제제 1 또는 2).

[0207] 수득된 데이터는 본 개시내용의 안과용 약학 조성물, 특히 본 개시내용의 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물을 사용하여 다수의 사전특정된 증상 및 징후 종점 전체에 걸쳐 통계적으로 유의미한 효능이 나타남을 입증한다. 통계적으로 유의미한 효능이 입증된 안구 건조증 질환 또는 장애의 증상은 다음과 같다:

[0208] (a) 안구 불편감;

[0209] (b) SANDE; 및

[0210] (c) 눈 건조함.

[0211] 통계적으로 유의미한 효능이 입증된 안구 건조증 질환 또는 장애의 징후는 다음과 같다:

[0212] (a) 눈물 생성;

[0213] (b) 결막 충혈; 및

[0214] (c) 안구 표면 염색.

[0215] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 효능이 연구 시작 후 14일 이내에 관찰되었으며, 안구 건조증의 증상 및 징후의 지속적인 개선이 3개월의 연구 지속기간에 걸쳐 나타났음을 추가로 관찰하였다. 징후 효능은 제1 용량(1일째 날) 후 일찍 나타났다. 징후 및 증상 효능은 14일째 날에 나타났다.

[0216] 더욱이, 연구로부터 얻은 데이터는 본 개시내용의 안과용 약학 조성물이 안전하고, 내약성이 우수하며, 모든 안구 부작용의 대다수(대략 95%)가 경증으로서 평가되었음을 입증하였고, 본 개시내용의 0.003 %w/v WS-12 안과용 약학 조성물을 투여받은 대상체의 2% 미만이 부작용으로 인해 연구 참여를 중단하였다. 또한, 본 개시내용의 안과용 약학 조성물에 기인한 전신 또는 심각한 부작용은 없었다.

[0217] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물의 보관

[0218] 본 개시내용의 안과용 약학 조성물은 하나 이상의 폴리올레핀을 포함하는 중합체로 제조된 유닛 용량 또는 다중용량 용기 내에 보관될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다중용량 용기는 다중용량 보존제 무함유(MDPF) 적용에 유용한 디자인을 가진 용기를 포함한다. WS-12는 일반적으로 전형적인 약물 스트레스유발제(예를 들어, 산, 염기, 과산화물, 열, 광)에 의한 분해에 민감하지 않은 화학적으로 안정한 분자이다. 본 개시내용의 안과용 조성물에

서 WS-12는 이것이 수용되는 폴리올레핀 용기와 상호작용하기 때문에 물리적으로 불안정하다. 수착 공정은 점안제 중의 WS-12의 유효 농도를 감소시킨다.

[0219] 약학 조성물이 승온(예를 들어, 40℃)에서 폴리올레핀과 접촉한 상태로 보관될 때 폴리올레핀의 결정화도와 폴리올레핀에 흡수되는 WS-12의 양 사이에 역의 관계가 있음을 발견하였다. DSC로 폴리올레핀의 용융 온도를 확인함으로써 결정화도를 측정하였고, 여기서 더 높은 용융 온도는 더 큰 결정화도를 의미한다. 표 12는 높은 융점을 가진 폴리올레핀, 예컨대, HDPE 및 PP가 WS-12의 가장 낮은 손실률을 제공한 반면, 낮은 융점을 가진 폴리올레핀, 예컨대, LDPE 5는 WS-12의 가장 큰 손실을 보였음을 보여준다.

표 12

다양한 폴리올레핀의 용융 온도는 폴리올레핀 용기에 보관된 WS-12 농도의 손실률과 상관관계를 가졌다.

폴리올레핀 용기 재료	DSC에 의한 폴리올레핀의 용융 최고 온도(℃)	폴리올레핀의 밀도(g/cm^3)	40℃에서 2주 동안 폴리올레핀 용기에 보관한 후 WS-12 농도의 손실률
고밀도 폴리에틸렌(HDPE)	127.4	0.950	1.3
폴리프로필렌(PP)	149.1	0.902	1.3
저밀도 폴리에틸렌(LDPE 1)	118.2	0.933	2.8
저밀도 폴리에틸렌(LDPE 2)	116.0	0.930	2.8
저밀도 폴리에틸렌(LDPE 3)	114.4	0.928	3.3
저밀도 폴리에틸렌(LDPE 4)	113.1	0.927	4.0
저밀도 폴리에틸렌(LDPE 5)	107.8	0.919	4.5

[0220]

[0221] 표 12에서 LDPE 1, LDPE 2, LDPE 3, LDPE 4 및 LDPE 5는 다양한 공급업체의 LDPE에 상응한다. 폴리올레핀의 융점 값을 시차 주사 열량측정(DSC)으로 실험적으로 측정하였다. 폴리올레핀의 밀도는 제조업체의 제품 데이터 시트에 의해 제공된 바와 같았다.

[0222] 안과용 조성물을 위한 유닛 용량 용기는 취입 충전 밀봉(BFS) 기술을 이용함으로써 제조될 수 있다. 이 기술은 용기가 형성되고 생성물로 충전되고 밀봉되는 연속적인 작업을 포함한다. 유닛 용량 용기는 작고 전형적으로 환자가 쉽게 점안제를 짜낼 수 있을 정도로 유연하다. 저밀도 폴리에틸렌(LDPE)은 이것으로 만들어진 용기가 일반적으로 수동으로 휘어질 수 있기 때문에 BFS에서 통상적으로 사용되는 폴리올레핀 중 하나이다. LDPE에 의한 WS-12의 수착은 온도에 의존하는 것으로 밝혀졌으며, 여기서 더 높은 온도는 WS-12가 흡착, 흡수 또는 이들 둘 다에 의해 용액으로부터 나와 용기 재료 상으로 또는 내부로 더 많이 손실되게 한다. 이러한 이유로, 안과용 조성물을 보유하는 LDPE BFS 용기는 WS-12가 용액으로부터 나와 용기로 손실되는 것을 최소화하기 위해 5℃에서 보관되어야 한다.

[0223] 본원에 기재된 '경화' 기법 또는 공정은 LDPE 내로의 WS-12 흡수의 온도 의존성을 이용하여, 25℃에서 보관될 때 안정한 생성물을 생성한다. 일부 실시양태에서, 경화 기법은 다음 단계를 포함한다: (a) 본원에 제공된 안과용 약학 조성물로 충전된 BFS 용기를 생성하는 단계; (b) 용기 벽을 WS-12로 포화시킬 목적으로, 충전된 BFS 용기를 제1 온도(예를 들어, 40℃)에서 보관하여 WS-12를 LDPE 용기 내로 유도하는 단계; 및 (c) 후속적으로 BFS 용기를 제2 온도(예를 들어, 25℃)에서 보관하는 단계로서, 그 결과 용기 벽으로의 WS-12의 추가 손실이 상기 설명된 포화 공정으로 인해 저지되는 것인 단계.

[0224] 도 8은 1일, 2일, 3일, 4일, 7일, 8일, 9일 및 10일 동안 40℃에서 생성되고 경화된 후, 장기간 보관을 위해 25℃에서 보관된 BFS 유닛 내의 WS-12 함량의 경향을 보여준다. 경화된 유닛 내의 WS-12의 손실은 경화되지 않은 유닛, 즉 25℃에서만 보관된 유닛(99A 장기간 25℃ 추적)과 비교된다. 각각의 선의 제1 데이터 점은 경화 기간(예를 들어, 제1 보관 온도) 후 BFS 제품 내의 WS-12 함량을 나타낸다. 40℃에서 경화의 지속시간이 1일에서 10일로 증가함에 따라 LDPE로 손실된 WS-12의 양이 증가하였다. 25℃에서 경화된 유닛의 후속 보관은 경화되지 않은 유닛과 비교될 때 LDPE로의 WS-12의 손실(예를 들어, 수착) 속도를 늦추었다. 40℃에서 10일의 경화 기간 후

(검은색 원), 25℃에서 보관된 BFS 유닛 내의 WS-12 함량은 140일의 기간에 걸쳐 일정하였다.

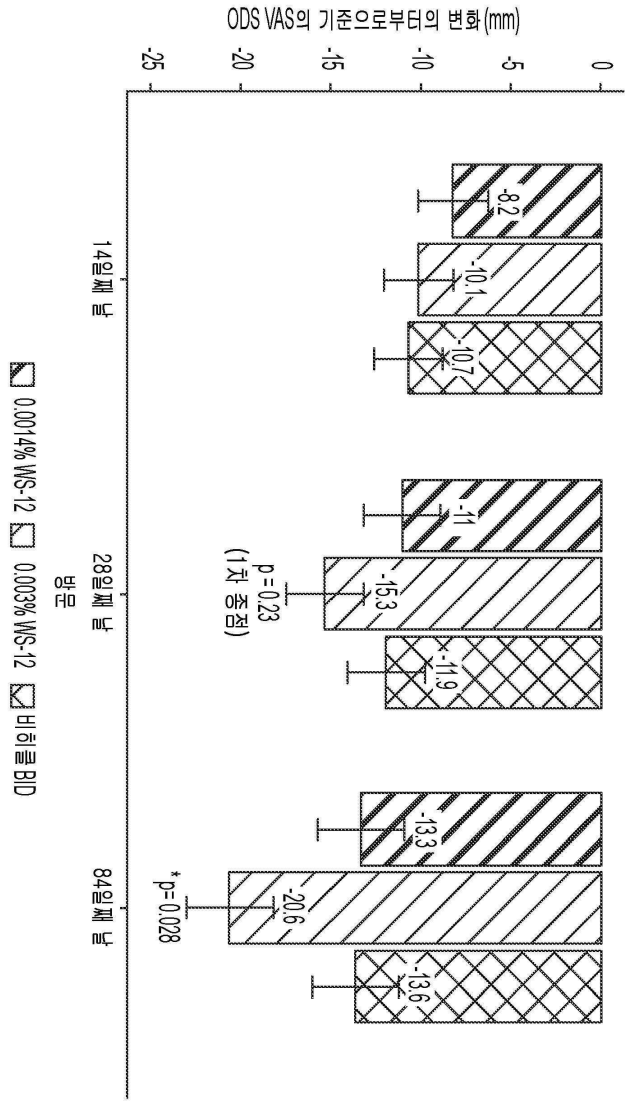
[0225] 이론에 의해 구속받고자 하지는 않지만, 전술된 경화 기법은 25℃에서 장기간 보관 동안 추가 손실이 발생하지 않도록 BFS 용기 벽을 WS-12로 포화시킬 수 있다. 경화 기간 동안 용기 벽으로 손실된 WS-12의 양은 경화 기간 후 WS-12의 농도가 표지 주장값(label claim)의 100%가 되도록 과량의 WS-12를 안과용 조성물에 첨가함으로써 보상될 수 있다. 이 전략은 실온에서 보관될 수 있는 압착 가능한 LDPE BFS 용기 내의 WS-12의 물리적으로 안정한 약학 조성물의 실행 가능성을 증가시킨다. 이 전략은 LDPE의 출처와 관계없이 임의의 유형의 LDPE에 적용될 수 있다.

[0226] 냉장 조건(예를 들어, 약 4℃ 이하) 하에서의 보관은 폴리올레핀 용기의 수착 특성을 늦출 수 있으나, 이러한 보관 조건은 본원에 제공된 조성물의 유용성을 필요로 하는 개체가 존재하는 모든 조건 하에서 실현 가능하지는 않다. 따라서, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 이러한 유용한 조성물의 저장 안정한(shelf-stable) 보관에 대한 필요성을 해결한다.

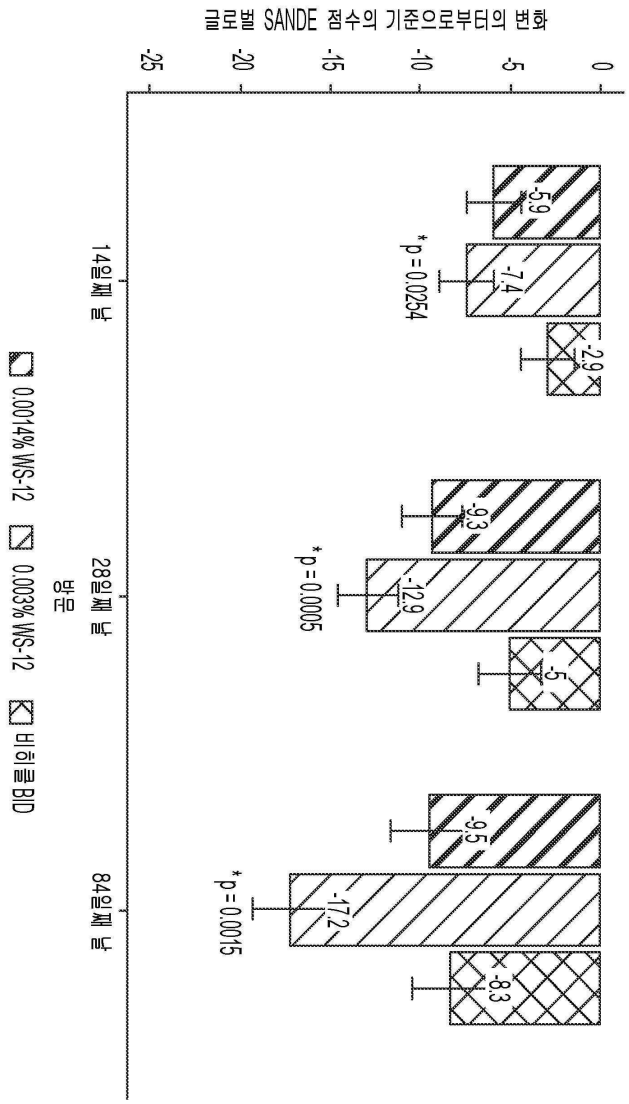
[0227] 본 개시내용은 본원에 기재된 특정 실시양태에 의해 범위가 제한되지 않는다. 실제로, 본원에 기재된 변형 이외에 본 개시내용의 다양한 변형이 상기 설명 및 첨부된 도면으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위 내에 속하도록 의도된다.

도면

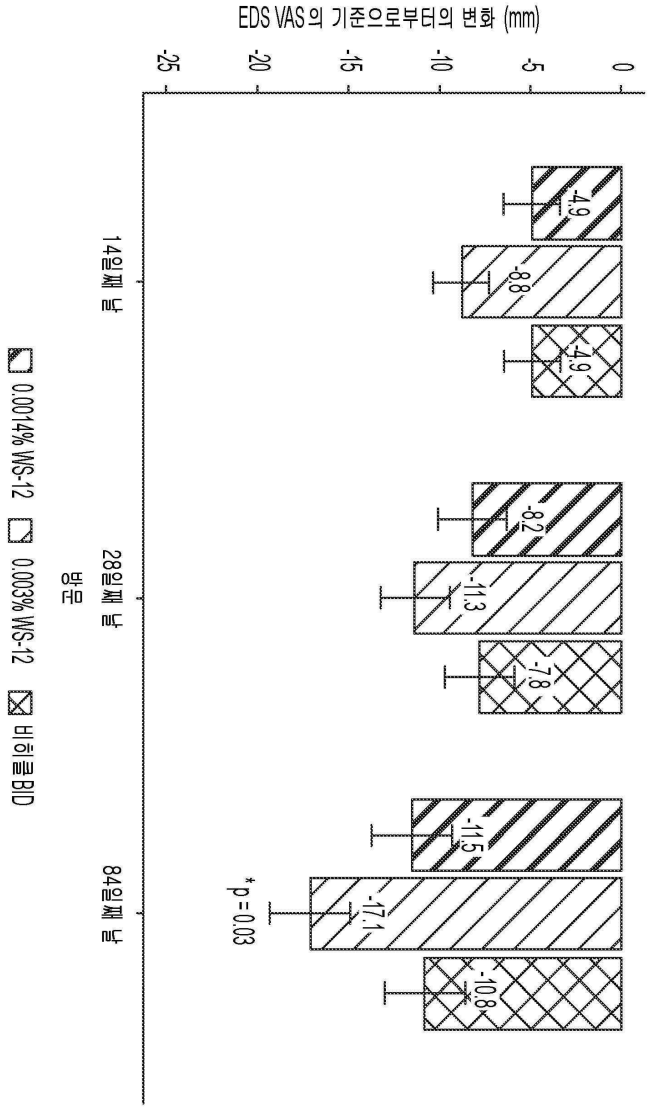
도면1



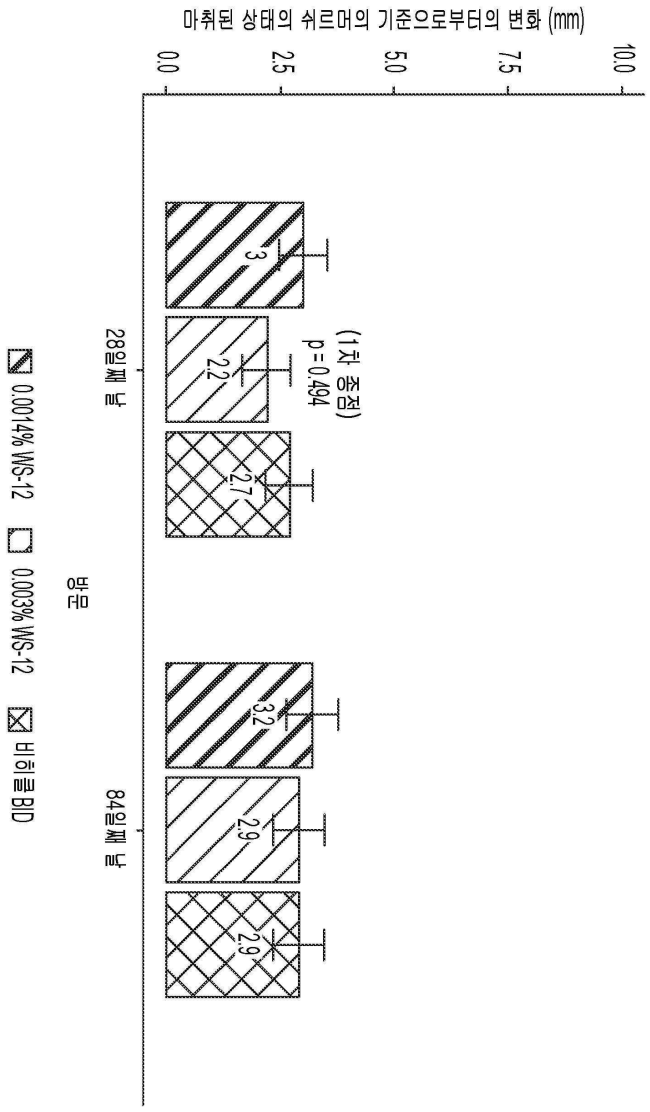
도면2


글로벌 SANDE 점수의 기준으로부터의 변화
0
-5
-10
-15
-20
-25
14일째 날
28일째 날
84일째 날
-5.9
-7.4
-2.9
*p = 0.0254
-9.3
-12.9
-5
*p = 0.0005
-9.5
-17.2
-8.3
*p = 0.0015
0.0014% WS-12
0.003% WS-12
비히클 BID
밤문

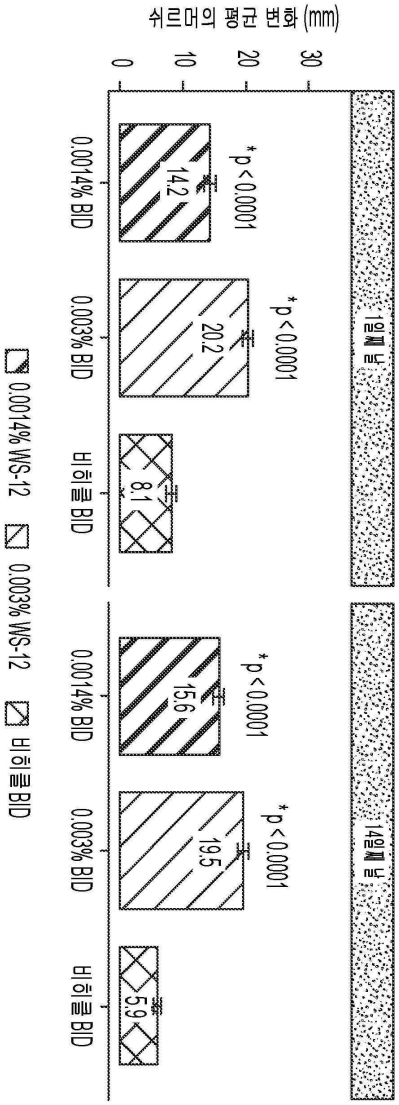
도면3


EDS VAS의 기준으로부터의 변화 (mm)
0
-5
-10
-15
-20
-25
14일째 날
28일째 날
84일째 날
밤
-4.9
-8.8
-4.9
-8.2
-11.3
-7.8
-11.5
-17.1
-10.8
*p=0.03
0.0014% WS-12
0.003% WS-12
비히클 BID

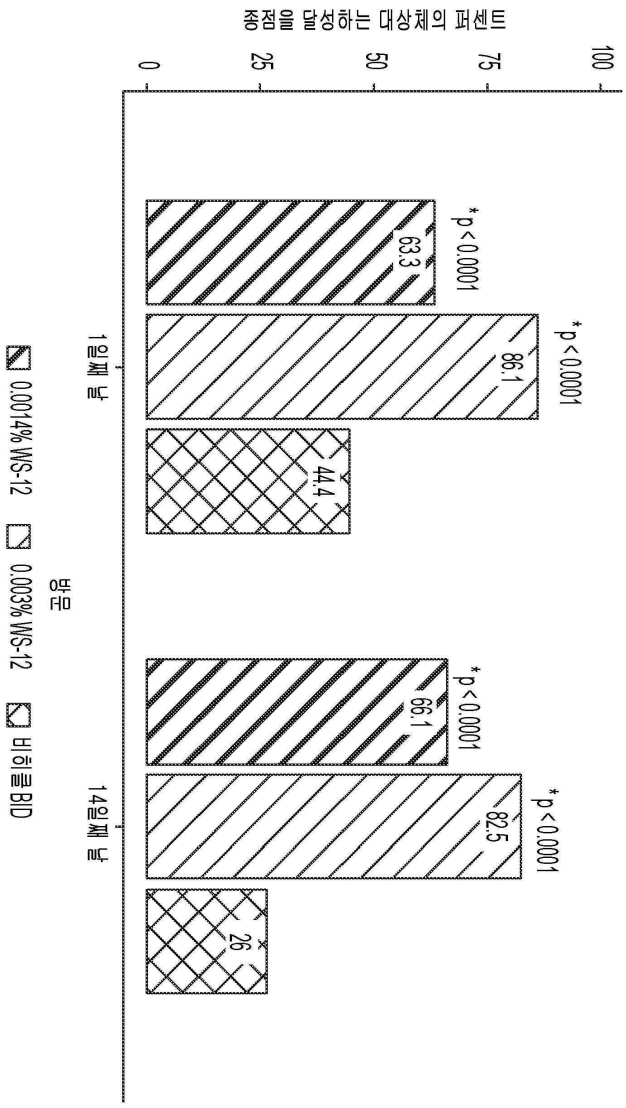
도면4


마취된 상태의 쉬르머의 기준으로부터의 변화 (mm)
0.0
2.5
5.0
7.5
10.0
28일째 날
84일째 날
(1차 종점)
p = 0.494
3
2.2
2.7
3.2
2.9
2.9
0.0014% WS-12
0.003% WS-12
비히클 BID

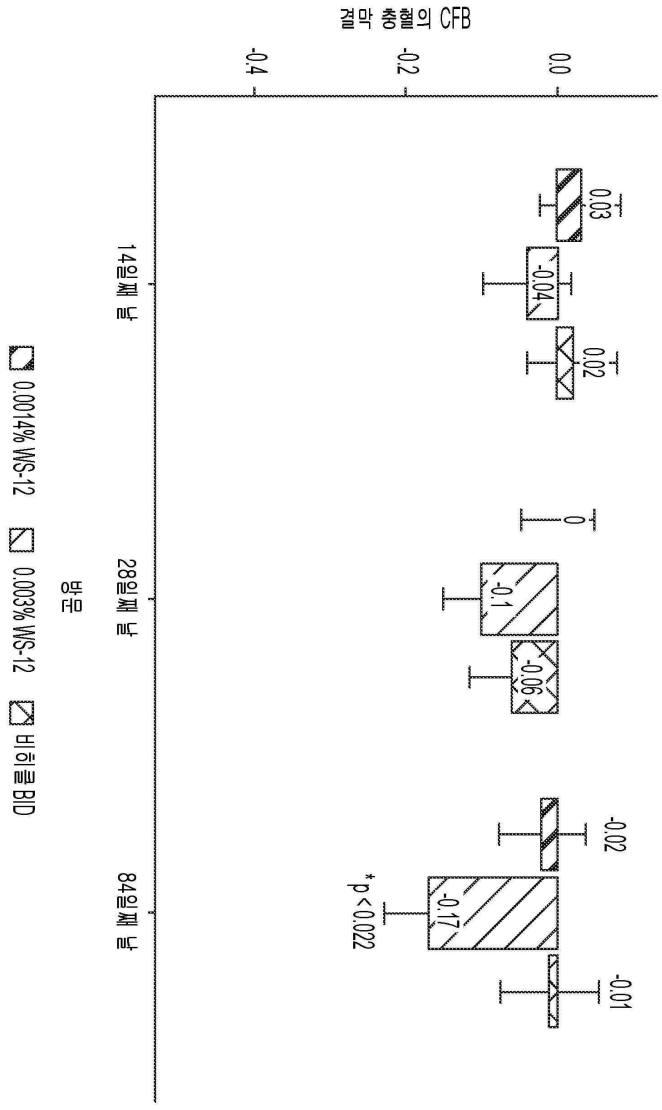
도면5


쉬르머의 평균 변화 (mm)
0
10
20
30
19일째 날
14일째 날
*p < 0.0001
14.2
20.2
8.1
15.6
19.5
5.9
0.0014% BID
0.003% BID
비히클 BID
0.0014% WS-12
0.003% WS-12
비히클 BID

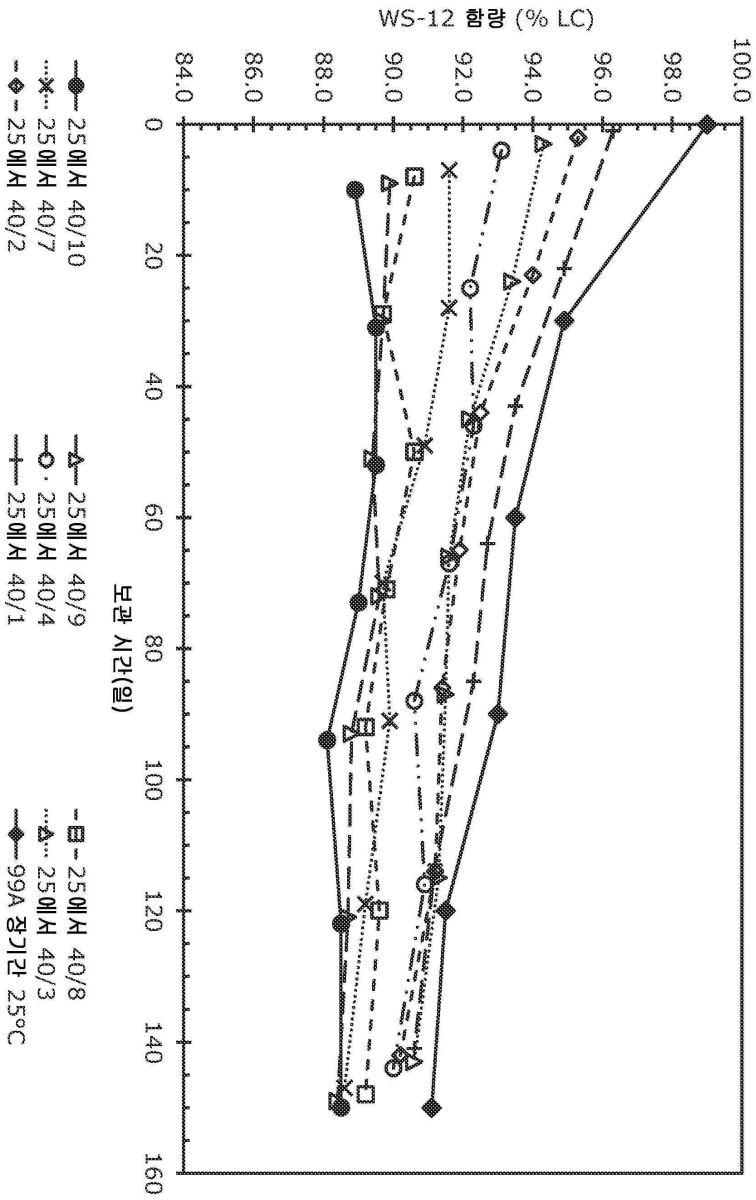
도면6


종점을 달성하는 대상체의 퍼센트
0
25
50
75
100
63.3
*p < 0.0001
86.1
*p < 0.0001
44.4
66.1
*p < 0.0001
82.5
*p < 0.0001
26
1일째 날
14일째 날
방문
0.0014% WS-12
0.003% WS-12
비히클 BID

도면7


결막 충혈의 CFB
-0.4
-0.2
0.0
14일째 날
28일째 날
84일째 날
0.03
-0.04
0.02
0
-0.1
-0.06
-0.02
-0.17
-0.01
*p<0.022
범례
0.0014% WS-12
0.003% WS-12
비히클 BID

도면8


WS-12 함량 (% LC)
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
0
20
40
60
80
100
120
140
160
보관 시간(일)
25에서 40/10
25에서 40/9
25에서 40/8
25에서 40/7
25에서 40/4
25에서 40/3
25에서 40/2
25에서 40/1
99A 장기간 25°C