



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0104814
 (43) 공개일자 2009년10월06일

(51) Int. Cl.
A61K 31/565 (2006.01) *A61K 31/57* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) *A61K 9/06* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2009-7013349
 (22) 출원일자 2007년12월05일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2009년06월26일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/086517
 (87) 국제공개번호 WO 2008/070728
 국제공개일자 2008년06월12일
 (30) 우선권주장
 11/634,347 2006년12월05일 미국(US)

(71) 출원인
 서던 칼리지 오브 옵토메트리
 미국 테네시 38104 멤피스 매디슨 애비뉴 1245
 (72) 발명자
 코너, 찰스, 쥘.
 미국 테네시 38138 저먼타운 브라이어브룩 로드
 2100
 헤인, 찰스
 미국 테네시 38104 멤피스 사우스 맥린 블러바드
 573
 (74) 대리인
 박종혁, 김정욱, 정삼영, 송봉식

전체 청구항 수 : 총 158 항

(54) 테스토스테론 및 프로게스타겐을 사용한 안구건조증의 치료

(57) 요약

본 발명은 치료적 유효량의 프로게스타겐, 치료적 유효량의 테스토스테론 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 사용하여 눈 상태를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 포함하며, 이때 조성물은 눈의 안검 부분 및/또는 안구 표면에 도포된다.

특허청구의 범위

청구항 1

치료적 유효량의 프로게스타겐; 치료적 유효량의 테스토스테론; 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 안구건조증을 치료하기 위한 조성물로서, 눈의 안검 부분에 도포되는 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 프로게스테론인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 프로게스테론의 유도체인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 합성 프로게스타겐인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 메드록시프로게스테론 아세테이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르에틴드론인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르에틴드론 아세테이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 메게스트롤 아세테이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 17-a-히드록시프로게스테론 카프로에이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르게스트렐인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 조성물은 약 25mg 내지 약 500mg의 양으로 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 조성물은 약 100mg 내지 약 400mg의 양으로 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 조성물은 약 160mg의 양으로 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 약 2% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 약 10% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 약 15% 내지 약 25%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 프로게스타겐은 약 15%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18

제 2 항에 있어서, 프로게스테론은 약 2% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19

제 2 항에 있어서, 프로게스테론은 약 10% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20

제 2 항에 있어서, 프로게스테론은 약 15% 내지 약 25%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

제 2 항에 있어서, 프로게스테론은 약 15%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, 조성물은 1일 1회 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 23

제 1 항에 있어서, 조성물은 적어도 1일 2회 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24

제 1 항에 있어서, 약 50mg 내지 약 100mg의 조성물이 각 눈에 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 25

제 1 항에 있어서, 약 80mg의 조성물이 각 눈에 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 26

제 1 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 크림인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 27

제 1 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 연고인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 28

제 1 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 젤인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 29

제 1 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 용액인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 30

제 1 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 에멀전인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 31

제 1 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 로션인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 32

제 1 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 실질적으로 차단하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 33

제 1 항에 있어서, 침투증진제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 34

제 1 항에 있어서, 일광차단제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 35

제 1 항에 있어서, 모이스처라이저를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 36

제 1 항에 있어서, 비타민을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 37

제 1 항에 있어서, 식물 추출물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 38

제 1 항에 있어서, 상기 테스토스테론은 (17)-17-히드록시안드로스트-4-엔-3-온, (17)-17-히드록시안드로스트-4-엔-3-온 이성질체, 델타-4-안드로스텐-17-올-3-온, 델타-4-안드로스텐-17-올-3-온 이성질체, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 39

제 1 항에 있어서, 상기 테스토스테론은 테스토스테론 염, 예를 들어 아세테이트, 에난테이트, 사이피오네이트, 이소부티레이트, 프로피오네이트, 및 운데카노에이트 에스테르, 사이프로테론 아세테이트, 다나졸, 피나스테라이드, 플루옥시메스테론, 메틸테스토스테론, 난드로론 데카노에이트, 난드로론 펜프로피오네이트, 옥산드로론, 옥시메톨론, 스타노졸롤, 및 테스토락톤으로 구성되는 군으로부터 선택된 안드로겐계 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 40

약 2% 내지 약 30% 농도로 존재하는 치료량의 프로게스타겐;

약 0.01% 내지 30%의 농도로 존재하는 치료량의 테스토스테론; 및

제약학적으로 허용되는 크림 담체

를 포함하는 안구건조증을 치료하기 위한 조성물로서, 눈의 안검 부분에 도포되는 조성물.

청구항 41

제 40 항에 있어서, 프로게스타겐은 약 10% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 42

제 40 항에 있어서, 프로게스타겐은 약 15% 내지 약 25%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 43

제 40 항에 있어서, 프로게스타겐은 약 15%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 44

제 40 항에 있어서, 테스토스테론은 1% 내지 약 5%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 45

제 40 항에 있어서, 테스토스테론은 약 15%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 46

치료적 유효량의 프로게스타겐; 치료적 유효량의 테스토스테론; 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 안구건조증을 치료하기 위한 조성물로서, 눈의 안구 표면에 도포되는 조성물.

청구항 47

제 46 항에 있어서, 상기 테스토스테론은 (17)-17-히드록시안드로스트-4-엔-3-온, (17)-17-히드록시안드로스트-4-엔-3-온 이성질체, 델타-4-안드로스텐-17-올-3-온, 델타-4-안드로스텐-17-올-3-온 이성질체, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 48

제 46 항에 있어서, 상기 테스토스테론은 테스토스테론 염, 예를 들어 아세테이트, 에난테이트, 사이피오네이트, 이소부티레이트, 프로피오네이트, 및 운데카노에이트 에스테르, 사이프로테론 아세테이트, 다나졸, 피나스테라이드, 플루옥시메스테론, 메틸테스토스테론, 난드로론 데카노에이트, 난드로론 펜프로피오네이트, 옥산드로론, 옥시메론, 스타노졸롤, 및 테스토락톤으로 구성되는 군으로부터 선택된 안드로겐계 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 49

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 프로게스테론인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 50

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 프로게스테론의 유도체인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 51

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 합성 프로게스타겐인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 52

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 메드록시프로게스테론 아세테이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 53

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르에틴드론인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 54

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르에틴드론 아세테이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 55

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 메게스트롤 아세테이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 56

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 17-a-히드록시프로게스테론 카프로에이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 57

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르게스트렐인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 58

제 46 항에 있어서, 프로게스타겐은 약 0.01% 내지 약 10%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 59

제 46 항에 있어서, 프로그레스타겐은 약 2%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 60

제 46 항에 있어서, 조성물은 1일 1회 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 61

제 46 항에 있어서, 조성물은 적어도 1일 2회 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 62

제 46 항에 있어서, 조성물은 적어도 1일 약 4회 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 63

제 46 항에 있어서, 조성물은 1일 약 4회 내지 1일 약 8회 도포되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 64

제 46 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 크림인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 65

제 46 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 연고인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 66

제 46 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 젤인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 67

제 46 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 용액인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 68

제 46 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 에멀전인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 69

제 46 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 로션인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 70

제 46 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 실질적으로 차단하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 71

제 46 항에 있어서, 침투증진제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 72

제 46 항에 있어서, 일광차단제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 73

제 46 항에 있어서, 모이스처라이저를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 74

제 46 항에 있어서, 비타민을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 75

제 46 항에 있어서, 식물 추출물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 76

약 0.01% 내지 약 10%의 농도로 존재하는 치료량의 프로게스타겐;
 약 0.001% 내지 20%의 농도로 존재하는 치료량의 테스토스테론; 및
 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 안구건조증을 치료하기 위한 조성물로서, 눈의 안구 표면에 도포되는 조성물.

청구항 77

제 76 항에 있어서, 치료량의 프로게스테론 농도는 약 2%인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 78

제 76 항에 있어서, 치료량의 테스토스테론 농도는 중량 기준으로 약 0.001% 내지 20%인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 79

눈의 안검 부분에 치료적 유효량의 프로게스타겐과 테스토스테론; 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 도포하는 단계를 포함하는 안구건조증의 치료 방법.

청구항 80

제 79 항에 있어서, 상기 테스토스테론은 (17)-17-히드록시안드로스트-4-엔-3-온, (17)-17-히드록시안드로스트-4-엔-3-온 이성질체, 델타-4-안드로스텐-17-올-3-온, 델타-4-안드로스텐-17-올-3-온 이성질체, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 81

제 79 항에 있어서, 상기 테스토스테론은 테스토스테론 염, 예를 들어 아세테이트, 에난테이트, 사이피오네이트, 이소부티레이트, 프로피오네이트, 및 운데카노에이트 에스테르, 사이프로테론 아세테이트, 다나졸, 피나스테라이드, 플루옥시메스테론, 메틸테스토스테론, 난드로론 데카노에이트, 난드로론 펜프로피오네이트, 옥산드로론, 옥시메톨론, 스타노졸롤, 및 테스토라톤으로 구성되는 군으로부터 선택된 안드로겐계 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 82

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐은 프로게스테론인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 83

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐은 프로게스테론의 유도체인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 84

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐은 합성 프로게스타겐인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 85

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐은 메드록시프로게스테론 아세테이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 86

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르에틴드론인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 87

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르에틴드론 아세테이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 88

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐은 메게스트롤 아세테이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 89

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐은 17-a-히드록시프로게스테론 카프로에이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 90

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르게스트렐인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 91

제 79 항에 있어서, 조성물을 약 25mg 내지 약 500mg의 양으로 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 92

제 79 항에 있어서, 조성물을 약 100mg 내지 약 400mg의 양으로 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 93

제 79 항에 있어서, 조성물을 약 160mg의 양으로 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 94

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐이 약 2% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 95

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐이 약 10% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 96

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐이 약 15% 내지 약 25%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 97

제 79 항에 있어서, 프로게스타겐이 약 15%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 98

제 79 항에 있어서, 프로게스테론이 약 2% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 99

제 79 항에 있어서, 프로게스테론이 약 10% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 100

제 79 항에 있어서, 프로게스테론이 약 15% 내지 약 25%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 101

제 79 항에 있어서, 프로게스테론이 약 15%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 102

제 79 항에 있어서, 테스토스테론이 1% 내지 약 5%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 103

제 79 항에 있어서, 테스토스테론이 약 15%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 104

제 79 항에 있어서, 조성물을 1일 1회 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 105

제 79 항에 있어서, 조성물을 적어도 1일 2회 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 106

제 79 항에 있어서, 약 50mg 내지 약 100mg의 조성물을 각 눈에 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 107

제 79 항에 있어서, 약 80mg의 조성물을 각 눈에 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 108

제 79 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 크립인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 109

제 79 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 연고인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 110

제 79 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 젤인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 111

제 79 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 용액인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 112

제 79 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 에멀전인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 113

제 79 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 로션인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 114

제 79 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 실질적으로 차단하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 115

제 79 항에 있어서, 침투증진제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 116

제 79 항에 있어서, 일광차단제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 117

제 79 항에 있어서, 모이스처라이저를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 118

제 79 항에 있어서, 비타민을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 119

제 79 항에 있어서, 식물 추출물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 120

프로게스타겐과 테스토스테론 및 제약학적으로 허용되는 크림 담체를 포함하는 조성물을 도포하는 단계를 포함하는 안구건조증의 치료 방법으로서, 여기서

프로게스타겐은 약 2% 내지 약 30%의 농도로 존재하고,

테스토스테론은 약 0.01% 내지 약 30%의 농도로 존재하며,

조성물을 눈의 안검 부분에 도포하는 방법.

청구항 121

제 120 항에 있어서, 프로게스타겐이 약 10% 내지 약 30%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 122

제 120 항에 있어서, 프로게스타겐이 약 15% 내지 약 25%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 123

제 120 항에 있어서, 프로게스타겐이 약 15%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 124

제 111 항에 있어서, 테스토스테론이 약 1% 내지 약 5%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 125

제 111 항에 있어서, 테스토스테론이 약 15%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 126

눈의 안구 표면에 치료적 유효량의 프로게스타겐, 치료적 유효량의 테스토스테론, 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 도포하는 단계를 포함하는 안구 상태의 치료 방법.

청구항 127

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐은 프로게스테론인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 128

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐은 프로게스테론의 유도체인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 129

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐은 합성 프로게스타겐인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 130

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐은 메드록시프로게스테론 아세테이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 131

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르에틴드론인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 132

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르에틴드론 아세테이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 133

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐은 메게스트롤 아세테이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 134

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐은 17-a-히드록시프로게스테론 카프로에이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 135

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐은 노르게스트렐인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 136

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐이 약 0.01% 내지 약 10%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 137

제 126 항에 있어서, 프로게스타겐이 약 2%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 138

제 126 항에 있어서, 프로게스테론이 약 0.01% 내지 약 10%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 139

제 126 항에 있어서, 프로게스테론이 약 2%의 농도로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 140

제 126 항에 있어서, 조성물을 1일 1회 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 141

제 126 항에 있어서, 조성물을 적어도 1일 2회 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 142

제 126 항에 있어서, 조성물은 적어도 1일 약 4회 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 143

제 126 항에 있어서, 조성물은 1일 약 4회 내지 1일 약 8회 도포하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 144

제 126 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 크립인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 145

제 126 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 연고인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 146

제 126 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 젤인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 147

제 126 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 용액인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 148

제 126 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 에멀전인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 149

제 126 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 로션인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 150

제 126 항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체는 실질적으로 차단하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 151

제 126 항에 있어서, 침투증진제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 152

제 126 항에 있어서, 일광차단제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 153

제 126 항에 있어서, 모이스처라이저를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 154

제 126 항에 있어서, 비타민을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 155

제 126 항에 있어서, 식물 추출물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 156

제 126 항에 있어서, 상기 테스토스테론은 (17)-17-히드록시안드로스트-4-엔-3-온, (17)-17-히드록시안드로스트-4-엔-3-온 이성질체, 델타-4-안드로스텐-17-올-3-온, 델타-4-안드로스텐-17-올-3-온 이성질체, 및 이들의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 157

제 126 항에 있어서, 상기 테스토스테론은 테스토스테론 염, 예를 들어 아세테이트, 에난테이트, 사이피오네이트, 이소부티레이트, 프로피오네이트, 및 운데카노에이트 에스테르, 사이프로테론 아세테이트, 다나졸, 피나스테라이드, 플루옥시메스테론, 메틸테스토스테론, 난드롤론 데카노에이트, 난드롤론 펜프로피오네이트, 옥산드롤론, 옥시메톨론, 스타노졸롤, 및 테스토라톤으로 구성되는 군으로부터 선택된 안드로겐계 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 158

프로게스타겐과 테스토스테론 및 제약학적으로 허용되는 크림 담체를 포함하는 조성물을 도포하는 단계를 포함하는 눈 상태의 치료 방법으로서, 여기서

프로게스타겐은 약 0.1% 내지 약 10%의 농도로 존재하고,

테스토스테론은 약 0.001% 내지 약 20%의 농도로 존재하며,

조성물을 눈의 안구 표면 부분에 도포하는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 일반적으로 테스토스테론과 프로게스타겐 조합을 사용하여 눈 상태, 특히 안구건조증을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것으로서, 이때 조성물은 눈의 안검 부분 및/또는 안구 표면에 도포된다.

배경기술

- <2> 건성 각결막염("KCS")이라고도 알려진 안구건조증은 눈을 씻는 눈물의 질 및/또는 양이 감소하는 상태이다. 안구건조증을 가진 사람들은 염증, 눈의 결막 영역의 건조감 및/또는 이물감, 광과민성, 가려움, 작열감 또는 자통, 따가움, 눈의 피로, 콘택트렌즈 못 견딤, 그리고 시야 흐려짐을 경험할 수 있다. 거의 모든 안구건조 장애는 눈물막으로부터 물이 손실된 결과이다. 눈물막에서의 물의 손실은 눈물 생산의 감소 및/또는 눈물 증발의 증가가 원인일 수 있으며, 이것은 눈물막의 점액소 또는 지질 성분의 이상 때문일 수 있다. 이런 현상들은 함께 일어날 수 있으며, 이들 모두는 전형적으로 311mOsm/L의 정상 한계보다 오스몰농도를 증가시키고, 궁극적으로 배상세포(goblet-cell)의 밀도를 감소시킬 수 있다. 배상세포 밀도의 감소는 눈물막의 주요 유허제인 점액의 생성에 영향을 미친다. 이것은 T-세포 활성화에 의해 염증을 악화 및/또는 유발하며, 그 결과 염증성 사이토카인이 방출된다.
- <3> 또한, 만성 안구건조증을 가진 환자는 전형적으로 T-세포의 활성화가 증가하는 것으로 밝혀졌다. 이런 T-세포는 사이토카인을 방출하며, 그 결과 (1) 자연적인 눈물 생성을 교란하여 눈물 생성을 감소시키는 눈물샘에 대한 신경 화학물질이 생기고; (2) 눈물샘 및/또는 안구 표면의 조직이 손상되고; (3) T-세포가 추가적으로 동원되고; 및/또는 (4) 염증성 사이토카인 생성이 증가할 수 있다.
- <4> 안구건조증을 일으킬 수 있는 상태는, 제한은 아니지만, 쇼그렌 증후군, 안검염, 검관선 장애, HIV, 대상포진, 자가면역질환, 자연적 노화 과정, 당뇨병, 장기간의 콘택트렌즈 착용, 건조한 환경, 각막 절개를 수반하거나 각막 신경을 제거하는 수술, 약물치료, 깜박임 감소, 닫히지 않는 눈꺼풀, 임신, 다낭성 난소 증후군, 장미여드름, 루푸스, 피부경화증, 사르코이드증, 스티븐-존슨 증후군, 파킨슨병, 흡연, 방사선요법, 비타민 A 결핍, 및 폐경을 포함한다. 이러한 광범한 발병 원인 때문에 안구건조증을 성공적으로 치료하는 것은 매우 어렵다.
- <5> 일반적으로 눈물막은 3개 층으로 이루어지며, 다음과 같다: (1) 결막 배상세포와 안구 표면 상피에 의해 생성된 가장 안쪽의 친수성 점액소층, 이것은 눈물막을 고정시켜 눈물막이 눈에 부착되도록 돕는다; (2) 눈물샘에 의해 생성된 중간의 두꺼운 수성층; 및 (3) 검관선에 의해 생성된 표면의 얇은 지질층, 이것은 눈물이 균일하게 분포되도록 돕는 한편 눈물이 서서히 증발되도록 한다. 이 3-층 구조는 눈물막을 안정화시키고, 눈의 습기를 유지하고, 빛이 눈을 통해 지나갈 수 있도록 매끄러운 표면을 만들고, 눈의 전방에 풍부한 영양을 공급하고, 손상과 감염으로부터 보호하는 눈물막의 역할을 가능하게 한다. 안구건조증 환자에서는 전형적으로 이런 보호 및 안정화 구조와 관련하여 눈물의 질이 떨어진다.
- <6> 환자의 안구건조증의 증증도를 진단 및 평가하는 몇 가지 기술이 있는데, 안구표면질환지수(OSDI) 설문지, 눈물 파괴 시간, 눈물 착색, 눈물막 높이, 및 셔머 검사(Schirmer test)가 포함된다. 본원에 전문이 참고자료로 포함되는 Milder, B, The Lacrimal System, Appleton-Century-Crofts, Chapter 8, 1993; 및 Schirmer, O Studien Zur Physiologie and Pathologie derTranenabsonderung und Tranenabfuh, Arch kiln ophthalmol, 1903; 56:197-291를 참조한다. 각 검사는 환자의 눈물막에 대한 상이한 정보를 제공한다.
- <7> 표준 OSDI 설문지를 이용하여 증상의 증증도에 대한 환자의 주관적인 평가가 기록될 수 있다. 이런 주관적 평가는 눈물 파괴 시간(TBUT), 및 셔머 검사와 같은 객관적인 척도에 의해서 확인될 수 있다. TBUT 검사는 3-층 눈물막이 분리되는데 필요한 시간을 측정하는 것이다. TBUT 검사 시간의 단축은 눈물의 질의 저하를 암시하며, 안구건조증의 징표이다. 본원에 전문이 참고자료로 포함되는 Lemp et al, Factors Affecting Tear Film Break Up in Normal Eyes, Arch Ophthalmol 1973; 89:103-105를 참조한다. 셔머 검사는 생성된 눈물의 부피를 측정하는 방식으로, 여과지로 만든 작은 스트립을 각 눈의 아래 눈꺼풀 안쪽(결막낭)에 몇 분간 놓아두면 모세관 작용에 의해 눈물이 여과지에 흡수되는 것을 이용한다. 다음에, 여과지를 꺼내어 수분의 양을 밀리미터 단위로 측정한다. 전형적으로, 5분 이내에 10mm 미만의 값이 안구건조증을 나타낸다. Schirmer, O Studien zur physiologie and pathologie derTranenabsonderung und Tranenabfuh, Arch kiln ophthalmol, 1903; 56:197-291 참조.
- <8> 안구건조증의 현행 치료법은 인공 눈물 및/또는 안구 표면에 바르는 연고 및 젤을 포함한다. 이들은 눈 표면에 기본적인 유허력을 제공한다. Restasis® 점안액(피마자유 베이스 시클로스포린)이 눈에서 눈물 생산을 증가시키는데 도움이 된다고 한다. 다른 치료제는 일시적 및 영구적 누점폐쇄, 국소 안드로젠 점안액, 국소 항생제, 및 폴리불포화 지방산을 이용한 경구 요법을 포함한다. 예를 들어, 본원에 전문이 참고자료로 포함되는 U.S. 6,659,985는 눈의 부속기관에 조성물을 도포하는 안구건조증의 치료를 위한 안드로젠의 사용을 개시한다.
- <9> 현재의 안구건조증 치료법에는 단점이 있다. 예를 들어, Restasis®는 작용의 개시가 느리고, 환자의 약 20%에만 도움이 되며, 중증 안구건조증 사례에는 작용하지 않고, 점적시 작열감과 같은 부작용이 나타난다고 한다.

누점 마개의 사용은 감염을 일으킬 수 있고, 수술에 의한 제거가 필요할 수 있다. 국소 스테로이드 투여는 안압 증가, 녹내장, 백내장, 및 각막 감염 악화와 같은 부작용을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 본원에 전문이 참고자료로 포함되는 Butcher, et al, Bilateral Cataracts and Glaucoma Induced by Long Term Use of Steroid Eye Drops, BMJ, 1994; 309:43를 참조한다.

- <10> 스테로이드 성 호르몬에는 세 가지 종류, 즉 안드로겐, 에스트로겐, 및 프로게스타겐이 있다. 안드로겐은 천연 또는 합성 스테로이드 호르몬으로서, 안드로겐 수용체와 결합함으로써 척추동물에서 남성 성징의 발생 및 유지를 자극하거나 조절한다. 이것은 남성의 부속 생식기관의 활성화 및 남성의 2차 성징의 발생, 예를 들어 고환 형성 및 정자 발생을 포함한다. 또한, 안드로겐은 원래 단백동화 스테로이드로서, 지방 침착이 억제되고 근육량이 증가하도록 돕는다. 또한, 이것은 여성 성 호르몬인 모든 에스트로겐의 전구물질이다. 테스토스테론은 가장 잘 알려진 중요한 안드로겐으로서, 안구건조증을 치료하는데 사용되고 있다.
- <11> 프로게스타겐은 황체기 활성을 가진, 프로게스테론(유일한 천연 프로게스타겐)과 유사한 효과를 야기하는 호르몬으로서, 예를 들어 자궁내막을 증식기에서 분비기로 변모시키고, 임신이 지속되도록 최적의 자궁내 환경을 유지함으로써 자궁이 수정란의 착상 및 발달에 적합하게 되도록 한다. 프로게스테론은 스테로이드 호르몬 경로의 최종 산물이면서 코르티솔의 합성 중간체이다. 이 경로는 남성과 여성 모두에서 발생한다. 여성에서 프로게스테론은 난소의 황체와 태반에서 생성된다. 또한, 이것은 양성 모두에서 부신피질에서 생성된다. 에스트로겐과 달리, 프로게스테론은 인체에서 다소 이화작용적이며, 에스트로겐의 작용과 균형을 이루는 것으로 생각될 수 있다. 프로게스테론의 생물학적 작용은 여러 가지이며, 대체로 대조적이다. 표적 조직에 대한 프로게스테론의 효과는 리간드-활성화 전사인자로서 기능하는 프로게스테론 수용체에 의해 매개되며, 이로써 특정 세트의 표적 유전자의 발현이 조절된다. 프로게스테론 수용체는 크기는 핵 수용체 과에 속하며, 여기에는 다음 물질에 대한 수용체들이 포함된다: (i) 스테로이드 호르몬(에스트로겐, 프로게스테론, 글루코코르티코이드, 안드로겐, 및 광질코르티코이드); (ii) 기타 친지질성 호르몬 및 리간드(갑상선 호르몬, 레티노산, 9-시스 레티노산, 비타민 D3, 에이코사노이드, 지방산, 및 지질); 및 (iii) 리간드를 모르는 고아 수용체. 프로게스테론 수용체 및 코르티코스테로이드 수용체는, 특히 스테로이드 호르몬 수용체 과의 DNA-결합 도메인 내에서 상동성이 높은 영역을 공유하며, 그 결과 교차 반응성이 생긴다. 프로게스타겐의 정확한 생리학적 효과는 이들이 다른 핵 수용체들, 예를 들어 글루코코르티코이드, 광질코르티코이드, 및 안드로겐 수용체와 교차반응할 가능성으로 인해 해석하기 어려울 수 있다.
- <12> 프로게스타겐은 다른 성 호르몬들과 교차 반응성을 가지며, 예를 들어 상이한 타입의 수용체들에 대해 작용할 수 있지만, 본 발명과 관련해서 프로게스타겐은 황체기 활성이 우세한 분자들을 말하는 것이다.
- <13> 프로게스타겐은 현재 (1) 유산 예방; (2) 유방암, 신장암, 및 자궁암 등 각종 암의 치료; (3) 월경 장애 및 다른 부인과 장애의 치료; (4) 경구 피임약; (5) 전신 호르몬 대체요법(HRT); (6) AIDS 및/또는 암으로 인한 식욕 상실 및 심한 체중 및/또는 근육 손실의 치료; 및 (7) 항안드로겐의 용도로서 사용된다. 이들 장애의 치료에서 프로게스타겐은 알약, 주사, 질 좌약, 및 피부 크림과 같은 여러 형태로 사용된다.
- <14> 본 발명자들은 프로게스타겐과 테스토스테론을 함께 사용함으로써 안구건조증의 치료가 개선되는 예상치 못한 결과를 발견했다. 본 발명 이전에는 프로게스타겐이 안구건조증의 치료에 사용된 적이 없었다. 또한, 기존 치료법에서는 적어도 하나의 프로게스타겐과 테스토스테론을 가진 조성물을 눈의 안검 부분 및/또는 안구 표면에 도포하여 안구건조증을 치료하는 경우가 존재하지 않는다.
- <15> 우리는, 치료적 유효량의 프로게스테론과 테스토스테론을 사용한 눈의 경피 치료가 어떤 안질환, 특히 안구건조증을 완화하는데 놀랄 정도로 효과적임을 발견했다. 현재 이해되는 어떤 작용 방식에 국한시키고 싶지는 않지만, 이런 효과는 일반적으로 전신 호르몬 활성화는 독립적인 것으로 여겨진다. 따라서, 놀랄 정도의 효과적인 결과가 낮은 수준의 호르몬을 사용하여 얻어질 수 있다. 이런 면역내분비 상호작용이 목표로 하는 것은 (a) 인접한 눈물 조직에서 림프구 침윤을 감소시켜 선방세포(acinar-cell) 및 도관세포(ductal-cell)의 면역-매개 파괴, 및 림프구 압박을 완화하고; (b) 부속 및/또는 안검 눈물샘으로 하여금 기본 부피의 눈물을 분비하게 하고; 그리고 (c) 이들 호르몬의 전신 노출에 따르는 부작용을 피하는 것이다. 요컨대, 조성물의 경피 치료에 의해 눈물 조직의 기능 영역이 발생될 수 있고, 이로써 눈물 산출량이 증대되며, 어떤 눈 상태, 특히 안구건조증이 교정될 수 있다.

발명의 상세한 설명

- <16> 발명의 개요

- <17> 본 발명은 눈 상태, 특히 안구건조증을 치료하기 위한 조성물 송달 옵션 및 방법에 관한 것으로서, 여기서 조성물은 치료적 유효량의 프로게스타겐 및 테스토스테론을 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 담체와 함께 함유한다. 또한, 이러한 상태는 레이저 또는 다른 종류의 눈 수술로 인한 영향을 포함한다.
- <18> 본 발명은 프로게스타겐과 테스토스테론을 사용하여 개체의 전신 치료를 최소화하거나 회피하기 위한 조성물을 조제하는 것을 목적으로 한다. 또한, 프로게스타겐과 테스토스테론의 신규 투여에 의해 경구 약물 투여에서 직면하게 되는 단점들, 예를 들어 위장관에 존재하는 유체에 의한 약물의 분해 및/또는 간에서의 일차-통과 불활성화가 회피된다.
- <19> 또한, 본 발명은 안구건조증의 경피 치료를 위한 조성물 및 방법에 관한 것으로서, 여기서 조성물은 치료적 유효량의 프로게스타겐 및 테스토스테론을 함유한다. 프로게스타겐 및 테스토스테론의 양은 바람직한 치료량, 안 질환의 중증도, 및 조성물의 조제에 사용된 담체에 따라 다를 것이다. 더욱이, 제약학적으로 허용되는 담체는 스테로이드 성 호르몬의 국소 피부 도포 및 경피 송달에 사용되는 본 분야에 공지된 어떤 담체, 또는 결막 송달에 적합하다고 알려진 어떤 담체를 포함할 수 있다. 눈의 안검 부분에 프로게스타겐과 테스토스테론을 도포하면, 부속 눈물 조직과 주 눈물 조직에 직접 작용하여, 이들 조직에서 샘의 염증을 억제할 수 있을 것이다.
- <20> 본 발명의 어떤 구체예에는 안구건조증을 치료하기 위한 조성물의 제조를 목적으로 하며, 여기서 조성물은 치료적 유효량의 프로게스타겐 및 테스토스테론을 함유한다.
- <21> 한 구체예에서, 조성물은 치료적 유효량의 프로게스타겐 및 테스토스테론을 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 담체와 함께 함유하며, 경피 도포를 위해 개발된다. 조성물은 위아래 눈꺼풀과 안쪽 및 가쪽 눈구석을 포함하는 눈의 안검 부분에 도포되는 경피 제제이다. 프로게스타겐 및 테스토스테론이 피부를 가로질러 쉽게 흡수되는 것으로 드러났기 때문에, 눈의 안검 부분에 경피 도포하는 것이 바람직하며, 도포 후 제제는 표적 샘과 상호작용할 수 있다.
- <22> 다른 구체예에서, 조성물은 치료적 유효량의 프로게스타겐 및 테스토스테론과 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 담체를 함유하며, 결막을 포함하는 안구 표면에 도포되도록 조제된다.
- <23> 다른 구체예에서, 조성물은 치료적 유효량의 프로게스타겐 및 테스토스테론, 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 담체, 및 적어도 하나의 에스트로겐을 함유하며, 경피 도포를 위해 개발된다.
- <24> 어떤 구체예에서, 조성물은 치료적 유효량의 프로게스타겐 및 테스토스테론, 적어도 하나의 제약학적으로 허용되는 담체, 및 적어도 하나의 에스트로겐을 함유하며, 안구 표면 도포를 위해 개발된다.
- <25> 발명의 상세한 설명
- <26> 이제, 본 발명의 구체예들을 상세히 언급할 것이다. 본 발명은 구체예들과 함께 설명되지만, 이것이 본 발명을 구체예들에 제한하려는 의도가 아님이 이해되어야 한다. 반면에, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의해 한정되는 본 발명의 사상 및 범위 내에 포함될 수 있는 대체물, 변형, 및 동등물을 포괄하도록 의도된다.
- <27> 본원에서 언급되는 용어 "프로게스타겐"은, 제한은 아니지만, 천연 및 합성 프로게스테론, 천연 및 합성 프로게스타겐(이들은 때로 본 분야에서 "프로게스틴"으로 언급되기도 한다), 메드록시프로게스테론 아세테이트(메드리손), 노르에탄드론(또는 노르에티스테론), 노르에탄드론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 17-a-히드록시프로게스테론 카프로에이트, 및 노르게스트렐, 그리고 이들의 유도체를 포함한다. 천연 프로게스테론은 어떤 심각한 임상적 부작용이 없을 뿐만 아니라, 어떤 수준의 독성도 확인되지 않았다. 또한, 프로게스타겐은 미국 약전에서 인정하는 세 가지 형태의 프로게스테론을 포함하는데, 즉 프로게스테론 USP 미분형, 프로게스테론 USP 습윤성 미세결정, 및 프로게스테론 USP 분쇄형이 있다. 이들 형태들은 각각 본 발명에서 사용될 수 있으며, 프로게스테론 USP 분쇄형이 바람직하다.
- <28> 본원에서 사용된 용어 "테스토스테론"은 IUPAC 명칭 (17)-17-히드록시안드로스트-4-엔-3-온, 및 델타-4-안드로스텐-17-올-3-온을 가진 화합물, 그리고 이들의 이성질체를 말한다. 테스토스테론은 머크 인덱스(1996년도 12판) 1569페이지에 제9322번으로 올라가 있다. 테스토스테론은 당업자의 지식을 이용하여 천연 공급원으로부터, 또는 어떤 과정을 이용하여 합성에 의해서 획득되거나 제조될 수 있다. 또한, 용어 "테스토스테론"은 동일한 또는 유사한 생리학적 활성을 제공한다고 알려진 테스토스테론으로부터 합성에 의해 유도되는 밀접히 관련된 다수의 안드로겐계 화합물을 말한다. 이러한 화합물은, 제한은 아니지만, 테스토스테론 염, 예를 들어 아세테이트, 에난테이트, 사이피오네이트, 이소부티레이트, 프로피오네이트, 및 운데카노에이트 에스테르, 사이프로테론 아세테이트, 다나졸, 피나스테라이드, 플루옥시메스테론, 메틸테스토스테론, 난드롤론 데카노에이트, 난드롤론

펜프로피오네이트, 옥산드롤론, 옥시메톨론, 스타노졸롤, 및 테스토라톤을 포함한다.

- <29> 본원에서 사용된 용어 "에스트로겐", 및 "에스트로겐계 호르몬"은 에스트로겐 수용체와 결합함으로써 생물학적 또는 제약학적 작용을 발휘하는 천연 또는 합성의 어떤 물질을 말한다. 예는, 제한은 아니지만, 17-β-에스트라디올, 17-α-에스트라디올, 에스트리올, 에스트론, 및 피토에스트로겐을 포함한다. 이들 에스트로겐은, 예를 들어 콘쥬게이트 말 에스트로겐, 에스테르화 에스트로겐, 에티닐 에스트라디올 등이 형성되도록 유도 또는 변형될 수 있다. 에스테르화 에스트로겐의 예는, 제한은 아니지만, 에스트라디올-3,17-디아세테이트, 에스트라디올-3-아세테이트, 에스트라디올-17-아세테이트, 에스트라디올-3,17-디발레레이트, 에스트라디올-3-발레레이트, 에스트라디올-17-발레레이트를 포함한다. 선택적 에스트로겐 수용체 조정제(SERMS)가 또한 포함되는데, 예를 들어 Eli Lilly의 상표명 Evista®로 입수가 가능한 라록시펜 등이 있다. 또한, 에스트로겐은 나트륨 에스트로겐 슬레이트 등의 염, 이성질체, 또는 프로드러그로서 존재할 수도 있다.
- <30> 본원에서 사용된 용어 "눈의 안검 부분"은 위아래 눈꺼풀의 바깥 부분과 안쪽 및 가쪽 눈구석이다.
- <31> 본원에서 사용된 용어 "투여" 및 "투여하는"은 상호 교환하여 사용될 수 있으며, 원하는 생리학적 반응을 달성하기 위해 피험자에게 약물을 제공, 도포, 또는 도입하는 행위를 말한다.
- <32> 본원에서 사용된 용어 "담체" 및 "제약학적으로 허용되는 담체"는 상호 교환하여 사용될 수 있으며, 유해한 생리학적 반응을 일으키지 않으면서 살아 있는 동물이나 인체 조직과 접촉하여 사용하는데 적합하고, 해로운 방식으로 조성물의 나머지 성분들과 상호작용하지 않는, 어떤 액체, 젤, 고약, 용매, 액체, 희석제, 유체 연고 베이스, 리포솜, 미셀, 자이언트 미셀 등을 말한다. 젤라틴, 폴리머, 지방 및 오일, 레시틴, 콜라겐, 알코올, 물 등과 같은, 국소 제제의 제조에 사용되는 다수의 담체 원료가 공지되어 있다.
- <33> 본원에서 사용된 용어 "질환" 및 "상태"는 상호 교환하여 사용될 수 있으며, 병, 결함, 또는 다른 비정상적 안녕 상태를 나타내는, 하나 이상의 신체적 또는 정신적 징후, 증상, 또는 연구 조건을 말한다.
- <34> 용어 "제제" 및 "조성물"은 상호 교환하여 사용되며, 젤, 크림, 로션, 용액 또는 연고를 포함하여 의사가 사용할 수 있는 어떤 형태일 수 있다.
- <35> 본원에서 사용된 용어 "피부", "피부 표면", "진피", "표피", 및 유사한 용어들은 상호 교환하여 사용되며, 진피를 포함하는 피험자의 눈의 안검 부분의 외부 피부만을 말한다.
- <36> 본원에서 사용된 "유효량" 또는 "약학적 유효량"은 그것의 의도된 목적 또는 효과를 달성하기에 충분한 물질의 양을 말한다. 다양한 생물학적 요인들이 그것의 목적하는 일을 수행하는 송달된 물질의 능력에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, "유효량"은 이러한 생물학적 요인들에 의존할 수 있다. 특히, 포함되는 요인들은 사용된 담체, 활성 원료에 대한 허용성, 도출되는 반응, 사용되는 바람직한 단위 용량 투여 횟수, 수용자의 나이, 크기, 및 성별, 그리고 수용자에 의해서 사용된 다른 의약품이다. 또한, 해당 양의 유효성의 결정은 당업자의 지식 및 능력의 범위이다.
- <37> 본원에서 사용된 용어 "중량%" 및 "% w/w"는 해당 성분이 일부가 되는 전체 조성물에 대한 나타난 성분의 양을 말한다. 예로서, 20% w/w 양의 프로게스테론은 프로게스테론의 양이 프로게스테론을 함유하는 전체 제제 중량의 20%임을 뜻한다.
- <38> 용어 "국소 제제" 및 "경피 제제"는 프로게스타겐과 테스토스테론이 피부 표면에 놓여 직접 도포될 수 있고, 그로부터 유효량의 프로게스타겐과 테스토스테론이 피부 표면으로 방출되는 조성물을 의미한다. 국소 제제의 예는, 제한은 아니지만, 연고, 크림, 젤, 경피 패치, 스프레이, 및 페이스트를 포함한다.
- <39> 용어 "경피"는 피부 표면을 통한 프로게스타겐 및 테스토스테론의 전달을 촉진하는 투여 경로를 말하며, 이때 경피 조성물은 피부 표면에 투여된다. 경피 투여는 피부 표면 위에 경피 제조물을 도포하거나, 페이스팅하거나, 롤링하거나, 부착하거나, 붓거나, 프레싱하거나, 문지르는 등에 의해서 달성될 수 있다.
- <40> 본원에서 사용된 용어 "치료 효과"는 어떤 정도까지 달성되는 원하는 결과를 말한다.
- <41> 농도, 양, 용해도, 및 다른 수치 데이터는 범위 형식으로 본원에 제시될 수 있다. 이러한 범위 형식은 편의와 간결성을 위해 사용될 뿐이며, 범위의 한계로서 명백히 인용된 수치 범위뿐만 아니라, 각 수치 값 및 하위-범위가 분명히 인용되는 경우와 마찬가지로, 해당 범위 내에 포함되는 모든 각각의 수치 범위 또는 하위-범위가 포함되는 것으로서 유연하게 해석되어야 함이 이해되어야 한다.
- <42> 바람직한 구체예

- <43> 본 발명은 제약학적으로 허용되는 담체와 함께 치료적 유효량의 프로게스타겐 및 테스토스테론을 함유하는 조성물의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다. 바람직한 구체예에 따라서, 조성물은 안구건조증을 치료하는데 사용된다. 한 구체예는 조성물 및 안구건조증을 치료하는데 있어서의 조성물의 사용에 관한 것으로서, 여기서 조성물은 제약학적으로 허용되는 담체와 함께 치료적 유효량의 프로게스타겐 및 테스토스테론을 포함한다. 한 바람직한 구체예에서, 조성물은 경피 용도로 제조된다. 다른 바람직한 구체예에서, 조성물은 눈의 안구 표면 위의 국소 도포용으로 제조된다.
- <44> 호르몬
- <45> 프로게스타겐 및 테스토스테론의 투여량은 환자 나이, 질환 상태의 기간, 치료될 특정 상태, 투여 빈도, 및 투여 경로에 의존한다.
- <46> 또한, 조성물 중의 프로게스타겐 및 테스토스테론의 양은 사용된 제약학적으로 허용되는 담체 및 치료를 위해 환자에게 송달되는 바람직한 농도에 따라서 변할 것이다.
- <47> 프로게스타겐과 테스토스테론 조성물의 경피 송달 및 국소 도포는 스테로이드 호르몬의 경구 사용 및/또는 주사로 인하여 전형적으로 야기되는 전신 부작용을 거의 또는 전혀 나타내지 않을 것이다. 프로게스타겐과 테스토스테론 조성물의 농도는 조성물의 도포 면적과 표적으로 하는 눈 구조에 영향을 미칠 만큼 충분히 높으면서, 전신 호르몬 치료와 관련된 전형적인 부작용을 방지할 만큼 충분히 낮아야 한다.
- <48> 안검 영역에 도포될 경우, 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 약 2% 내지 약 30%의 범위일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 약 10% 내지 약 20%의 범위일 수 있다. 다른 구체예에서, 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 약 12% 내지 약 18% 범위일 수 있다. 다른 구체예에서, 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 약 10% 내지 약 30%의 범위일 수 있다. 다른 구체예에서, 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 약 15% 내지 약 25%의 범위일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 약 15%이다.
- <49> 안구 표면에 도포될 경우, 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 중량 기준으로 약 0.001% 내지 20%의 범위일 수 있다. 한 구체예에서, 안구 표면 도포를 위한 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 중량 기준으로 약 0.1% 내지 약 10%의 범위일 수 있다. 다른 구체예에서, 안구 표면 도포를 위한 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 약 2%이다. 다른 구체예에서, 안구 표면 도포를 위한 조성물 중의 프로게스타겐의 양은 약 5%이다.
- <50> 안검 영역에 도포될 경우, 조성물 중의 테스토스테론의 양은 약 0.01% 내지 약 30%의 범위일 수 있다. 다른 구체예에서, 조성물 중의 테스토스테론의 양은 약 1% 내지 약 5%의 범위일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 조성물 중의 테스토스테론의 양은 약 15%이다.
- <51> 안구 표면에 도포될 경우, 조성물 중의 테스토스테론의 양은 중량 기준으로 약 0.001% 내지 20%의 범위일 수 있다. 한 구체예에서, 안구 표면 도포를 위한 조성물 중의 테스토스테론의 양은 중량 기준으로 약 0.1% 내지 약 10%, 바람직하게는 약 0.4% 내지 약 6%, 더 바람직하게는 약 0.8% 내지 약 5%의 범위일 수 있다. 또 다른 구체예에서, 안구 표면 도포를 위한 조성물 중의 테스토스테론 양은 약 2%이다.
- <52> 조성물은 환자의 필요 및 상태의 중증도에 따라서, 제한은 아니지만, 1일 1회 이상 도포될 수 있다. 한 구체예에서, 조성물은 1일 1회 도포된다. 다른 구체예에서, 조성물은 1일 2회 도포된다. 1일 당 각 눈에 도포되는 프로게스타겐과 테스토스테론 조성물의 양은, 제한은 아니지만, 안구건조증의 중증도 및/또는 도포 횟수에 따라서 변할 것이다. 한 구체예에서, 1일 당 각 눈에 도포되는 프로게스타겐과 테스토스테론 조성물의 양은 약 25mg 내지 약 500mg의 범위이다. 다른 구체예에서, 1일 당 각 눈에 도포되는 프로게스타겐과 테스토스테론 조성물의 양은 약 100mg 내지 약 400mg이다. 또 다른 구체예에서, 1일 당 각 눈에 도포되는 프로게스타겐과 테스토스테론 조성물의 양은 바람직하게 약 160mg 이상이다.
- <53> 또한, 본 발명은, 제한은 아니지만, 일광차단제, 비타민, 식물 추출물 및 모이스처라이저와 같은 다른 피부 치료 원료와 조합하여 사용될 수 있다.
- <54> 프로게스타겐 및 테스토스테론은 리포솜 또는 마이크로에멀전을 사용하여 본 발명의 조성물에 포함되도록 제조될 수 있다. 프로게스타겐 및 테스토스테론은 리포솜 안에 캡슐화될 수 있으며, 이로써 일정한 흡수 속도를 가진 송달 비히클이 만들어진다. 또한, 마이크로에멀전이 프로게스타겐 및 테스토스테론을 위한 송달 부형제로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 전문이 참고자료로 포함되는 Paul, et al, Curr. Sci, April 25, 2001, 80(8):990-1001를 참조한다.
- <55> 한 구체예에서, 조성물은 적어도 하나의 에스트로겐을 더 포함한다. 에스트로겐의 투여량은 환자 나이, 질환

상태의 기간, 치료될 특정 상태, 투여 빈도, 및 투여 경로에 의존할 수 있다. 또한, 조성물 중의 에스트로겐의 양은 사용된 제약학적으로 허용되는 담체 및 치료를 위해 환자에게 송달되는 바람직한 농도에 따라서 변할 것이다. 한 구체예에서, 에스트로겐의 양은 매우 낮거나 또는 최소이다. 한 구체예에서, 조성물 중의 에스트로겐의 양은 약 0.01% 내지 약 30%의 범위일 수 있다. 한 구체예에서, 조성물 중의 에스트로겐의 양은 약 0.25% 내지 약 10%의 범위일 수 있다. 한 구체예에서, 조성물 중의 에스트로겐의 양은 약 0.25% 내지 약 5%의 범위일 수 있다. 한 구체예에서, 조성물 중의 에스트로겐의 양은 약 0.25%이다.

<56> 제약학적으로 허용되는 담체

<57> 본 발명의 제제와 함께 사용되는 제약학적으로 허용되는 담체는 화장품 분야와 제약 분야에 잘 공지된 것들로서, 제한은 아니지만, 물, 유기 용매, 알코올, 피부에서 쉽게 증발될 수 있는 저급 알코올, 에탄올, 글리콜, 글리세린, 지방족 알코올, 물과 유기 용매의 혼합물, 물과 알코올의 혼합물, 알코올 등의 유기 용매와 글리세린의 혼합물, 지방산 등의 지질 베이스 물질, 아실글리세롤, 오일, 미네랄 오일, 천연 또는 합성 기원의 지방, 포스포글리세라이드, 스펅고리피드, 왁스, DMSO, 콜라겐과 젤라틴 등의 단백질 베이스 물질, 휘발성 및/또는 비-휘발성 규소 베이스 물질, 시클로메티콘, 데메티코놀, 디메티콘 코폴리올(Dow Corning), 페트콜라툼과 스쿠알렌 등의 탄화수소 베이스 물질, 마이크로스폰지와 폴리머 매트릭스 등의 지속방출 부형제, 현탁제, 유화제, 및 피부 투여에 적합한 다른 부형제 및 부형제 성분, 그리고 상기 확인된 또는 본 분야에 공지된 국소 부형제 성분들의 혼합물 등의 부형제들을 포함한다.

<58> 또한, 제약학적으로 허용되는 담체는 본 분야에 알려진 상업적으로 입수가 가능한 중성 베이스일 수 있다. 중성 베이스는 그 자체로는 유의한 치료 효과를 가지지 않는다. 이것은 단순히 활성 제약 원료를 수송할 뿐이지만, 일부 부형제는 다른 것들에 비해 용이성 또는 유효성이 더 클 수도 있다. 중성 베이스는 피부의 연화 및/또는 세정을 위해 화장품에 사용되는 크림일 수 있다. 예는 Eucerin®(독일 함부르크 소재 Beiersdorf Aktiengesellschaft Corp.), Aquaphor®(독일 함부르크 소재 Beiersdorf Aktiengesellschaft Corp.), 및 리포솜계 부형제를 포함한다. 바람직한 중성 베이스는 Vanicream®(미국 미네소타주 로체스터 소재 Pharmaceutical Specialties, Inc.)이다. Vanicream®는 정제수, 화이트 페트콜라툼, 세테아틸 알코올 및 세테아레이트-20, 소르비톨 용액, 프로필렌 글리콜, 시메티콘, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르브산 및 부틸화 히드록시톨루엔(BHT)으로 구성된다.

<59> 제약학적으로 허용되는 담체는 Pluronic Lecithin Organogel(PLO) 같은 경피 젤일 수 있다. 본원에 전문이 참고자료로 포함되는 Murdan, A Review of Pluronic Lecithin Organogel as a Topical and Transdermal Drug Delivery System, Hospital Pharmacist, July/August 2005, Vol. 12, pp. 267-270를 참조한다.

<60> 어떤 구체예에서, 제약학적으로 허용되는 담체는 또한 적어도 하나의 계면활성제를 포함한다. 계면활성제는, 제한은 아니지만, 음이온, 양이온, 양쪽성 이온, 쯔witter 이온, 및 비이온 계면활성제로부터 선택될 수 있다. 계면활성제가 비이온인 경우, 폴리스르베이트, 폴록사머, 알코올 에톡실레이트, 에틸렌 글리콜-프로필렌 글리콜 블록 코폴리머, 지방산 아마이드, 알킬페놀 에톡실레이트, 또는 인지질로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

<61> 어떤 구체예에서, 제약학적으로 허용되는 담체는 또한 킬레이트화제를 포함하며, 이들은 제한은 아니지만, 에테데이트 디소듐, 에테데이트 칼슘 디소듐, 에테데이트 소듐, 에테데이트 트리소듐, 및 에테데이트 디포타슘 같은 에테데이트 염을 포함한다.

<62> 어떤 구체예에서, 제약학적으로 허용되는 담체는 또한 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌옥사이드, 및 텍스트란 같은 유실이나 소실을 지연시키기 위한 점도증진제를 포함한다.

<63> 어떤 구체예에서, 하나 이상의 침투증진제가 본 발명의 조성물에 포함될 수 있다. 침투증진제의 종류는, 제한은 아니지만, 인지질, 테르펜, 음이온 계면활성제, 양이온 계면활성제, 쯔witter 이온 계면활성제, 비이온 계면활성제, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 아민, 아존-형 화합물, 지방산의 나트륨염, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트("PEGML"), 글리세롤 모노라우레이트, 레시틴, 1-치환 아자시클로헥탄-2-온, 특히 1-n-도데실시클라자-시클로헥탄-2-온(미국 캘리포니아주 어빈 소재 Nelson Research & Development Co.로부터 상표명 Azone®로 입수가 가능), 저급 알칸올(예를 들어, 에탄올), SEPA®, 콜산, 타우로콜산, 담즙산염 타입 증진제, 및 계면활성제, 예를 들어 Tergitol®, Nonoxynol-9® 및 TWEEN-80®을 포함한다.

<64> 더 나아가, 일부 구체예는 하나 이상의 보존제를 포함한다. 보존제는 저장수명을 증가시키고, 화학적 변화로부터 조성물을 보호하고, 마이크로바이알 작용으로부터 조성물을 보호하는 등, 많은 이유로 인해 바람직할 수 있

다. 용어 보존제는 안과 분야에서 통상 이해되는 의미를 가진다. 보존제는 다용도 안과 제조물에서 세균 오염을 방지하기 위해 사용될 수 있으며, 제한은 아니지만, 예는 염화 벤잘코늄, 안정화된 옥시클로로 복합체(또는 Purite®라고도 함), 페닐수은 아세테이트, 클로로부탄올, 벤질알코올, 파라벤, 항산화제, 항균제, 항진균제, 및 티메로살을 포함한다.

<65> 제약학적으로 허용되는 담체는 도포된 제제의 안정성 또는 유효성을 개선하도록 적합하게 된 성분을 더 포함할 수 있는데, 예를 들어 보존제, 항산화제, 피부 침투증진제, 지속방출 물질 등이다. 이러한 부형제 및 부형제 성분의 예는 본 분야에 잘 공지되어 있다.

<66> 사용 방법

<67> 본 발명의 프로게스타겐과 테스토스테론 조성물을 눈의 안검 부분에 국소 도포함으로써 작용 부위로 활성 원료의 용이한 도포와 경피 송달이 가능하다. 작용 부위는, 제한은 아니지만, 각막 및 결막을 비롯한 안구 표면; 눈물샘 및 부속 눈물샘; 및 검관선을 포함할 수 있다. 이런 형태의 경피 송달은 전신적 약물 사용으로 인한 부작용 없이 효과적인 치료를 제공한다. 프로게스테론 및 테스토스테론의 전신적 사용의 부작용은, 제한은 아니지만, 속쓰림, 복통, 유방압통, 졸음, 현기증, 두통, 편두통, 구토, 설사, 변비, 피로, 피부발진, 및 고밀도 지방단백질(HDL) 수준의 저하를 포함할 수 있다.

<68> 또한, 본 발명의 국소 조성물은 각막 및 결막을 포함하여 안구 표면(안검 영역과는 구별되는 부위)에 도포될 수 있다. 이 경우, 조성물은 전형적으로 점안액 또는 연고의 형태이다. 본 발명의 국소 도포는, 제한은 아니지만, 환자의 요구 및/또는 상태의 중증도에 기초하여 1일 1회 이상의 빈도로 안구 표면에 도포될 수 있다. 한 구체예에서, 국소 도포는 안구 표면에 1일 약 2회 내지 약 3회 도포된다. 다른 구체예에서, 국소 도포는 안구 표면에 1일 약 4회 내지 약 8회 도포된다. 각 도포시의 필요에 따라 프로게스타겐과 테스토스테론 조성물 및 방울이 안구 표면에 도포될 수 있다.

<69> 어떤 특정 이론에 제한되는 것은 아니지만, 눈의 안검 부분에 프로게스타겐과 테스토스테론 조성물을 국소 도포하는 것이, 제한은 아니지만, 눈물샘 및 부속눈물샘을 포함하는 안구건조 질환에 침범된 영역으로 활성 원료의 경피 송달을 가능하게 한다고 여겨진다. 또한, 프로게스타겐은 눈물샘 및 부속 눈물샘뿐만 아니라 다른 눈 영역에 존재하는 프로게스테론 수용체에 대해 작용할 수 있다. 추가하여, 프로게스타겐은 아포토시스에 의해 생육성 T-세포를 감소시킬 수 있으며, 이것은 차례로 안구 표면 및/또는 눈꺼풀의 염증 상태의 감소로 이어진다.

<70> 전형적으로, 환자들은 치료 개시 후 약 3-7일 이내에 안구건조 증상의 개선을 경험하며, 약 7일 이내에 안정된 상태에 도달한다. 그러나, 개선 양상은 호르몬 사용량 및 도포 빈도에 의존할 것이다.

<71> 어떤 구체예에서, 조성물은 하나 이상의 제 2의 치료적 활성제를 함유한다. 제 2의 치료적 활성제는 안구건조 증상, 또는 어떤 근본적 원인을 치료하는데 유용할 수 있는 어떤 약물일 수 있다. 이에 더하여, 제 2의 치료적 활성제는 질환과 관련이 있든 없든 안구건조 질환과 동시에 발생할 수 있는 어떤 질환을 예방 또는 치료하는데 유용한 어떤 약물일 수 있다. 본 발명의 다른 유용한 양태에서, 제 2의 치료적 활성제는 약물 사용 부작용으로서 안구건조 질환을 일으키거나, 기여하거나, 또는 악화시킬 수 있는 국소 안과 조성물에 사용되는 약물일 수 있다. 이런 양태에서, 본 발명은 상기 부작용을 감소 또는 제거하는데 유용하다.

<72> 하나 이상의 제 2의 치료적 활성제는, 제한은 아니지만, 뉴클레오티드 퓨린계 수용체 아고니스트, 예를 들어 우리딘 5'-트리포스페이트, 디뉴클레오티드, 시티딘 5'-디포스페이트, 아데노신 5'-디포스페이트, P1-(시티딘 5')-P-(우리딘 5')-테트라포스페이트, P1,P4-디(우리딘 5')-테트라포스페이트, 또는 이들의 치료적으로 효과적인 유사체 또는 유도체로부터 선택될 수 있으며, 이들은 눈물 분비, 특히 눈물의 점막층에 영향을 미치며, 이로써 안구건조 질환의 치료에 잠재력을 가질 수 있다.

<73> 하나 이상의 제 2의 치료적 활성제는, 제한은 아니지만, 니코틴계 수용체 아고니스트, 예를 들어 니코틴 및 그 유사체, 트랜스-메타니코틴 및 그 유사체, 에피바티딘 및 그 유사체, 피리돌 유도체, 피페리딘 알칼로이드, 예를 들어 로베린 및 그 유사체, 어떤 파라-알킬티오펜 유도체, 및 이미다클로프리트 및 그 유사체로부터 선택될 수 있으며, 이들은 결막 배상세포에 의해 점액소의 분비를 자극한다고 여겨지며, 이로써 안구건조증의 치료에 유용할 수 있다.

<74> 하나 이상의 제 2의 치료적 활성제는, 제한은 아니지만, 테트라사이클린, 테트라사이클린의 유도체 또는 유사체, 또는 화학적으로 변형된 테트라사이클린으로부터 선택될 수 있으며, 이들은 지연된 눈물 청소의 교정을 보조한다고 여겨진다.

- <75> 하나 이상의 제 2의 치료적 활성제는, 제한은 아니지만, 코르티코스테로이드류, 예를 들어 메틸프레드니솔론 나트륨 숙시네이트, 프레드니솔론 아세테이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 플루오로메톨론, 플루오로메톨론 아세테이트, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 히드록시메틸프로게스테론, 리멕솔란, 부테소니드, 및 텍소코르톨 피발라테인으로부터 선택될 수 있으며, 이들은 안구건조증의 치료에 유용한 것으로 여겨진다.
- <76> 하나 이상의 제 2의 치료적 활성제는, 제한은 아니지만, 사람 눈물파리샘 상피의 산물, 예를 들어 변형 성장인자 베타(TGF-베타)를 포함하는 성장인자 또는 사이토카인으로부터 선택될 수 있으며, 이들은 안구건조증의 치료에 유용할 수 있다.
- <77> 하나 이상의 제 2의 치료적 활성제는, 제한은 아니지만, 시클로스포린 및 시클로스포린 유도체, 예를 들어 시클로스포린 A, 시클로스포린 B, 시클로스포린 C, 시클로스포린 D, 및 시클로스포린 G로부터 선택될 수 있다.
- <78> 본 발명은 특정 구체예에 관하여 설명되었지만, 청구범위에 의해서만 한정되도록 의도된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 변화 및 변형이 만들어질 수 있다.

실시예

<79> 실시예 1

- <80> 안구건조 증상을 가진 30명의 환자를 마취제를 이용한 눈물 파괴 시간 검사 및 셔머 검사에 의해 검사하여 프로게스테론 조성물의 유효성을 측정한다. 또한, 환자들은 안구건조증의 중증도를 환자가 알고 있는지를 평가하기 위해 OSDI 설문지를 완성한다. 또한, 프로게스테론 조성물을 도포하기 전후에 각 환자의 안압을 측정한다. 프로게스테론 조성물은 Vanicream® 중의 15% 프로게스테론이다.
- <81> 각 환자에게 프로게스테론 조성물을 도포하기 전에 눈꺼풀을 씻도록 지시한다. 약 50mg 내지 약 100mg의 소량의 크림을 크림이 더 이상 보이지 않게 될 때까지 각 눈의 위아래 눈꺼풀에 도포한다. 크림은 아침에 한번 자기 전에 한번 1일 2회 도포한다.
- <82> 평균 베이스라인 검사 점수는 다음과 같다:

수행된 검사	평균 점수
눈물 파괴 검사*	5.69
셔머 검사*	11.90
안압*	14.20
OSDI	28.0

<84> 좌우 눈에 대한 점수를 평균하여 각 환자에 대해 하나의 값을 획득한다.

<85> 치료 3주 후 검사 점수는 다음과 같다:

<86>

수행된 검사	평균 점수
눈물 파괴 검사*	8.0
셔머 검사*	14.20
안압*	13.86
OSDI	22.0

<87> 좌우 눈에 대한 점수를 평균하여 각 환자에 대해 하나의 값을 획득한다.

<88> TBUT 검사는 치료 3주 후에 유의한 개선을 보이며, p-값은 0.01이다. 셔머 검사는 긍정적인 개선 경향을 보이지만, 유의한 정도에는 도달하지 못했다. 안압 검사에서는 안압에 변화가 없다. 환자들은 프로게스테론 크림 사용 후에 안구건조 증상이 개선되었다고 기록했으며(OSDI), 치료 3주 후 21%의 증상 개선과 관련된 p-값은 0.05이다.

<89> 어느 환자도 프로게스테론 크림의 사용으로 인한 어떤 부작용을 기록하지 않았고, 알러지 반응도 기록되지 않았다.