



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월13일
(11) 등록번호 10-2488796
(24) 등록일자 2023년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 38/22 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 38/2292 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7004640
(22) 출원일자(국제) 2017년07월17일
심사청구일자 2020년05월18일
(85) 번역문제출일자 2019년02월15일
(65) 공개번호 10-2019-0031280
(43) 공개일자 2019년03월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/042382
(87) 국제공개번호 WO 2018/017479
국제공개일자 2018년01월25일
(30) 우선권주장
62/363,565 2016년07월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US20080096817 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
리첸트리 엘엘씨
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 스윗 200 빌리지
블러바드 116
(72) 발명자
양원석
미국 08540 뉴저지주 프린스턴 스윗 200 빌리지
블러바드 116
강신욱
대한민국 13568 경기도 성남시 분당구 서현로 177
금강 아파트 106-501
김경순
대한민국 48050 부산 해운대구 센텀 중앙로 145
107-3701
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 안구 건조증 치료 방법

(57) 요약

티모신 β 4 (T β 4), T β 4 단편, T β 4 이소형, T β 4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 유효량으로 사용해 안구 건조증 (DES)을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은, 필요한 개체에 티모신 β 4 또는 이의 단편의 조성물을 전달함으로써, 눈물양을 증가시키는 방법, 눈물막 안정성을 높이는 방법, 안구 표면 손상을 줄이는 방법 및 눈 불편감을 줄이는 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 27/04 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/363,592 2016년07월18일 미국(US)
62/436,727 2016년12월20일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

0.05중량% 내지 0.1중량%의 양으로 활성 성분을 포함하는, 개체에서 안구 표면 손상을 감소시키는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물로서,

상기 활성 성분은 티모신 베타 4(Tβ4)이고,

상기 개체는 10초 미만의 눈물막 파괴 시간(tear film break up time)을 가지며,

상기 개체는 더 높은 눈물막 안정성을 갖는 개체와 비교하여 더 낮은 눈물막 안정성을 갖고,

상기 눈물막 안정성은 안구 건조증(dry eye syndrome; DES)과 연관되며,

상기 개체는 약학적 조성물을 전달 후, 각막 하층 플루오레세인 염색 점수(fluorescein staining score)의 평균 변화가 더 높은 눈물막 안정성을 갖는 개체의 상기 평균 변화의 절반 미만인,

약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 개체는 발병한 눈에서의 눈물양 검사 점수가 10 mm 미만인 것을 특징으로 하는 안구 건조증(DES)을 앓고 있는, 약학적 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 개체는 발병한 눈에서의 전체 각막 플루오레세인 염색 점수(fluorescein staining score)가 4 이상인 것을 특징으로 하는 안구 건조증(DES)을 앓고 있는, 약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 안구 건조증(DES)은 눈물양 감소, 눈물막 안정성 저하, 안구 표면 손상 증가, 눈 불편감(ocular discomfort) 증가 또는 이들의 조합을 특징으로 하는, 약학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항, 제2항, 제6항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이 용액, 현탁제, 반-액체, 반-고체 겔, 겔, 연고 또는 크림으로 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 용액이 점안제의 형태로 상기 개체에 전달되는, 약학적 조성물.

청구항 15

제1항, 제2항, 제6항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법이 상기 개체의 발명한 눈에 인공 눈물을 전달하는 단계를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 인공 눈물이 상기 조성물과 동시에 전달되는, 약학적 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 인공 눈물과 상기 조성물이 연속적으로 전달되는, 약학적 조성물.

청구항 18

제1항, 제2항, 제6항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이 인공 눈물을 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 19

제1항, 제2항, 제6항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이 1일 1회 이상 4회 이하로 상기 개체에게 전달되는, 약학적 조성물.

청구항 20

제1항, 제2항, 제6항 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회로 상기 개체에게 전달되는, 약학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차-참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119에 의거하여 2016년 7월 18일자 미국 특허 출원번호 62/363,565, 2016년 7월 18일자 미국 특허 출원번호 62/363,592 및 2016년 12월 20일자 미국 특허 출원번호 62/436,727에 대한 우선권을 주장하며, 이들 미국 특허 모두 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003] 발명의 기술 분야

[0004] 본 발명은 안구 건조증 및 관련 증상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 눈물양 증가, 눈물막 안정성 증가, 눈 불편감 저하 및 안구 표면 손상 저하 방법에 관한 것이다.

[0005] 서열 목록

[0006] 본 명세서는 2017년 7월 17일자로 EFS를 통해 함께 제출된 서열목록을 원용에 의해 추가로 포함한다. 37 C.F.R. § 1.52(e)(5)에 의거하여, 085089_0102seqlisting로 식별되는 서열목록 텍스트 파일은 크기가 554 바이트이며, 2017년 7월 17일에 생성되었다. 본 명세서와 함께 전자 제출된 서열목록은 명세서의 범위에서 벗어나지 않으며, 즉 새로운 내용을 포함하지 않는다.

배경 기술

[0007] 안구 건조증 (DES)은 미국에서 2500만명 내지 3000만명으로 추정되는 사람들에서 나타나는 눈 장애로서, 유병률은 7.8%에서 거의 58%에 이르는 매우 다양한 것으로 추정된다.

[0008] DES 발병은 노화됨에 따라 급격하게 증가하고, 알려진 바에 따르면 안드로겐의 병리생리학적 작용과 엔도크린-면역시스템의 복잡한 연결망 (complex nexus)으로 인해, 남성 보다는 여성에서 더 빈번하게 나타난다. TFOS (Tear Film & Ocular Surface Society)에 의해 개설된 안구 건조 워크샵 (DEWS)에서는, 안구 건조를 "눈물막의 삼투압 증가와 안구 표면의 염증을 수반하는, 불편함, 시각장애 및 안구 표면에 대한 손상 가능성이 있는 눈물막 불안정성 증상을 일으키는 눈물 및 안구 표면에 대한 다인성 질환"으로서 재정의하였다. "The definition and classification of dry eye disease", Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)을 참조한다.

[0009] 과거 치료 방식은 다양하였다. 그러나, 질병 개조 (disease modification)는 일반적으로 질환의 염증 측면에만 집중되어 있다. 실제, 현재 승인된 안구 건조 질환에 대한 치료에서는, 질병의 염증 반응을 타겟으로 하는, 사이클로스포린 (cyclosporine) 안과용 유제 (Restasis[®]) 또는 리피테그라스트 (lifitegrast) 안과용 용액제 (Xiidra[®])를 사용한다. 각막 상피의 상처 치유를 촉진하면서 염증 반응을 줄일 수 있는 치료에 집중하는 것이, 현행 치료 옵션에 상당한 진전을 이루는 방법일 것이다. 본 발명은, 신속한 각막 재-상피화와 각막 염증의 감소 등의 치료 반응 뿐만 아니라, 다양한 치료 반응을 유도하는 것으로 확인된, 천연 폴리펩타이드인 티모신 β 4 (Tβ4)를 이용함으로써 이러한 필요성을 해소시킨다.

[0010] 티모신 베타 4 (Tβ4)는, 43개의 아미노산으로 이루어진 저 분자량의 단백질로서, 조직 회복의 여러 단계들에서 활성을 나타내는 독특하고 광범위한 상처 치유 활성화와 항-염증 활성화로 인해 세포 생존에 매우 중요하다. Sosne et al., FASEB J. 2010; 24: 2144-51을 참조한다. Tβ4는 적혈구 세포를 제외한 모든 조직 타입들에서 고 농도 (최대 약 0.4 - 2.1 μg/ 인간 혈청 ml)로 존재하며, 혈소판, 백혈구 세포, 혈장 및 상처액에서 가장 높은 농도를 나타낸다. Hannappel & van Kampen, 1987 J Chromatography, 397:279-85; Huff et al., 2001 FASEB J 16:691-6; 및 Sosne et al., 2002 Cur. Eye Res. 24: 268-273을 참조한다.

[0011] 1상 임상 실험으로, 심장 허혈증에서 세포 생존을 증진하기 위해 Tβ4 주사용액을 14일간 연속하여 농도를 점차적으로 증가시키면서 4가지 농도로 투여하였다. 투여는 안전하고, 허용성이 우수한 것으로 간주되었다. Ruff et al., 2010 Ann N.Y. Acad. Sci. 1194:223-229를 참조한다. 또 다른 1상 임상 실험에서는, 건강한 (즉, DES가

아닌) 환자 총 20명을 대상으로 Tβ4 조성물의 안전성을 평가하기 위해 Tβ4를 정맥내 1회 용량으로 투여하였다. Ruff et al., 2010 Ann N.Y. Acad. Sci. 1194:223-229를 참조한다.

[0012] 2상 임상 실험에서, Tβ4 안과용 제형의 안전성 및 효능을 DES 환자를 대상으로 통제된 유해 환경 (Controlled Adverse Environment)(CAE®, Ora, Inc.) 모델을 사용해 조사하였다. Sosne et al., 2015 Clin Ophthal 9:877-884를 참조한다. 총 72명에게 총 28일간 0.1% Tβ4 또는 위약 제제를 투여하였다. 일차 효능 엔드 포인트는 29일차에 측정하였다. 이차 엔드 포인트는 실험 코스 동안 측정하였다. 보고된 이상 반응은 없었으며, 29일차에 치료군과 대조군 간에 일차 엔드 포인트에 대한 유의한 차이는 나타나지 않았다. 이차 엔드 포인트의 경우, 치료군들 간에 일부 차이가 관찰되었지만, 이러한 효능 엔드 포인트는 1회 처치 용법 (treatment regimen)으로 평가한 것이었다. 따라서, Tβ4 안과용 제형의 개시된 효능을 검증하고, 치료 효과를 연장하기 위해서는, 처치 용법의 최적화와 높은 수준의 환자별 가변성이 요망된다.

[0013] 이에, DES를 치료하기 위한 새로운 방법은 여전히 요구되고 있다. 본 발명은 DES에 대한 효과적인 치료 방법을 기술한다.

발명의 내용

[0014] 본 발명은 안과용 조성물 및 안구 건조증의 치료 방법을 개시한다. 본 방법은, 티모신 β 4 (Tβ4), Tβ4 단편, Tβ4 이소형, Tβ4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 포함하는 조성물을 개체의 발병한 눈에 전달하는 것을 포함할 수 있다.

[0015] 특정 측면에서, 본 발명은, Tβ4, Tβ4 단편, Tβ4 이소형, Tβ4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 포함하는 조성물을 개체의 발병한 눈에 전달하는 것을 포함하는, 필요한 개체에서 눈물량을 증가시키는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 개체는 발병한 눈에서의 눈물량 검사 점수가 약 10 mm 미만인 것을 특징으로 하는 안구 건조증 (DES)을 앓을 수 있다.

[0016] 특정 측면에서, 본 발명은, Tβ4, Tβ4 단편, Tβ4 이소형, Tβ4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 포함하는 조성물을 개체의 발병한 눈에 전달하는 것을 포함하는, 필요한 개체에서 눈물막의 안정성을 높이는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 개체는 발병한 눈의 눈물막 파괴 시간이 약 10초 미만인 것을 특징으로 하는 DES를 앓을 수 있다.

[0017] 특정 측면에서, 본 발명은, Tβ4, Tβ4 단편, Tβ4 이소형, Tβ4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 포함하는 조성물을 개체의 발병한 눈에 전달하는 것을 포함하는, 필요한 개체에서 안구 표면 손상을 감소시키는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 개체는 발병한 눈에 대한 플루오레세인 염색 점수가 약 4 이상인 것을 특징으로 하는 DES를 앓을 수 있다. 나아가, 특정 구현예에서, 개체는 발병한 눈의 눈물막 파괴 시간이 약 10초 미만인 것을 특징으로 하는 DES를 앓을 수 있다.

[0018] 특정 측면에서, 본 발명은, Tβ4, Tβ4 단편, Tβ4 이소형, Tβ4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 포함하는 조성물을 개체의 발병한 눈에 전달하는 것을 포함하는, 필요한 개체에서 눈 불편감을 줄이는 방법을 제공한다. 특히, 개체는 발병한 눈의 눈 불편감 점수가 약 2 이상인 것을 특징으로 하는 DES를 앓고 있는 개체이다.

[0019] 특정 측면에서, 본 발명은, Tβ4, Tβ4 단편, Tβ4 이소형, Tβ4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 포함하는 조성물을 개체의 발병한 눈에 전달하는 것을 포함하는, 필요한 개체에서 DES를 치료하는 방법을 제공한다. DES는 눈물량 감소, 눈물막의 안정성 저하, 안구 표면 손상 증가, 눈 불편감 증가 또는 이들의 조합으로 특징될 수 있다.

[0020] 특정 구현예에서, 조성물은 Tβ4, Tβ4 단편, Tβ4 이소형, Tβ4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 약 0.05% 내지 약 0.1 중량%로 포함한다. 본원에 구현된 바와 같이, 조성물은 용액제로 제형화될 수 있으며, 예를 들어, 비-제한적으로, Tβ4, Tβ4 단편, Tβ4 이소형, Tβ4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 포함하는 용액을 점안제 형태로 개체에 전달할 수 있다. 특정 구현예에서, 조성물은 인공 눈물과 함께 사용될 수 있다.

- [0021] 특정 구현예에서, 본 방법은 개체의 발병한 눈에 인공 눈물을 전달하는 것을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 인공 눈물은 조성물과 동시에 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 인공 눈물 및 조성물은 연속적으로 전달될 수 있다.
- [0022] 특정 구현예에서, 본 조성물은 1일 1회 이상 4회 이하로 상기 개체에 전달될 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 조성물은 개체에 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회로 전달될 수 있다.
- [0023] 특정 구현예에서, 본 발명은 Tβ4, Tβ4 단편, Tβ4 이소형, Tβ4 유도체, 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이들의 변이체를 유효량으로 포함하는, 필요한 개체에서 DES를 치료하는데 효과적인, 안과용 조성물을 제공한다.
- [0024] 본 발명의 다른 측면들과 이점은 첨부된 상세한 설명, 도면 및 청구항으로부터 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0025] 도 1은 위약 조성물과 비교해, 0.05% Tβ4 안과용 조성물 및 0.1% Tβ4 안과용 조성물의 효능 및 안전성을 평가하기 위한, 실험 설계를 나타낸 흐름도이다.
- 도 2A 및 2B는 (2A) 25%, 50%, 75% 및 100% 눈물막 파괴 시간 (TFBUT) 사분위수 그룹들에서의 전체 각막 플루오레세인 염색 점수 변화 그래프 및 (2B) 8일, 15일 및 29일째에 25% TFBUT 사분위수 그룹에서의 전체 각막 플루오레세인 염색 점수 변화 그래프를 도시한다.
- 도 3A 및 3B는 (3A) 25%, 50%, 75% 및 100% TFBUT 사분위수 그룹들에서의 각막 하측에 대한 플루오레세인 염색 점수 변화 그래프 및 (3B) 8일, 15일 및 29일째에 50% TFBUT 사분위수 그룹에서의 각막 하측 (inferior region)에 대한 플루오레세인 염색 점수 변화 그래프를 도시한다.
- 도 4는 베이스라인에서 CAE 동안의 눈 불편감을 나타낸 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 본 발명은, 특히, 인간 Tβ4 또는 이의 단편을 포함하는 안과용 조성물의 사용과 관련하여, 필요한 개체에서 안 질환 (예, DES)을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명의 이러한 내용들과 그외 측면들은 상세한 설명 및 실시예에서 보다 상세히 논의된다.
- [0027] **정의**
- [0028] 달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어들은 본 발명이 속하는 당해 기술 분야의 당업자들이 공통적으로 이해하는 의미를 가진다. 아래 참조문헌들은 본원에 사용된 다수 용어들에 대한 일반적인 정의를 당업자에게 제공해준다: The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); 및 Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). 일부 용어들은 본원의 조성물 및 방법, 그리고 이의 이용 방법을 설명하는 추가적인 지침을 제공하기 위해 하기에서 정의된다.
- [0029] 본원에서, 아래 용어들은 달리 명시되지 않은 한 하기 주어진 의미를 가진다. 본원에 사용된 약어들은 화학 및 생물 분야에서 통상적인 의미를 가진다.
- [0030] 구체적으로 언급되거나 또는 문맥 상 명확하지 않은 한, 본원에서, 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 구체적으로 언급되거나 또는 문맥 상 명확하지 않은 한, 본원에서, 용어 정관사 및 부정관사 ("a", "an" 및 "the")는 단수형 또는 복수형으로 의도된다.
- [0031] 구체적으로 언급되거나 또는 문맥 상 명확하지 않은 한, 본원에서, 용어 "약"은 본원에서 일반적인 허용 범위, 예를 들어 평균에서 2 표준편차 범위로 이해된다. 약은 언급된 값에서 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05% 또는 0.01% 범위내로서 이해될 것이다. 문맥 상 명확하지 않은 한, 본원에 제공된 모든 수치 값들은 용어 약으로 수식된다. 약은, 본 발명의 조성물의 농도 범위와 관련해, 유효량 또는 유효 범위인 언급된 양 또는 범위에 대한 임의 변형을 의미한다.
- [0032] 본원에서, "첨가제"는 본원에 기술된 조성물에 첨가될 수 있는 임의의 추가의 성분을 포함할 수 있다. 하나 이상의 첨가제가 조성물에 첨가될 수 있다. 예시적인 첨가제는 보존제, 점성제, 완충화제, 고장성 물질, 등장화제 및 pH 조절제를 포함할 수 있다. 본 발명에서 첨가제는 임의의 적량으로 사용될 수 있다.

- [0033] 본원에서, 용어 "투여"는 모든 적합한 경로, 즉 경구 투여, 국소 투여 (예, 점안제 또는 스프레이) 또는 안내 투여를 의미할 수 있다.
- [0034] 본원에서, 용어 "공동-투여한다 (co-administer)"는 본 발명의 조성물이 추가적인 테라피의 투여와 동시에, 투여 직전에 또는 투여 직후에 투여되는 것을 의미한다. 본 발명의 조성물은 단독으로 투여될 수 있거나, 또는 개체에 제2 조성물/치료학적 물질과 공동-투여될 수 있다. 공동-투여는 조성물을 개별적으로 또는 제2 조성물/치료학적 물질과 조합하여 동시 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는 의미를 가진다. 또한, 제1 제제 및 제2 제제는 하나 이상의 조성물 형태로 개별적으로 또는 함께 제형화될 수 있다.
- [0035] 본원에서, "포함한다", "포함하는", "함유하는" 및 "가지는" 등은 미국 특허법에 명시된 의미를 가질 수 있으며, "등이 있다", "를 비롯하여" 등을 의미할 수 있으며; 마찬가지로 "필수적으로 구성되는" 또는 "필수적으로 구성된다"는 미국 특허법에 명시된 의미를 가지며, 이 용어는 제한적인 의미가 아니며, 언급된 기본 특징 또는 새로운 특징이 언급된 것 이외의 존재에 의해 달라지지 않는 한 언급된 것 이외의 존재를 허용하지만, 종래 구현예들은 배제한다.
- [0036] 본원에서, "동시 투여 (concurrent administration)"는 기간이 적어도 일부 중첩되는 것을 포함한다. 예를 들어, 2가지 물질 (예, 본원에 기술된 조성물의 임의의 물질)을 동시 투여하는 경우, 이의 투여는 특정한 바람직한 시간 내에 이루어진다. 조성물의 투여는 같은 날 시작 및 종료될 수 있다. 또한, 2가지 조성물이 같은날 적어도 1번 투여되는 한, 하나의 조성물의 투여가 제2 조성물의 투여를 (몇)일 선행할 수 있다. 마찬가지로, 2가지 조성물이 같은 날 적어도 1번 투여되는 한 하나의 조성물의 투여는 제2 조성물의 투여 이후로 연장될 수 있다. 동시 투여를 포함하기 위해 조성물들을 매일 동일 시간에 투여하여야 하는 것은 아니다.
- [0037] 본원에서, "보존적인 변이체" 또는 이의 문법상 변형어는 아미노산 잔기를 다른 생물학적으로 비슷한 잔기로 치환하는 것을 의미할 수 있다. 보존적인 변이체의 예로는 이소루신, 발린, 루신 또는 메티오닌과 같이 소수성 잔기를 다른 것으로, 극성 잔기를 다른 것으로, 예를 들어 아르기닌을 라이신으로, 글루탐산을 아스파르트산으로 또는 글루타민을 아스파라긴으로 치환하는 것 등을 포함한다.
- [0038] 본원에서, 용어 "CAE"는 건조한 눈에 대한 실험 치료제를 연구하는 표준화된 방식을 제공하는 임상 모델이다. 이 모델은 CAE 챔버 안에서 습도, 온도, 기류, 빛 조건 및 시각적 과제를 조절함으로써 제어된 방식으로 건조한 눈의 징후 및 증상 (예, 각막 염색 및 눈의 불편감)을 악화시킨다. 보다 상세한 내용은 <http://www.oraclinical.com/opthalmic-models/cae>에서 입수가능하다.
- [0039] 본원에서, 용어 "크립"은 질병, 증후군 또는 병태 (즉, DES)를 치료학적으로 치료하기 위해 사용될 수 있는 끈적한 (고 점성의) 액체 또는 반-액체를 지칭할 수 있다.
- [0040] 용어 "투여량 (dosage)"은 소정의 기간 (timeframe) 동안의 전체 함량, 예를 들어 $\mu\text{g/kg/hr}$, $\mu\text{g/kg/day}$, mg/kg/day 또는 mg/kg/hr 으로 표시되는 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 투여량은 특정 투약 용법에 따라 투여되는 구성성분의 함량이다. "용량 (dose)"은 포유류에 투여되는 단위 부피 또는 단위 중량으로 표시되는 양, 예를 들어 물질의 mg 으로 표시되는 절대 단위 용량이다. 용량은 제형내 물질의 농도, 예를 들어, L 당 몰 (M), 부피 당 중량 (m/V) 또는 중량 당 중량 (m/m)에 따라 결정된다. 이 2가지 용어는, 구체적인 투여량이 제형의 용량 또는 용량들의 투여 용법으로 형성되므로, 밀접하게 관련되어 있다. 어떤 경우에는 문맥에서 구체적인 의미가 명확해질 것이다.
- [0041] 본원에서, "건조한 눈" 또는 "안구 건조증" 또는 "DES"는 안 증후군 또는 안구 표면 병태를 지칭할 수 있다. DEWS (Dry Eye WorkShop)에서는, 안구 건조를 "눈물막의 삼투압 증가 및 안구 표면의 염증을 동반하는, 불편함, 시각장애 및 안구 표면에 대한 손상 가능성이 있는 눈물막 불안정성 증상을 일으키는 눈물 및 안구 표면에 대한 다인성 질환"으로서 재정의하였다. 이는 눈물막의 삼투압 증가 및 안구 표면의 염증을 동반한다. 눈물막 불안정성은 각막건조증, 눈 알레르기, 국소 보존제 사용 및 접촉 렌즈 착용과 같은 몇가지 병인들에 의해 발생할 수 있다. 눈물막 불안정성은 표면 높은 삼투압을 유발할 수 있다.
- [0042] 본원에서, "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은, 임상 결과 등의 유익한 결과와 같이 바람직한 생물학적 효과를 발휘하는데 충분한 양이다. 이와 같이, "유효량"은 적용되는 문맥에 따라 결정된다. 유효량은 치료받는 개체의 질병 상태, 나이, 성별 및 체중과 같이 당해 기술 분야에 공지된 인자들에 따라 달라질 수 있다. 수회 분할된 용량들을 매일 투여하거나, 또는 용량들은 치료 상황의 긴급성에 따라 비례하여 낮출 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물/제형은 치료학적 양을 달성하는데 필요한 빈도로 투여될 수 있다.

- [0043] 본원에서, 용어 "플루오레세인 염색"은 플루오레세인 염료를 눈에 주입하는 방법을 의미할 수 있다. 플루오레세인 염료는 액체 점적으로서 주입하거나 또는 플루오레세인 함침된 페이퍼 스트립을 통해 주입할 수 있다. 플루오레세인은 인접한 보우만 층과 기질 층에 침투할 수 있으며, 염료는 알칼리 간질액과 접촉할 수 있다. 유체는 pH 지시제 특성으로 인해, 병변 정도에 따라 밝은 녹색으로 변한다. 플루오레세인은 온전한 각막 상피를 염색시키지 못하지만 각막 기질을 염색시킬 수 있어, 상피가 소실된 부위를 나타낼 수 있다. 각막의 플루오레세인 염색은, 원인 (예, 굴절 레이저 수술 및 약물 독성)과 상관없이, 모든 각막 손상을 비-특이적으로 염색할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 2% 보존제-프리 (free) 소듐 플루오레세인 용액은 각 눈의 하측 결막낭 (inferior conjunctival cul-de-sac)에 주입할 수 있다. 최대 형광을 달성하기 위해, 검사자는 플루오레세인 염색을 평가하기 전에 주입 후 수분 기다려야 한다. 플루오레세인 염색의 분류를 강화하기 위해 노란색 필터를 사용할 수 있다. 염색은 플루오레세인 염색 점수로 등급을 매기게 될 것이다. 일부 구현예에서, 염색을 위해 리사민 그린 용액을 하측 결막낭에 주입할 수 있다.
- [0044] 본원에서, 용어 "단편" 또는 "펩타이드" 또는 "펩타이드 단편"은 아미노산 서열 상동성 또는 동일성 %를 가진 단백질 (예, Tβ4 단백질) 부분을 포함한다. 펩타이드는 아미노산 모노머들이 펩타이드 (아미드) 결합에 의해 연결된 생물학적으로 생성되는 짧은 체인일 수 있다.
- [0045] 본원에서, "겔"은 쉽게 유동가능한 액체는 아니지만 고체도 아닌, 즉 반-고체 겔인 물질을 지칭할 수 있다. 겔은 천연 물질 또는 합성 물질로부터 형성될 수 있다. 겔은 질서가 없는 구조에서 일부 복굴절, 액정 특징을 나타내는 약간 질서가 잡힌 구조일 수 있다. 반-고체 겔 제형의 겔보기 점도는 농도에 따라 증가할 수 있다. 겔은 국소적으로 투여될 수 있다.
- [0046] 본원에서, "상동성" 또는 "아미노산 서열 동일성 퍼센트(%)"는 단백질 (즉, Tβ4 또는 그 단편)에 대해 사용될 수 있다. 상동성 또는 아미노산 서열 동일성 %는, 후술한 디폴트 파라미터를 적용해 BLAST 또는 BLAST 2.0 서열 비교 알고리즘을 이용하거나 또는 매뉴얼 정렬 및 육안 검사 (예, NCBI 웹사이트 등 참조)에 의해 측정하는 바와 같이, 서열을 정렬하고, 필요에 따라서는, 최대 서열 동일성 %를 달성하기 위해 갭을 도입한 후, 동일한 후보 서열에서 특정 펩타이드 또는 폴리펩타이드 서열 내 아미노산 잔기와 동일한 아미노산 잔기들의 %로서 정의될 수 있지만, 서열 동일성의 일부로서 임의의 보존적인 치환은 고려되지 않는다 (즉, 비교창 또는 지정된 영역을 비교하고 최대 대응되게 정렬하는 경우, 지정된 영역에 대해 약 60% 상동성, 바람직하게는 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 그 이상의 상동성). 그런 후, 서열들을 "실질적으로 동일"하다고 한다. 이러한 정의는 또한 테스트 서열의 컴플리먼트 (complement)에 관한 것이거나 또는 이에 적용될 수 있다. 또한, 이 정의는 결손 및/또는 부가된 서열 뿐만 아니라 치환을 가진 서열도 포함한다. 아미노산 서열 동일성 %를 결정하기 위한 정렬은 당해 기술 분야의 당업자들의 능력내에서, 예를 들어 BLAST, BLAST-2 또는 ALIGN 소프트웨어와 같은 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어를 사용해 다양한 방식으로 달성할 수 있다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 비교 대상 서열들의 전장에 대해 최대 정렬을 달성하는데 필요한 임의의 알고리즘을 비롯하여 정렬을 측정하기 위한 적절한 파라미터들을 결정할 수 있다.
- [0047] 본원에서, "간헐적 투여 (intermittent administration)"는, 조성물을 일정 기간 동안 ("제1 투여 기간"으로 간주할 수 있음) 투여한 다음, 이후 조성물을 투여하지 않거나 또는 보다 적은 유지 용량으로 투여하는 기간 ("오프-기간"으로 간주할 수 있음)과, 그 다음으로 조성물을 다시 투여하는 기간 ("제2 투여 기간"으로 간주할 수 있음)을 포함한다. 통상적으로, 제2 투여 단계에서, 조성물의 투여량 수준은, 제1 투여 기간 동안 투여되는 양과 일치하지만, 의학적인 필요에 따라 높이거나 또는 줄일 수 있다.
- [0048] 본원에서, "액체"는 액체 상태의 조성물로 이루어진 투약 형태이다. 액체는 부을 수 있으며; 실온에서 유동하여 용기의 모양에 따라 형태가 달라진다. 액체는 뉴턴 유체 또는 유사소성 (pseudoplastic) 유체 거동을 나타낸다. 특정 구현예에서, "반-액체"는 본원에서 액체 및 또 다른 제형 (즉, 현탁액, 에멀전, 용액, 크림, 젤, 젤리 등)의 2가지 특성을 가질 수 있다.
- [0049] 본원에서, "안구 표면"은 각막 및 결막을 포함한다. 안구 표면은 얇은 유체 층 또는 눈물막으로 덮여있다. 눈물막은 대부분의 눈 굴절력과 깨끗한 시야 (clear vision)를 담당할 뿐만 아니라, 눈 표면의 세포에 영양분을 공급하고 감염을 방지하는 역할을 한다. 눈의 표면은 다양한 유형의 질병에 걸릴 수 있다. 눈 표면에서 발생하는 가장 일반적인 질병 중 하나가 DES이다.
- [0050] 본원에서, "안구 표면 장애", "안 질환", "안 장애" 등은 눈 건조, 상피 결함, 상윤부 각결막염, 건성 각결막염, 신경영양성 각막염, 쇼그렌 증후군, 스티븐-존슨 증후군, 안 반흔성 유착포창, 약물성, 이식 편대 속

주 질환, 각막 궤양 및 각막 미란을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

- [0051] 본원에서, "연고"는 질병, 증후군 또는 병태 (즉, DES)를 치료학적으로 치료하는데 사용할 수 있는 고 점성의 액체 또는 반-액체 제형을 지칭할 수 있다.
- [0052] 본원에서, "안과용 조성물"은, 눈 또는 이와 관련된 조직 또는 주변 조직, 예를 들어, 눈꺼풀 또는 안구 표면 상에 적용하고자 의도된 조성물을 지칭한다. 또한, 이 용어는 눈 자체 또는 눈 주변 조직의 병태를 치료학적으로 처치하고자 의도된 조성물을 포함한다. 안과용 조성물은 국소적으로, 또는 눈 주사 등과 같이, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 다른 기법으로 적용될 수 있다. 적합한 국소 눈 투여 방법의 예로는 점안제 투여 및 스프레이 제형에 의한 투여를 포함한다. 또 다른 적합한 국소 투여 경로는 결막하 주사 (subconjunctival injection)에 의한 것이다.
- [0053] 본원에서, "플루오레세인 염색 평가 척도"는 안구 건조의 등급을 매기기 위한 특수 평가 척도를 지칭한다. 각막 염색은, 예를 들어, 각막의 하부, 중앙 및 상부 영역에서 평가할 수 있다. 결막 염색은 예를 들어 결막의 내측 영역 (temporal region) 및 비측 영역 (nasal region)에서 평가한다. 임상외에 의한 등급 분류는 일반적으로 다양한 각막 영역에서 점상 도트 (punctate dot)에 대한 정성 평가를 수반한다. 각막 및 결막은 전형적으로 몇가지 영역들 (예, 하측, 상측, 중앙, 내측, 비측)으로 나뉘며, 각 영역에서 각각의 등급을 평가한다. 플루오레세인 염색 척도는 0에서 4 범위이며 (0.5 등급 증분 (half grade increment)이 사용될 수 있음), 등급 0 = 없음이고, 4 = 심각이다.
- [0054] 본원에서, "눈의 불편감 척도"는 안구 건조의 눈 불편감 수준을 측정하여 등급을 매기기 위한 특수 평가 척도를 지칭한다. 눈의 불편감은 다음과 같은 척도에 따라 개체별 등급을 주관적으로 매겨, 각각의 눈을 평가할 수 있다. 0-4 범위의 5점 척도로 구성되며, 등급 0 = 불편하지 않음이고, 등급 4 = 매우 불편한 상태이다. 상대적으로 증상이 심각한 개체는 눈의 불편감 점수가 2 또는 3인 개체를 포함할 수 있으며, 상대적으로 증상이 경미한 개체는 눈의 불편감 점수가 0 또는 1일 수 있다.
- [0055] 본원에서, "환자", "필요한 환자", "개체" 및 "필요한 개체"는 상호 호환적으로 사용되며, 본원에 제시된 방법 및 조성물을 이용해 투여함으로써 치료할 수 있는 질환 또는 병태를 앓고 있거나 또는 앓을 수 있는 동물 또는 살아있는 유기체 (인간 또는 인간 이외의 유기체)를 지칭한다. 개체에 대한 비-제한적인 예로는 인간, 그외 포유류, 보바인, 랫, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 소, 사슴 및 그외 포유류를 제외한 동물 등이 있다. 특정 구현예에서, 개체는 인간이다.
- [0056] 본원에서, "약제학적으로 허용가능한 담체"는, 생리학적으로 적합한, 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 항세균제, 항진균제, 등장제, 흡수 지연제 등을 포함한다. 담체의 타입은 의도한 투여 경로에 따라 선택할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 무균성 국소 용액 또는 분산제를 즉석 제조하기 위한 무균성 수성 용액 또는 분산액 및 무균성 산제를 포함한다. 약제학적인 활성 물질들에 대한 이러한 매질 및 물질들의 사용은 당해 기술 분야에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 물질이 조성물 (예, Tβ4 또는 이의 단편)에 부적합한 경우를 제외하고는, 본원의 안과용 조성물 내 이의 사용이 고려된다.
- [0057] 본원에서, 용어 "보존제"는 제품내 미생물 (예, 박테리아, 진균, 바이러스 및 원충류)의 증식을 저해하여 사용 중에 무균성을 유지하는데 도움이 되기 위한 목적으로 안과용 조성물에 포함되는 임의의 물질을 포함할 수 있다. 또한, 용어 "항-미생물제"는 본원에서 항-미생물 효과를 제공하는 특수 활성 물질을 표현하기 위해 사용될 수 있다. 보존제의 예로는, 예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드, 티메로살, 클로로부탄올, 클로르헥시딘, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알코올, 에데테이트 다이소듐 소르브산, Onamer M Polyquat, 세틸 브로마이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질 브로마이드, EDTA, 페닐수은 나이트레이트, 페닐수은 아세테이트, 티메로살, 메르티올레이트, 아세테이트 및 페닐수은 보레이트, 폴리믹신 (polymyxin) B 설페이트, 메틸 및 프로필 파라벤, 4급 암모늄 클로라이드, 소듐 벤조에이트, 소듐 프로피오네이트, 및 소듐 피보레이트, 및 그외 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지된 물질, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0058] 본원에서, 용어 "예방한다", "예방하는" 또는 "예방", "예방학적 처치" 등은, 장애 또는 병태를 앓고 있진 않지만 장애 또는 병태 발병 위험성이 있거나 또는 발병하기 쉬운 개체에서 장애 또는 병태의 발병 가능성을 낮추는 것을 의미한다. 예방은 완료되거나 (즉 검출가능한 증상이 없음) 또는 부분적일 수 있으며, 그래서 처치하지 않을 경우에 발병할 수 있는 증상 보다 더 적게 관찰되게 한다. 이 용어는 또한 예방학적 이점을 포함한다. 예방할 질환 또는 병태에 대해, 조성물은, 질병에 대해 진단할 수 없음에도 불구하고, 특정 질병 발병 위험성을 가진 환자에 또는 질병의 한가지 이상의 증상이 보고된 환자에게 투여할 수 있다.

- [0059] 범위는 본원에서 "약" 하나의 특정 값에서 및/또는 "약" 또 다른 특정 값까지로 표시될 수 있다. 이러한 범위로 표시되는 경우, 다른 측면은 하나의 특정 값에서부터 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 마찬가지로, 값들이 선행되는 "약"을 사용해 대략치로 표시되는 경우, 이는 특정 값이 다른 측면을 형성하는 것으로 이해된다. 또한, 각 범위의 엔드포인트들은 다른 엔드포인트에 대해 유의하며, 다른 엔드포인트에 독립적인 것으로 이해된다. 또한, 본원에는 값들이 여러개 언급되며, 각각의 값은 또한 값 자체과 더불어 "약" 특정 값으로 기재되는 것으로 이해된다. 또한, 본 명세서 전체에서, 데이터는 여러가지 다양한 형태로 제공되며, 이러한 데이터는 엔드포인트와 출발 포인트 및 데이터 포인트들의 임의 조합에 대한 범위를 제시하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 특정 데이터 포인트 "10"과 특정 데이터 포인트 "15"가 언급되어 있다면, 10 및 15 초과, 이상, 미만, 이하 또는 동일한 값 뿐만 아니라 10-15이 기술된 것으로 이해된다. 또한, 2개의 특정 단위 사이의 각 단위도 기술된 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 기술된 경우, 11, 12, 13 및 14도 언급된 것으로 이해된다.
- [0060] 본 발명에 제공된 범위는 범위내 모든 값들에 대한 축약된 형태로 이해된다. 예를 들어, 범위 1 - 50은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 또는 50으로 이루어진 군으로부터의 임의의 수, 수 조합 또는 하위 범위 뿐만 아니라 예를 들어, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 및 1.9 등의 언급된 정수들 사이의 존재하는 십진수 값을 포함하는 것으로 이해된다. 하위 범위와 관련해, 범위의 어느 한쪽 끝점으로부터 연장되는 중첩된 하위 범위 (nested sub-ranges)가 구체적으로 고려되며, 예를 들어, 범위 1-50에 대한 중첩된 하위 범위는 한쪽 방향으로 1-10, 1-20, 1-30 및 1-40 또는 다른쪽 방향으로 50-40, 50-30, 50-20 및 50-10을 포함할 수 있다.
- [0061] 본원에서 "쉬르머 검사 (Schirmer's test)"는 눈을 축축하게 유지할만큼 충분히 눈물을 생산하는지를 확인하기 위해 사용하는 검사를 지칭한다. 예를 들어, 쉬르머 검사는 다음과 같은 절차로 수행할 수 있다: (a) 멸균된 쉬르머 검사 스트립을 각 눈의 하안 눈꺼풀의 측면 가장자리에 스트립이 단단히 고정되도록 장착한다. 개체에게 눈을 감도록 지시하고, (b) 5분 경과한 후, 쉬르머 스트립을 제거한다. 흡수 면적의 길이를 각각의 눈에서 기록 (mm)한다. 이 검사는 사람이 매우 눈이 건조하거나 또는 눈에 수분감이 과도하다고 느낄때 사용하며, 개체에 위험하진 않다. 네거티브 (필터 페이퍼로 측정된 5분 흡수 길이가 > 10 mm) 검사 결과는 정상이다.
- [0062] 본원에서, "연속 투여 (sequential administration)"는 2가지 물질 (예, 본원에 기술된 조성물들)이 같은 날 별도로 투여되거나 또는 같은 날 투여되지 않는 (예, 연속 일에 투여) 것을 포괄한다.
- [0063] 본원에서, "용액제"는 용매 또는 상호 혼화가능한 용매 혼합물에 하나 이상의 화학 물질 (즉, Tβ4 또는 이의 단편)이 용해된, 맑고 균질한 액체 투약 형태이다. 용액제는 적절한 용매 또는 상호 혼화가능한 용매 혼합물에 하나 이상의 화학 물질이 용해된 액체 조제물이다. 용액내 약물 물질의 분자들이 균일하게 분사되기 때문에, 투약 형태로서 용액제의 사용은 일반적으로 투여시 균일한 투여량과, 용액을 희석하거나 또는 혼합하는 경우 높은 정확성을 보장해준다. 예를 들어, 비-제한적으로, Tβ4는, pH 대략 7.0인, 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 마그네슘 클로라이드, 소듐 아세테이트 및 소듐 사이트레이트로 구성되는 용액에 용해될 수 있다.
- [0064] 본원에서, 용어 "용매"는 수성 또는 비-수성의 액체 용매를 의미한다. 용매의 선택은 특히 조성물의 용매 용해성과 투여 방식에 따라 결정된다. 수성 용매는 물로만 이루어질 수 있거나, 또는 물 + 하나 이상의 혼화성 용매로 구성될 수 있으며, 이는 당, 완충제, 염 또는 기타 부형제 등의 용해된 용질을 함유할 수 있다. 보다 일반적으로 사용되는 비-수성 용매는 단쇄 유기 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 프로판올, 단쇄 케톤, 예를 들어 아세톤, 및 폴리 알코올, 예를 들어 글리세롤이다.
- [0065] 본원에서, "현탁제"는 액체 비히클 중에 고체 입자가 분산된 액체 투약 형태이다.
- [0066] 본원에서, 용어 "증후군"은 항상 함께 발생하는 일군의 증상들 또는 관련 증상 세트로 특정되는 병태를 지칭할 수 있다. 증후군 (예, DES)은 특정 질병과 관련있는 의학적 징후 및 증상 세트일 수 있다. 질병은, 또한, 명확하게 규명된 기저 요인을 가진 건강 상태일 수 있다. 그러나, 증후군 (그리스 어원에 따르면 "함께 발생함")은 원인을 알 수 없는 여러가지 증상들을 발생시킬 수 있다. 증후군은 기저 질병 가능성 또는 심지어 질병 발병 가능성을 시사할 수 있다.
- [0067] 본원에서, 용어 "눈물 파괴 시간" 또는 "TBUT" 또는 "눈물막 파괴 시간" 또는 "TFBUT"는 개체가 눈의 깜박임을 멈춘 후 눈물막이 파괴되기까지의 간격을 측정하는 임상 검사를 의미할 수 있다. 이 검사는 DES를 평가하는데 사용될 수 있다. TBUT를 측정하기 위해, 플루오레세인을 환자의 눈물막에 주입하고, 환자에게 코발트 블루 조명

광 빔으로 눈물막을 관찰하기 전까지 눈을 깜박이지 않을 것을 요청한다. TBUT는 마지막 깜박거림 후 눈물막에 최초 건조 스팟 (dry spot)이 나타나는데 소요되는 초로 기록한다.

[0068] 본원에서, "눈물막"은 점액성 기저층, 수성 구성 성분 및 표면 지질 층을 포함하는 3층 구조를 지칭한다. 구성 성분들이 함께 작용하여 눈물막의 전체 형태를 유지한다. 눈물막이 형성되고, 깜박거림에 의해 유지된다. 눈물막의 구조는 전신 또는 안과용 약물 요법, 전반적인 건강 상태 및 여러가지 눈 증상, 예를 들어 건성 각결막염 또는 DES에 의해 영향을 받을 수 있다. 또한, 눈물은 노화에 영향을 받으며, 눈물 생산량과 눈물막 안정성에 변화를 유발한다. 눈물막 안정성이 비교적 낮은 환자는 눈물막 파괴 시간이 전체 집단의 중간값 보다 짧은 환자를 지칭할 수 있다. 눈물막 안정성이 비교적 높은 환자는 눈물막 파괴 시간이 전체 집단의 중간값 보다 긴 환자를 지칭할 수 있다.

[0069] 본원에서, "티모신 $\beta 4$ " 또는 "T $\beta 4$ "는 인간 단백질을 지칭한다. T $\beta 4$ 는 액틴의 중합을 조절하는 역할을 담당하는 액틴 격리 단백질 (actin sequestering protein)을 코딩한다. 또한, 이 단백질은 세포 증식, 이동 및 분화에 참여한다. 티모신 $\beta 4$ 펩타이드는, 심장 마비 후 사용하였을 때, 손상된 심장 조직을 복구하기 위해 심장 전구 세포를 잠재적으로 재활성화시키는 것으로 입증된 바 있다. 국소 T $\beta 4$ 제형의 안전성은 피부 조제물 및 눈에 사용된 보존제-프리 제형 둘다에서 입증되어 있다. 조직 재생성 다기능성 활성화에 기반하여, T $\beta 4$ 는 안구 표면 질환 등의 매우 다양한 병리학적 병태에서 임상적인 적용 가능성을 가진다. 인간 T $\beta 4$ 의 NCBI 참조 서열은 등재번호 NP_066932.1에서 입수가능하다.

[0070] 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료" 및 그의 문법상의 동의어들은 본원에서 질환, 병태 또는 증상의 경감, 완화, 개선 또는 예방, 부가적인 증상의 예방, 증상의 기저 대사 요인의 개선 또는 예방, 질환 또는 병태의 저해, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발병 정지, 질환 또는 병태의 해소, 질환 또는 병태의 퇴행 유발, 질환 또는 병태에 의해 유발되는 증상 해소 또는 질환 또는 병태의 증상 정지를 포함하며, 예방 (prophylaxis)을 포괄하는 것으로 의도된다. 이 용어는 또한 치료학적 이점 및/또는 예방학적 이점을 달성하는 것을 포함한다. 치료학적 이점은 치료 중인 기저 장애의 박멸 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료학적 이점은, 환자가 여전히 기저 장애를 앓고 있을 수 있음에도 불구하고, 환자에서 개선이 관찰되도록, 기저 장애와 관련된 하나 이상의 생리학적 증상의 박멸 또는 개선으로 달성된다.

[0071] 본원에서, "점도"는 유체의 유동 저항성을 의미한다. 사용될 수 있는 점성체의 예로는, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 하이드록시 프로필 셀룰로스, 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 기타 물질 또는 이들의 조합 등이 있다.

[0072] 본원에서, 용어 "중량%" 또는 "% (w/w)"는, 구성 성분과 용매의 중량에 대해 계산되는 용액 내 구성 성분의 %를 의미한다. 예를 들어, 구성 성분 1% (w/w) 용액은 용매 100 g에 구성 성분 1 g이 용해된 것이다. 용어 "부피%" 또는 "% (v/v)"는 구성 성분과 용매의 부피에 대해 계산되는 용액 내 구성 성분의 %를 의미한다. 예를 들어, 구성 성분 1% (v/v) 용액은 용매 100 mL에 구성 성분 1 mL에 용해된 것이다. 용어 "중량/부피%" 또는 "% (w/v)"는 구성 성분의 중량과 용매의 부피 기반으로 계산되는 용액 내 구성 성분의 %를 의미한다. 예를 들어, 구성 성분 1.0% (w/v) 용액은 용매 100 mL에 구성 성분 1 g이 용해된 것이다.

[0073] **조성물**

[0074] 본 발명은 필요한 개체에서 DES 및 이의 증상을 치료하기 위한 유효량으로 T $\beta 4$ 또는 이의 단편을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.

[0075] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 T $\beta 4$ 또는 이의 단편을 약 0.05% 내지 약 0.1 중량%로 포함할 수 있다. 인간 T $\beta 4$ 는 아미노산 43개로 구성된 4.9 kDa의 폴리펩타이드이며, 이는 흉선에서 최초로 동정되었으며, 이후 다양한 조직들에서 분리되었다. 이 단백질은 각막 상피 세포의 이동 및 증식을 상향 조절할 수 있다. 일부 구현예에서, 안과용 조성물은 T $\beta 4$ 이소형을 포함할 수 있다. T $\beta 4$ 이소형은 T $\beta 4$ 의 공지 아미노산 서열과 약 70%, 또는 약 75%, 또는 약 80% 또는 그 이상의 상동성을 가질 수 있다. 이러한 이소형은, 예를 들어, T $\beta 4^{ala}$, T $\beta 9$, T $\beta 10$, T $\beta 11$, T $\beta 12$, T $\beta 13$, T $\beta 14$ 및 T $\beta 15$ 를 포함할 수 있다. 본 발명의 T $\beta 4$ 는 또한 야생형 T $\beta 4$ 의 N-말단 변이체 또는 C-말단 변이체일 수 있다.

[0076] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하는 펩타이드 물질 또는 이의 보존적인 변이체를 포함할 수 있다. 아미노산 서열, LKKTET [서열번호 1] 및 LKKTNT [서열번호 2]는 액틴 격리 또는 결합을 매개하는데 관여하는 것으로 보인다. T $\beta 4$ 는 항-염증 활성을 가지며, 또

한 액틴 중합을 조절할 수 있다 (예, β -티모신은 유리 G-액틴을 격리시켜 F-액틴을 단량체로 분해하는 것으로 보인다). 액틴 중합을 조절하는 T β 4의 조절력은, LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2] 서열을 통해 액틴에 결합하거나 또는 액틴을 격리시키는 능력에 기인한 것이다. 따라서, T β 4와 같이, 항-염증성이거나 및/또는 액틴에 결합하거나 또는 액틴을 격리시키거나, 또는 액틴 중합을 조절하는 기타 단백질, 예를 들어 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1]을 가진 T β 4 이소형 등도, 본원에 기술된 바와 같이, 단독으로 또는 T β 4와 조합하여 효과적일 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 항-염증 활성 및/또는 액틴 격리 또는 결합 능력을 가거나, 또는 액틴을 동원하거나 액틴 중합을 조절할 수 있는, 기타 물질 또는 단백질은, 적절한 격리, 결합, 동원 (mobilization) 또는 중합 분석에서 입증되거나 또는 예를 들어 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]와 같은 액틴 결합을 매개하는 아미노산 서열의 존재에 의해 식별되는 바와 같이, 본 발명의 내용에 마찬가지로 적용될 수 있다. 이러한 단백질로는 겔솔린 (gelsolin), 비타민 D 결합 단백질 (DBP), 프로필린 (profilin), 코필린 (cofilin), 데팍틴 (depactin), Dnase1, 빌린 (villin), 프라그민 (fragmin), 세베린 (severin), 캅핑 단백질, β -액티닌 (actinin) 및 아큐멘틴 (acumentin)을 포함할 수 있다.

[0077] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 T β 4 선폭사이드 등의 T β 4의 산화된 형태 또는 이의 보존적인 변이체를 포함할 수 있다. 산화된 T β 4는, N-말단 6번째 아미노산 메티오닌 잔기 (Met6)가 산화되어, 이 잔기가 메티오닌 선폭사이드로 변환된, T β 4 형태이다. 산화된 T β 4는 산화 환경, 예를 들어 과산화수소 처리에 의해 천연 (native) T β 4를 반응시켜 수득할 수 있다.

[0078] 이하 본 발명이 T β 4 및 T β 4 단편에 대해 주로 기술되지만, 하기 설명은 아미노산 서열 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2], LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]를 포함하거나 또는 LKKTET [서열번호 1] 또는 LKKTNT [서열번호 2]로 필수적으로 구성되는 펩타이드 및 단편, 이들의 보존적인 변이체 및/또는 T β 4 이소형, 유사체 또는 유도체, 예를 들어, 산화된 T β 4, T β 4의 N-말단 변이체 및 T β 4의 C-말단 변이체에도 동일하게 적용가능한 것으로 의도된다.

[0079] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 국소 (topical) 또는 유리체강내 (intravitreal) 투여에 적합할 수 있는 담체를 포함할 수 있다. 담체는, 예를 들어, 비-제한적으로, 물; 물과 물-혼화성 용매의 혼합물, 용매의 예로, C₁-C₇ 알카놀, 식물성 오일 또는 미네랄 오일, 예를 들어, 약 0.5 내지 약 5 wt.%의 하이드록시에틸 셀룰로스, 에틸 올리에이트, 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 및 그의 눈에 사용하기 위한 무독성 수용성 폴리머, 예를 들어, 셀룰로스 유도체, 예로, 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스의 알칼리-금속 염, 하이드록시메틸 셀룰로스의 알칼리-금속 염, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스의 알칼리-금속 염, 하이드록시프로필 셀룰로스의 알칼리-금속 염, 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트, 예를 들어, 폴리아크릴레이트 염 또는 에틸 아크릴레이트 염, 폴리아크릴아미드; 천연 산물, 예를 들어, 젤라틴, 알기네이트, 펙틴, 트라가칸트, 카라야검, 잔탄검, 카라기난, 아가, 아카시아, 전분 유도체, 예를 들어, 전분 아세테이트 및 하이드록실프로필 전분; 및 그의 합성 산물, 예를 들어, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 메틸에테르, 폴리에틸렌 옥사이드, 바람직하게는, 가교된 폴리아크릴산, 예를 들어, 중성 카르보폴 (neutral carbopol), 또는 전술한 폴리머의 혼합물 등을 포함할 수 있다. 바람직한 담체로 물, 셀룰로스 유도체, 예를 들어, 메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스의 알칼리-금속 염, 하이드록시메틸 셀룰로스의 알칼리-금속 염, 하이드록시프로필 셀룰로스의 알칼리-금속 염, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스의 알칼리-금속 염, 중성 카르보폴 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0080] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은, 비-제한적인 예로, 안정화제, 완충제, 보존제, 긴장성 물질 (tonicity agent) 및 점성 강화제 등의 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0081] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 안정화제를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 안정화제는, 예를 들어, 비-제한적으로, 티록사폴 (tyloxapol), 지방족 글리세롤 폴리-저급 알킬렌 글리콜 에스테르, 지방족 폴리-저급 알킬렌 글리콜 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 에테르, 아세트산, 시트르산, 아스코르브산, EDTA/다이소듐 에데테이트, 글루타티온, 아세틸시스테인 또는 이들 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명에 사용되는 아세트산은 식 CH₃COOH로 표시되는 약산이다. 본 발명에서, 아세트산은 아세테이트 형태로 사용될 수 있다. 아세테이트는 물 분자 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 아세테이트의 모노-, 세스퀴-, 다이-, 트리-, 테트라-, 펜타-, 헥사-, 헵타-, 옥타-, 노나-, 데카-, 운데카- 또는 도데카-수화물 형태들을 조성물에 첨가할 수 있다. 특히, 소듐 아세테이트 삼수화물은 조성물 전체 부피에 대해 약 0.01% (w/v) 내지 약 1.5% (w/v)의 함량으로 포함될 수 있다. 또한, 아세트산 또는 이의 염은 약 0.1% (w/v) 내지 약 0.8% (w/v), 바람직하게는, 약 0.2% (w/v) 내지 약 0.5% (w/v)의 함량으로 포함될 수 있다. 본원에 사용되는 시트르산은 식 C₆H₈O₇

로 표시되는 화합물이다. 본 발명에서, 시트르산은 한가지 이상의 사이트레이트 형태로 사용될 수 있다. 사이트레이트는 시트르산의 유도체일 수 있다. 또한, 사이트레이트는 하나 이상의 물 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 사이트레이트의 모노-, 세스퀴-, 다이-, 트리-, 테트라-, 펜타-, 헥사-, 헵타-, 옥타-, 노나-, 데카-, 운데카- 또는 도데카-수화물 형태를 조성물에 첨가할 수 있다. 특히, 사이트레이트는 소듐 사이트레이트 및 소듐 사이트레이트 삼수화물일 수 있다. 이 경우, 시트르산 또는 이의 염은 약 0.01% (w/v) 내지 약 0.5% (w/v)의 함량으로 포함될 수 있다. 또한, 시트르산 또는 이의 염은 약 0.05% (w/v) 내지 약 0.25% (w/v), 바람직하게는, 약 0.1% (w/v) 내지 약 0.3% (w/v)의 함량으로 포함될 수 있다. 이들 성분은 전형적으로 활성 성분을 용해시키기에 충분한 양으로 첨가된다.

[0082] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 완충제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 완충제는 임의 형태의 아세테이트, 아스코르베이트, 보레이트, 하이드로카보네이트/카보네이트, 글루코네이트, 포스페이트, 프로피오네이트, 아세트산, 시트르산 및/또는 트로메타민 (TRIS) 완충제를 포함할 수 있다. 완충제는, 예를 들어, 생리학적으로 허용가능한 pH 범위를 보장 및 유지하기 위한 함량으로, 첨가될 수 있다. 이러한 pH는 전형적으로 약 5 내지 약 9, 바람직하게는 약 6 내지 약 8.2, 더 바람직하게는 약 6.8 내지 약 8.1의 범위일 수 있다.

[0083] 다른 구현예들에서, 안과용 제형의 pH 값은 약 3.5 내지 약 9, 바람직하게는 약 4.5 내지 약 8, 가장 바람직하게는 약 5.5 내지 약 7.8의 범위일 수 있으며, 약 pH 7.0일 수 있다.

[0084] 본 발명에 따른 조성물은 염산, 아세트산, 인산 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산을 더 포함할 수 있다. 조성물은 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 하이드로젠 카보네이트 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 염기, 특히 소듐 하이드록사이드를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 조성물의 pH를 적정하기 위해 염산 또는 소듐 하이드록사이드를 적절하게 첨가할 수 있다. 이와 같이, 조성물의 pH는 약 6.5 내지 약 7.5, 또는 약 6.8 내지 약 7.2 범위일 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 pH 약 7.0일 수 있다.

[0085] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 보존제를 포함할 수 있다. 보존제는, 예를 들어, 4급 암모늄 염, 예로 세트리미드 (Cetrimide), 벤즈알코늄 클로라이드 또는 벤조옥소늄 클로라이드; 티오살리실산의 알킬-수은 염, 예로, 티메로살, 페닐머큐릭 나이트레이트, 페닐머큐릭 아세테이트 또는 페닐머큐릭 보레이트, 파라벤, 예로 페닐파라벤 또는 프로필파라벤, 알코올, 예로 클로로부탄올, 벤질 알코올 또는 페닐 에탄올, 구아니딘 유도체, 예로, 클로로헥시딘 또는 폴리헥사메틸렌 비구아니드 또는 소르브산을 포함할 수 있다. 바람직한 보존제는 세트리미드, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조옥소늄 클로라이드 및 파라벤을 포함할 수 있다. 보존제는 사용시 세균 및 진균에 의해 유발되는 이차적인 오염을 방지하기 위해 충분한 양으로 첨가될 수 있다.

[0086] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 조성물을 등장성 (예, 0.9% 식염수)에 가깝게 조절하기 위한 긴장성 물질 (tonicity agent)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 임의 형태의 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 마그네슘 클로라이드, 텍스트로스 및/또는 만니톨을, 본 발명에 따라 티모신 β4를 포함하는 조성물에 첨가할 수 있다. 긴장성 물질은 물 분자를 하나 이상 포함할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드 및/또는 마그네슘 클로라이드의 모노-, 세스퀴-, 다이-, 트리-, 테트라-, 펜타-, 헥사-, 헵타-, 옥타-, 노나-, 데카-, 운데카- 또는 도데카-수화물 형태들을 조성물에 첨가할 수 있다. 긴장성 물질의 함량은 첨가할 활성 물질의 종류에 따라 결정된다. 일반적으로, 본 발명의 특정 조성물은 최종 조성물이 눈 사용에 허용가능한 삼투압, 즉 바람직하게는 약 150 내지 약 450 mOsm, 더 바람직하게는 약 250 내지 약 350 mOsm 범위의 삼투압을 가질 수 있도록, 긴장성 물질을 포함할 수 있다. 바람직한 긴장성 물질은, 예를 들어, 소듐염 및 포타슘염을 포함할 수 있으며, 특히 소듐 클로라이드 및 포타슘 클로라이드를 포함할 수 있다. 가장 바람직하게는, 긴장성 물질은 소듐 클로라이드일 수 있다. 또한, 소듐 클로라이드의 농도는 약 0.1 내지 약 1.2% (w/v) 또는 약 0.3 내지 약 1.0% (w/v) 범위일 수 있다. 바람직하게는, 약 0.5 내지 약 0.7% (w/v) 범위이다. 또한, 포타슘 클로라이드의 농도는 약 0.01 내지 약 0.15% (w/v) 또는 약 0.03 내지 약 0.12% (w/v) 범위일 수 있다. 바람직하게는, 약 0.05 내지 약 0.09% (w/v) 범위이다. 또한, 칼슘 클로라이드 이수화물의 농도는 약 0.01 내지 약 0.12% (w/v) 또는 약 0.03 내지 약 0.09% (w/v) 범위일 수 있다. 바람직하게는, 약 0.03 내지 약 0.06% (w/v) 범위이다. 또한, 마그네슘 클로라이드 6수화물의 농도는 약 0.01 내지 약 0.12% (w/v), 바람직하게는, 약 0.01 내지 약 0.05% (w/v) 범위일 수 있다. 긴장성 물질은 주로 안과용 조성물의 긴장성을 조절하는 측면에서 본원에 기술되지만, 본 발명의 긴장성 물질은 전해질로서 사용될 수도 있다.

[0087] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 점성 강화제를 포함할 수 있다. 안과용 제형에 적합한 점성 강화제와 본 발명의 임의의 조성물에 사용되는 이의 농도 범위는, 비-제한적으로: (a) 모노모성 폴리올 (Monomeric polyol), 예

를 들어, 티록사폴 (tyloxapol) (약 0.1 내지 약 1%), 글리세롤 (약 0.2 내지 약 1%), 프로필렌 글리콜 (약 0.2 내지 약 1%), 에틸렌 글리콜 (약 0.2 내지 약 1%); (b) 폴리머성 폴리올, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 (예, PEG 300, PEG 400) (약 0.2 내지 약 1%); (c) 셀룰로스 유도체 (셀룰로스 계열의 폴리머), 예를 들어, 하이드록시에틸셀룰로스 (약 0.2 내지 약 2.5%), 하이프로멜로스 (약 0.2 내지 약 2.5%), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 (약 0.2 내지 약 2.5%), 메틸셀룰로스 (약 0.2 내지 약 2.5%), 카르복시메틸셀룰로스 소듐 (약 0.2 내지 약 2.5%), 하이드록실프로필셀룰로스 (약 0.2 내지 약 2.5%); (d) 덱스트란, 예를 들어, 덱스트란 70 (다른 폴리머성 완화제 (demulcent agent)와 함께 사용할 경우, 약 0.1%); (e) 수용성 단백질, 예를 들어, 젤라틴 (약 0.01%); (f) 비닐 폴리머, 예를 들어, 폴리비닐 알코올 (약 0.1 내지 약 4%), 폴리비닐 피롤리딘 (약 0.1 내지 약 4%); (g) 기타 폴리올, 예를 들어, 폴리소르베이트 80 (약 0.2 내지 약 1%), 포비돈 (약 0.1 내지 약 2%); (h) 카보머, 예를 들어, 카보머 934P, 카보머 941, 카보머 940 및 카보머 974P, 및 (i) 다당류/글리코스아미노글리칸, 예를 들어, 히알루로난 (히알루론산/히알루로네이트) (약 0.1 내지 약 3%), 콘드로이틴 설페이트 (약 0.1 내지 약 3%)을 포함할 수 있다.

[0088] 특정 구현예에서, 첨가되는 부형제(들)의 양과 타입은 구체적인 요건에 따라 달라질 수 있으며, 부형제(들)는 일반적으로 약 0.0001 내지 약 90 wt.% 범위로 사용되며, 안과 분야에서 통상적으로 사용되는 범위에 포함된다.

[0089] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 용액제, 현탁제, 반-액체, 반-고체 겔, 겔, 연고 또는 크림으로서 제형화된다. 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 단일 유닛 점적기 (single unit dropper) 내에 수용되는 보존제-프리 무균성 점안 용액으로서 제형화될 수 있다. 일 구현예에서, 활성 화합물을 포함하는 국소 제형은, 또한, 안과 분야의 당업자들이 통상적인 기준을 이용해 선택할 수 있는 바와 같이, 생리학적으로 적합한 비히클을 포함할 수 있다.

[0090] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 점안제의 형태로 투여된다. 안과용 조성물은, 적절한 경우, 원하는 pH로 적정 및/또는 완충화할 수 있으며, 적절한 경우 안정제 또는 긴장성 강화제를 첨가할 수 있다. 적절한 경우, 보존제 및/또는 기타 부형제를 안과용 조성물에 첨가할 수 있다.

[0091] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 1일 총 투여량 약 0.08 내지 약 2.0 ml을 제공하도록 단위 투약 형태로 제형화할 수 있으며, 조성물의 정량적인 투여를 실현할 수 있는 눈 사용을 위한 용기 내에 적절하게 충전할 수 있다. 이를 위해, 조성물은 한번에 또는 수회로 사용될 수 있는 약 0.01 내지 약 10 ml 용량을 가진 단위 투약 형태로 제형화될 수 있다. 또한, 약학적 조성물을 1일 총 투여량 약 0.08 내지 약 2.0 ml로 적절하게 제공하기 위해, 조성물은 점적 당 약 0.01 내지 약 2.0 ml을 점적하는 눈 점적 용기에 수용될 수 있다.

[0092] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 TB4 또는 이의 단편을 약 0.05 내지 약 0.1 중량%로 포함할 수 있다. 안과용 조성물은 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드 이수화물, 마그네슘 클로라이드 6수화물, 소듐 아세테이트 삼수화물 및 소듐 사이트레이트 삼수화물로 구성되는 용액 내에 존재할 수 있다. 조성물의 pH는 산 또는 염기를 사용해 약 6.5 내지 약 7.5로 적정할 수 있다. 산은 염산, 아세트산, 인산 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 염기는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 소듐 하이드로젠 카보네이트 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0093] 방법

[0094] 본 발명은, 특히, 치료가 필요한 개체에서 DES 또는 이의 징후 또는 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 본 방법은 DES 또는 이의 징후 또는 증상을 치료하기 위해 유효량으로 TB4 또는 이의 단편을 포함하는 안과용 조성물을 개체의 눈에 투여하는 것을 포함한다.

[0095] 본 발명은, DES의 적어도 2가지 측면을 효과적으로 해소시키는 방법을 제공하며, 비-제한적인 예로는 염증성 반응 및 각막 상피 치유 등이 있다. 특정 구현예에서, TB4 또는 이의 단편을 포함하는 안과용 조성물을 건조한 눈에 전달함으로써 염증을 감소 또는 예방하고, 각막 상피 치유를 개선 또는 가속화할 수 있다. DES는 다양한 징후 및 증상, 비-제한적인 예로, 눈물 생산 결함, 눈물막 안정성 감소, 안구 표면 손상 증가 및 눈의 불편감 증가를 포함할 수 있다. DES 개체는 하나 이상의 징후 또는 증상을 나타낼 수 있다. 본 발명은 TB4 또는 이의 단편을 포함하는 안과용 조성물을 유효량으로 투여함으로써 염증성 반응을 효과적으로 치료하고 각막 상피 치유를 강화한다. 이러한 방법은 눈물량을 증가시키고, 눈물막 안정성을 높이고, 안구 표면 손상을 낮추고, 눈의 불편감을 줄이는데 성공적이다.

[0096] 특정 구현예에서, DES 치료 방법은 눈, 눈물샘 또는 결막의 표면에서 염증과 관련있거나 또는 염증으로 유발되는 안구 건조; 눈물의 구성 성분을 변형시키는 임의 질환 프로세스와 관련된 안구 건조; 눈이 돌출된 경우 감상

선 질환에서와 같이 눈 표면 증가와 관련된 안구 건조; 및/또는 예를 들어, 수술 시 눈꺼풀이 매우 많이 개방되는 경우, 미용 수술과 관련된 안구 건조; LASIK (laser-assisted in situ keratomileusis) 또는 LASEK (laser-assisted sub epithelial keratectomy) 등의 시력 교정 수술과 관련된 안구 건조의 치료를 포함한다. 높은 삼투압 (hyperosmolarity)은, 염증성 이벤트의 케스케이드를 활성화하고 염증성 매개인자를 눈물로 방출시킴으로써, 표면 상피에 손상을 유발할 수 있다. 염증성 매개인자는 세포 사멸, 술잔 세포 (goblet cell)의 감소, 점액 분비 저하 및 눈물막 불안정성을 유발할 수 있다. 특정 구현예에서, 눈물이 부족한 건조한 눈의 Tβ4 또는 이의 단편을 포함하는 안과용 조성물의 전달은 눈물막 안정성을 개선시키고 및/또는 눈물량을 증가시킬 수 있다. 본 방법은 눈물막의 수성 층을 분비하는 눈물샘을 질적으로 개선할 수 있다.

[0097] 본 발명은, 건강한 눈 표면을 유지하기 위해 눈물샘이 눈물의 물 성분 (watery component)을 충분히 생산하지 못하는 장애인, 수성 눈물-결핍성 안구 건조 (aqueous tear-deficient dry eye)를 본 발명의 조성물에 의해 치료하는 방법을 제공한다. 수성 눈물-결핍성 안구 건조는, 비-제한적인 예로, 눈물량 검사 등의, 다양한 평가 방법에 의해 특정될 수 있다. 눈물량 검사를 이용해 눈이 촉촉하게 유지할 만큼 충분히 눈물을 생산하는 지를 확인할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 눈물량 검사는 다음과 같은 절차에 따라 수행될 수 있다: (a) 무균성 검사 스트립을 단단하게 고정되도록 하안 가쪽 눈꺼풀 가장자리에 장착할 수 있다. 개체에게 눈을 감도록 지시할 수 있으며, (b) 적절한 시간 (예, 5분)이 경과한 후, 스트립을 제거할 수 있다. 수분이 흡수된 영역의 길이 (mm)를 각 눈에서 기록할 수 있다. 이 검사는 극심한 안구 건조 또는 눈에 과도한 수분감을 사람이 경험하는 경우에 사용할 수 있으며, 개체에 위험하진 않다. 예를 들어, 필터 페이퍼에 수분이 흡수된 부분의 길이가 > 약 10 mm로 기록되는, 음성 검사 결과는 정상이다.

[0098] 다른 예로, 수성 눈물-결핍성 안구 건조는 페놀 레드 실 검사 (thread test)로 특정할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 페놀 레드 염료가 함침된 면사의 말린 끝부분을 하안 결막낭 외측에 넣을 수 있다. 페놀 레드 pH 지시제로서, 이것은 눈물을 흡수하면 눈물의 알칼리 특성 (pH 7.4)으로 인해 노란색에서 적색으로 점차적인 변색된다. 개체에게 눈을 감도록 지시할 수 있으며, 15초 후 실을 제거할 수 있다. 실에서, 눈물로 젖은 실 길이를 의미하는, 변색된 길이를 mm로 측정할 수 있다. 젖은 길이는 정상적으로는 약 9 mm 내지 약 20 mm이어야 한다. 약 9 mm 미만은 주관적인 건조 증상과 관련있는 것으로 확정된다.

[0099] 본 발명은 또한 눈물막 안정성을 개선하는 방법을 제공한다. 눈물막 안정성은, 비-제한적인 예로, TFBUT 분석 등의, 당해 기술 분야에서의 다양한 평가 방법으로 평가할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 2% 보존제-프리 소듐 플루오레세인 용액을 발병한 각 눈의 하안 결막낭에 투여할 수 있다. 최대 형광을 달성하기 위해, 주입 후 TFBUT를 평가하기 전까지 적절한 대기 시간을 가진다. 슬릿-램프를 사용해, 눈을 뜬 시점부터 마이셀을 형성하는데 걸린 시간을 참조하여, 눈물막의 온전성을 모니터링할 수 있다. TFBUT는 한쪽 눈씩 스톱워치와 디지털 이미지 기록 시스템을 사용해 초 단위로 측정할 수 있다. TFBUT > 약 10초로 기록되는, 음성 검사 결과는 정상이다.

[0100] 다른 예로, 눈물막 안정성은 비-침습적인 파괴 시간 (NIBUT) 분석으로 평가할 수 있다. NIBUT 분석시, 전방 눈 표면에 투사된 밝은 격자 패턴을 플루오레세인 용액을 투여하지 않고 관찰할 수 있다. NIBUT 분석에서, 개체에게 재개를 지시할 때까지 눈 깜박거림을 중단할 것을 요청할 수 있다. 눈 깜박거림을 중단한 후 패턴이 깨지는 첫번째 시점까지의 시간을 스톱워치로 기록할 수 있다.

[0101] 또한, 본 발명은 손상된 안구 표면 면적을 개선하는 방법을 제공한다. 건조한 눈의 손상된 안구 표면 면적은, 비-제한적인 예로, 플루오레세인 염색 분석 등의, 당해 기술 분야의 다양한 평가 방법으로 특정할 수 있다. 플루오레세인 염색 분석시, 손상된 안구 표면을 플루오레세인 화합물로 염색할 수 있으며, 예를 들어, 비-제한적으로, 2% 보존제-프리 소듐 플루오레세인 용액은 각 눈의 하안 결막낭에 주입할 수 있다. 최대 형광을 달성하기 위해, 주입 후 플루오레세인 염색을 평가하기 전까지 대기 시간을 가진다. 등급 평가는 다양한 각막 부위에서 점상 도트에 대한 정성 평가를 수반한다. 각막 및 결막은 전형적으로 몇가지 영역들 (예, 하측, 상측, 중앙, 내측, 비측)로 나뉘며, 각 영역에서 각각의 등급을 평가한다. 척도는 0에서 4 범위이며 (0.5 등급 증분 (half grade increment)이 사용될 수 있음), 등급 0 = 없음이고, 4 = 심각이다. 특정 구현예에서, 플루오레세인 화합물은 플루오레세인 염색 분석을 위해 로즈 벤갈 (rose bengal)을 포함할 수 있다.

[0102] 다른 예로, 건조한 안구의 손상된 안구 표면 면적은 리사민 그린 염색 분석으로 파악할 수 있다. 리사민 그린은 뮤신 또는 글리코칼릭스 (glycocalyx)에 의해 보호되지 않은 안구 표면 상피 세포를 염색할 수 있다. 리사민 그린 염색 분석에서, 리사민 그린 용액을 각 눈의 하안 결막낭에 주입할 수 있다. 개체에게 리사민 그린에 분산되도록 몇번 눈을 깜박이게 지시할 수 있다. 염색은 플루오레세인 염색 분석과 동일한 염색 척도로 등급을 분류할

것이다. 당해 기술 분야에서 또 다른 염색 기법, 예를 들어, 로즈 벤갈 등을 사용할 수 있다.

[0103] 본 발명은 또한 Tβ4 또는 이의 단편을 포함하는 안과용 조성물을 투여하여 필요한 개체에서 눈의 불편감을 줄이는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 방법은, 비-제한적인 예로, 눈 쓰림 또는 화끈거림; 눈에 뭔가 있는 것 같은 모래 느낌 또는 거칠한 느낌; 눈이 매우 건조한 기간 다음에 후속되는 눈물이 과도한 에피소드; 눈에서 끈적한 분비물; 눈 통증 및 충혈; 시야가 흐린 에피소드; 무거운 눈꺼풀; 감정적으로 스트레스 받았을 때 울지 못함; 불편한 접촉 렌즈; 읽기, 컴퓨터 작업 또는 그외 지속적인 시각적 집중이 필요한 활동에 대한 참을성 저하 (decreased tolerance); 및/또는 눈 피로 등의, 증상 개선을 포함한다. 눈의 불편감 지표(indication)는 당해 기술 분야에 공지된 다양한 방법으로 특정 및 정량화할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 눈의 불편감 점수는 유해 환경에 노출 전, 노출 후 또는 노출 중에 개체별로 주관적으로 등급을 매길 수 있다. 유해 환경에 노출 중에, 안구 건조 징후 및 증상 (예, 각막 염색 및 눈의 불편감)을 습도, 온도, 기류, 조명 조건 및 시각적 과제를 제어함으로써 통제된 방식으로 악화시킨다. 불편감 척도는 0-4 범위의 5점 척도로 구성될 수 있으며, 등급 0 = 불편하지 않음이고, 등급 4 = 매우 불편한 상태이다. 상대적으로 증상이 심각한 개체는 눈의 불편감 점수가 2 또는 3인 개체를 포함할 수 있으며, 상대적으로 증상이 경미한 개체는 눈의 불편감 점수가 0 또는 1일 수 있다.

[0104] 전술한 바와 같이, 본 발명은, 비-제한적인 예로, 쉬르머 검사, TFBUT 검사, 플루오레세인 염색 검사, 눈물막 안정성 저하, 증가된 안구 표면 손상, 증가된 눈의 불편감, 눈의 불편감 분석 및 이들의 조합 등의, 다양한 평가 방법으로 특징되는 DES 및 관련 징후 및 증상에 대해, 효과적인 치료를 제공한다. 특정 구현예에서, 타겟 개체는 발병한 눈의 눈물량 검사 점수가 약 10 mm 미만인 것으로 특징되는 DES를 앓고 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 타겟 개체는 발병한 눈에서의 눈물막 파괴 시간이 약 10초 미만인 것으로 특징되는 DES를 앓고 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 타겟 개체는 발병한 눈에서의 전체 각막 플루오레세인 염색 점수가 약 4 이상인 것으로 특징되는 DES를 앓고 있을 수 있다. 특정 구현예에서, 타겟 개체는 발병한 눈에서의 불편감 점수가 약 2 이상인 것으로 특징되는 DES를 앓고 있을 수 있다.

[0105] 특정 구현예에서, 본 발명은 눈물량 및 눈물막 안정성을 높이는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 안구 표면의 손상을 줄이는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명은 눈의 불편감을 줄이는 방법을 제공한다. 본원에 제공된 모든 방법들은 필요한 개체의 한쪽 또는 양쪽 눈에 Tβ4 또는 이의 단편을 포함하는 안과용 조성물의 투여를 포함한다.

[0106] 공동-투여

[0107] 특정 구현예에서, DES 치료 방법은 진행 중인 병태로서 관리될 수 있다. 특정 구현예에서, 기저 질환이 있는 경우, 그 질환도 동시에 치료된다.

[0108] 특정 구현예에서, 조성물은 추가적인 테라피의 투여와 동시에, 투여 직전 또는 투여 직후에 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개체에게 단독으로 투여되거나, 또는 제2 조성물/치료학적 물질과 함께 공동-투여될 수 있다.

[0109] 공동-투여는 조성물을 각각 또는 제2 조성물/치료학적 물질과 조합하여 동시에 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함하는 것을 의미할 수 있다.

[0110] 특정 구현예에서, 본 방법은 본 발명의 조성물을 인공 눈물과 조합 사용하여 DES를 치료하는 것을 포함한다. 인공 눈물은 당해 기술 분야에 공지된 임의의 안 연고, 점안제 또는 스프레이제 등을 포함할 수 있다. 예시적인 인공 눈물로는, 예를 들어, Celluvisc, Clear Eyes CLR, GenTeal, Hypotears, Isopto Tears, Lacri-Lube S.O.P., Liquitears, Moisture Drops, Oasis Tears, Opti-Free Rewetting Drops, optive, Refresh, Soothe, Systane, TheraTears, Ultra Fresh, Visine Tears 등을 포함할 수 있다.

[0111] 투약 용법 (Dosage Regimen)

[0112] 예를 들어, 비-제한적으로, 본 방법은 활성 성분으로서 Tβ4 또는 이의 단편을 포함하는 조성물을 유효량으로 눈 또는 눈 조직과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 투여는 국소 또는 유리체강내 (intravitreal) 투여일 수 있다. 국소 투여의 예는, 조성물을 눈 조직과 접촉시키기 위해, 예를 들어, 용액제, 로션, 플라스타 (plaster), 겔, 크림, 페이스트 (paste), 스프레이, 현탁제, 분산제, 하이드로겔, 연고, 오일 또는 발포제 (foaming agent)의 형태로, 조성물을 개체에게 직접 적용하는 것을 포함할 수 있다.

[0113] 특정 구현예에서, 필요한 개체에서 DES를 치료하는 방법은, 용액제, 현탁제, 반-고체 겔, 겔, 에멀전, 반-액체, 연고, 크림, 폼 겔 또는 조절-방출형/지속-방출형 비히클의 형태로 제형화되는, 인간 Tβ4 또는 이의 단편을 포

합하는 안과용 조성물을 개체의 눈에 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 조성물은 접촉 렌즈 용액, 눈 세정제, 점안제, 안구용 겔, 안구용 연고 등의 형태일 수 있다.

[0114] 다음과 같은 투약 용법을 사용해 일반적으로 DES를 치료할 수 있으며, Tβ4 또는 이의 단편을 포함하는 안과용 조성물을 유효량으로 투여함으로써 염증 반응을 치료하고 각막 상피의 치유를 증가시킬 수 있다. 투약 용법은 눈물양 증가, 눈물막 안정성 증가, 안구 표면 손상 감소 및/또는 눈의 불편감 감소를 위해 사용할 수 있다.

[0115] 특정 구현예에서, 조성물은 점안제로서 투여될 수 있는 용액 형태일 수 있다. 조성물은, DES를 치료하기 위해, 안구 당 약 5 μg 내지 약 150 μg, 또는 안구 당 약 5 μg 내지 약 100 μg, 또는 안구 당 약 5 μg 내지 약 50 μg, 또는 안구 당 약 5 μg 내지 약 25 μg의 투여량 범위로, 눈에 국소적으로 투여될 수 있다. 다른 구현예에서, 조성물은, DES를 치료하기 위해, 안구 당 약 5 μg 내지 약 150 μg, 또는 안구 당 약 25 μg 내지 약 150 μg, 또는 안구 당 약 50 μg 내지 약 150 μg, 또는 안구 당 약 100 μg 내지 약 150 μg의 용량 범위로, 눈에 국소적으로 투여될 수 있다.

[0116] 특정 구현예에서, 하나의 안구에 대한 투여량은 용액 약 1-5 방울일 수 있다. 특정 구현예에서, 하나의 안구에 대한 투여량은 용액 1, 2 또는 3 방울일 수 있다. 용액 형태의 안과용 조성물 1 방울은 안과용 조성물 약 10 μl 내지 약 150 μl에 해당할 수 있다. 바람직하게는, 용액 형태의 안과용 조성물의 각 방울은 안과용 조성물 약 20 μl 내지 약 70 μl에 해당할 수 있다.

[0117] 특정 구현예에서, 안과용 조성물은 각각의 눈에 1-2 방울 또는 그 이상, 매일 1-24회 점적함으로써 DES를 치료하기 위해 눈에 투여할 수 있다. 예를 들어, 안과용 조성물은 1일 1, 2, 3, 4, 8, 12, 18 또는 24회 또는 그 이상의 횟수로 적용할 수 있다. 특정 구현예에서, 안과용 조성물은, 각 눈에 1 또는 2 방울을 매일 1회 또는 매일 2회 또는 매일 3회 또는 매일 4회로 점적함으로써 적용할 수 있다. 예를 들어, 비-제한적으로, 조성물은, 예를 들어, 오전, 정오, 오후 및 저녁 등의 매일 4번 각각의 눈에 1 방울씩 점적함으로써 적용할 수 있다.

[0118] 특정 구현예에서, DES 치료 방법은 조성물 인간 Tβ4 또는 이의 단편을 개체에게 임의의 적합하거나 치료학적으로 유효한 양으로, 예를 들어 조성물의 약 0.001 중량% 내지 약 90 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 30 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 40 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 50 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 60 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 70 중량%, 약 0.001 중량% 내지 약 80 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 90 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 30 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 40 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 50 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 60 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 70 중량%, 약 0.01 중량% 내지 약 80 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 90 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 20 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 30 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 40 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 60 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 70 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 80 중량%로 또는 조성물의 상기 범위내 임의 범위로, 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, DES 치료 방법은 개체에게 조성물 인간 Tβ4 또는 이의 단편을 약 0.05 중량%로 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, DES 치료 방법은 조성물 인간 Tβ4 또는 이의 단편을 약 0.1 중량%로 투여하는 것을 포함한다.

[0119] **실시예**

[0120] 아래 실시예들은 본 발명을 주로 예시하기 위한 것이며, 본원의 범위를 어떠한 방식으로도 한정하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0121] **실시예 1: 0.05% 및 0.1% Tβ4 안과용 조성물의 안전성 및 효능**

[0122] **실험 목적**

[0123] 본 실험의 목적은 안구 건조의 징후 및 증상의 치료에 있어 0.05% Tβ4 안과용 조성물 및 0.1% Tβ4 안과용 조성물의 안전성 및 효능을 위약과 비교하고자 하였다.

[0124] **재료 및 방법**

[0125] 본 실험은 안구 건조 개체에서 위약과 비교해 0.05% 및 0.1% Tβ4 안과용 용액의 효능 및 안전성을 조사하기 위해 설계된 다기관, 무작위, 이중-맹검 연구이다. 양쪽 눈에 개체가 기록한 안구 건조 병력을 가지고 있고 다른 모든 실험 적격성 기준을 충족시키는, 18세 이상의 여성 및 남성 개체 317명을, 0.05% Tβ4, 0.1% Tβ4 또는 위

약을 투여하도록 1:1:1 비율로 랜덤 분할하였다 (각 처리군에서 개체수 105:107:105).

[0126] 본 실험은 2개의 기간으로 구성되었다: 7일간의 도입 기간 및 28일간의 처치 기간. 본 실험의 흐름도를 도 1에 나타낸다.

[0127] CAE는 안구 건조에 대한 실험 약물을 연구하기 위한 표준화된 방식을 제공하는 임상 모델이다. 이 모델은 습도, 온도, 기류, 조명 조건 및 시각적 과제를 CAE 챔버 안에서 조절하여 통제된 방식으로 안구 건조의 징후 및 증상 (예, 각막 염색 및 눈의 불편감)을 악화시킨다.

[0128] 환자 및 선별 기준

[0129] 적격한 환자는 18세 이상이며, 참여하기 전 적어도 6개월 간 안구 건조 병력이 있으며, 과거 6개월내에 안구 건조 증상으로 인해 점안제 사용 병력이 있다. 환자들은, 눈물막 파괴 시간 (TFBUT) ≤ 10 초; 마취하지 않은 쉬르머 눈물 검사 (mm/5분) ≥ 1 및 ≤ 10 ; 각막의 중앙, 상부 및 하부 영역에서의 결과를 모두 합한 결과를 기초로, 플루오레세인 염색 척도에서, 전체 각막 플루오레세인 염색 점수 ≥ 4 점 (각 영역에서 0-4 척도로 기록)이어야 한다.

[0130] 1차 스크리닝 요건에 해당되면, 환자에게 CAE에 노출하여 플루오레세인 염색 증가를 확인하도록 요청하였다. 또한, 환자들에게 CAE에 노출시 눈의 불편감 점수 (5점 [0-4] 척도, 0 = 불편감 없음, 4 = 중증) 악화를 기록하도록 하였다. 환자들 모두 양쪽 눈이 교정 시력 (corrected visual acuity) \geq 최소 분리 시각 (minimum angle of resolution, logMAR) +0.7이어야 한다. 1차 방문시 선별 기준에 맞는 환자는 2차 방문 (1일)시까지 7일간 위약 용액의 자가-투여를 시작하도록 하였다. 이 도입 기간이 끝나고 2차 방문시, 적격한 환자들은 상기 1차 방문에서 언급한 평가 항목들에 모두 부합하여야 한다.

[0131] 개입

[0132] T β 4 안과용 용액과 위약 안과용 용액의 임상 투약 형태 및 패키징은 동일한 무균성의 저-밀도 폴리에틸렌 단위 용량의 비-보존처리된 용기이다. 이것은 빛 노출을 방지하기 위해 호일-랩 파우치 안에 포장하였으며, 각각에 1 회용 용기를 넣었다. 실험 내내, 즉 1일 부터 29일까지, 환자들에게, 오전, 정오, 오후 및 취침 전 저녁에 한번 씩 매일 4번, 각각의 눈에, 실험 약물 1방울을 주입할 것을 지시하였다. 독립적인 생물통계학자에 의해 생성된 코드를 사용해 엄격한 숫자 배열로 무작위 키트 번호를 환자에게 할당하였다. 모든 평가자, 실험 및 현장 요원 및 환자는 처치제 할당 정보를 모르도록 맹검 처리하였다.

[0133] 성과 측정

[0134] 환자는 투약 기간 중 8일 (3차 방문), 15일 (4차 방문) 및 28일 (5차 방문)에 조사하였다. CAE 노출은 14일 및 28일에 수행하였다. 각 실험 방문시, 안구 건조 징후 및 증상 패널과 안전성 측정을 평가하였다 ([CAE 노출 전] 및 [CAE 노출 후] 둘다 포함).

[0135] 각 방문시, CAE 노출 전 및 CAE 노출 후에 평가한 징후 엔드포인트는 플루오레세인 염색 (3부위: 각막의 상, 하 및 중앙, 각 부위에 대해 점수를 평가하고, 3곳의 점수를 합함), TFBUT 및 비-마취 쉬르머 검사 (CAE 노출 전 및/또는 CAE 노출 후 측정)를 포함하였다.

[0136] 각 방문시 평가한 증상 엔드포인트 (CAE 노출 전 및 CAE 노출 후)는 눈의 불편감 (눈의 불편감 척도, 5점 [0-4] 척도 사용, 0 = 불편감 없음 및 4 = 불편감 심함)을 포함하였다. 또한, 눈의 불편감은 CAE 노출 중에 등급으로 평가하였다.

[0137] 실험 결과

[0138] 전체 각막 부위에 대한 플루오레세인 염색 점수

[0139] 0.05% 및 0.1% T β 4를 28일간 처리 (5차 방문)하였을 때, 개체의 전체 각막 염색에서 개선이 관찰되었다. 개체는 베이스라인 (CAE 전)에서 TFBUT에 따른 심각도에 따라 그룹으로 나누었으며, 각 서브-그룹에서 베이스라인 대비 전체 각막의 플루오레세인 염색 점수 변화를 분석하였다. 예를 들어, 도 2A에 나타난 바와 같이, 개체를 100%, 75%, 50% 및 25% 사분위수 그룹들로 나누었다. 도 2A에 나타난 바와 같이, 4분위수 그룹들 전체에서, 0.05% 및 0.1% T β 4 28일간 처리 후 (5차 방문), T β 4-처리군과 위약-처리군 간에는 플루오레세인 염색 점수 차이가 존재하였다. 예를 들어, 베이스라인 (2차 방문)을 5차 방문시와 비교하였을 때, 전체 각막에서의 플루오레세인 염색 점수 변화는, 25% 사분위수에서, 위약군이 0.83, 0.05% T β 4 처리군이 0.075, 0.1% T β 4 처리군이 0.10이었다. 플루오레세인 염색 점수 변화가 낮을수록 각막 결함이 적다는 것을 의미하고, 플루오레세인 염색

점수 변화가 높은 것은 결함이 심각하다는 것을 의미한다.

[0140] 도 2B는 다양한 시점에 전체 각막 부위에서의 플루오레세인 염색 점수 변화를 그래프로 도시한 것이다. 약 25% 하위집단 그룹의 경우, 전체 각막 부위에서 플루오레세인 염색 점수 변화를 8일 (3차 방문), 15일 (4차 방문) 및 29일 (5차 방문)에 측정하였다. 도 2B에 나타난 바와 같이, 0.05% Tβ4를 7일간, 14일간 및 28일간 처치한 경우, 개체에서 전체 각막 염색에 유의한 개선이 관찰되었다. 또한, 0.1% Tβ4를 14일간 및 28일간 처치한 경우, 개체에서 전체 각막 염색에 유의한 개선이 관찰되었다.

[0141] 이러한 결과는, DES 환자의 안구 표면 손상을 감소시키는 Tβ4 처치제의 치료학적 효과를, 입증해준다. 특히, 이들 결과에 따르면, Tβ4 처치는 눈물막 안정성이 감소된 환자 그룹에서 보다 효과적일 수 있다.

[0142] 하측 영역에 대한 플루오레세인 염색 점수

[0143] 0.05% 및 0.1% Tβ4를 28일간 처치한 경우 (5차 방문), 하측 영역에서 각막 염색이 현저하게 개선되었다. 개체는 전술한 바와 같이 베이스라인 (pre-CAE)에서 TFBut에 따른 심각도에 따라 그룹으로 나누고, 각 서브-그룹에서 베이스라인 대비 각막의 하부 영역에 대한 플루오레세인 염색 점수 변화를 분석하였다. 도 3A에 나타난 바와 같이, 75%, 50% 및 25% 4분위수 그룹들의 경우, 0.05% 및 0.1% Tβ4 28 처리 후 (5차 방문), Tβ4-처리군과 위약-처리군 간에 하측 영역에 대한 플루오레세인 염색 점수에 차이가 존재하였다. 예를 들어, 베이스라인 (2차 방문)을 5차 방문시와 비교하였을 때, 각막 하측 영역에서의 플루오레세인 염색 점수 변화는, 25% 하위집단 그룹에서, 위약군이 0.39, 0.05% Tβ4 처리군이 0.20, 0.1% Tβ4 처리군이 -0.04이었다.

[0144] 도 3B는 다양한 시점에 각막 하측 영역에서의 플루오레세인 염색 점수 변화를 그래프로 도시한 것이다. 약 50% 하위집단 그룹에서, 각막 하측 부위에 대한 플루오레세인 염색 점수 변화를 8일 (3차 방문), 15일 (4차 방문) 및 29일 (5차 방문)에 측정하였다. 도 3B에 나타난 바와 같이, 0.05% 및 0.1% Tβ4를 7일간, 14일간 및 28일간 처치한 경우, 개체에서 각막 염색에 대한 유의한 개선이 관찰되었다.

[0145] 개체를 눈물막 안정성이 높은 그룹과 낮은 그룹으로 나누었다. 베이스라인에서 눈물막 안정성이 낮은 개체 그룹 (눈물막 파괴 시간이 전체 집단의 중간값 보다 짧은 환자)의 경우, 28일간 0.05% 및 0.1% Tβ4 처리 후 (5차 방문), Tβ4-처리군과 위약군 간에 차이가 존재하였다. 베이스라인 (2차 방문)을 5차 방문과 비교하였을 경우, 하측 영역에서의 플루오레세인 염색 점수 변화는, 위약군이 0.400, 0.05% Tβ4-처리군이 0.120, 0.1% Tβ4-처리군이 0.009이었다. 플루오레세인 염색 점수가 낮은 것은 환자의 각막내 결함이 적다는 것을 의미하고, 높은 플루오레세인 염색 변화는 결함이 심각하다는 것을 의미한다.

[0146] 베이스라인에서 눈물막 안정성이 높은 그룹 (눈물막 파괴 시간이 전체 집단의 중간값 보다 긴 환자)의 경우, 베이스라인 대비 각막 하측 영역에 대한 플루오레세인 염색 점수 변화는 위약군이 0.094, 0.05% Tβ4-처리군이 0.444, 0.1% Tβ4-처리군이 0.245이었다.

[0147] Tβ4-처리군과 위약군 간의 평균 차이를 비교한 결과, Tβ4-처리군이 위약군에 비해 눈물막 안정성이 낮은 그룹에서 결함의 악화가 적은 것으로 나타났다 (네거티브 점수는 위약군 보다 악화 정도가 낮다는 것을 의미함). 눈물막 안정성이 높은 그룹에서는, Tβ4-처리군과 위약군 간의 평균 차이는 양의 값이었으며, 즉 안구 손상이 더욱 악화된 것으로 나타났다.

[0148] 이러한 결과는, 눈물막 안정성이 낮은 Tβ4-처리 환자들에서 안구 표면 손상을 감소시키는 유의한 효과가 있음을, 보여준다.

[0149] 표 1. 각막 하측 영역에서의 플루오레세인 염색 점수 - 2차 방문 (베이스라인)에서 5차 방문까지의 변화

표 1

| 하위집단 | 눈물막 안정성이 낮은 그룹 | | 눈물막 안정성이 높은 그룹 | |
|------------------------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| | 개체 수 | 베이스라인으로부터의 변화 | 개체 수 | 베이스라인으로부터의 변화 |
| 평균 | | | | |
| 위약 | 55 | 0.400 | 48 | 0.094 |
| 0.05% | 50 | 0.120 | 54 | 0.444 |
| 0.1% | 48 | 0.009 | 53 | 0.245 |
| Tβ4와 위약군 간의 평균 차이 (Tβ4 - 위약) | | | | |
| 0.05% | - | -0.280 | - | 0.350 |
| 0.1% | - | -0.304 | - | 0.141 |

[0151] 눈물막 파괴 시간

[0152] 베이스라인에서 눈물막 안정성이 낮은 개체 그룹 (눈물막 파괴 시간이 전체 집단의 중간값 보다 짧은 환자, 예, 중간값 1-9초)의 경우, 0.05% 및 0.1% Tβ4를 28일간 처리한 후 (5차 방문), Tβ4-처리군과 위약군 간에 차이가 발생하였다. 베이스라인 (2차 방문)을 5차 방문과 비교하였을 때, 눈물막 파괴 시간의 변화는 위약군이 0.54초, Tβ4-처리군은 0.74초였다. 눈물막 파괴 시간이 길다는 것은 환자의 눈물막 안정성이 우수하다는 것을 의미한다.

[0153] 그러나, 베이스라인에서 눈물막 안정성이 높은 그룹 (눈물막 파괴 시간이 전체 집단의 중간값 보다 긴 환자)의 경우, 베이스라인 대비 눈물막 파괴 시간의 변화는 위약군이 0.05초, Tβ4-처리군이 0.14초였다.

[0154] 전체 Tβ4-처리군과 위약군의 평균 차이를 비교할 경우, Tβ4-처리군과 위약군의 평균 차이는, Tβ4-처리군이 눈물막 안정성이 더 높다는 것을, 나타낸다 (Tβ4-처리군 vs. 위약군 = 0.20 vs. 0.09).

[0155] 이들 결과는, 눈물막 안정성이 낮은 Tβ4-처리 환자에서 눈물막 안정성이 유의하게 증가함을, 보여준다.

[0156] 표 2. 눈물막 파괴 시간 - 2차 방문 (베이스라인)에서 5차 방문까지의 변화

표 2

| 하위집단 | 눈물막 안정성이 낮은 그룹 | | 눈물막 안정성이 높은 그룹 | |
|------------------------------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
| | 개체 수 | 베이스라인으로부터의 변화 (초) | 개체 수 | 베이스라인으로부터의 변화 (초) |
| 평균 | | | | |
| 위약 | 55 | 0.54 | 48 | 0.05 |
| Tβ4 | 98 | 0.74 | 106 | 0.14 |
| Tβ4와 위약군 간의 평균 차이 (Tβ4 - 위약) | | | | |
| Tβ4 | - | 0.20 | | 0.09 |

[0158] CAE 노출시 눈 불편감 점수 변화

[0159] 28일간 0.05% 및 0.1% Tβ4 처리시 (5차 방문), 안구 건조한 개체에서 눈의 불편감이 개선되었다. 개체를 베이스라인 (CAE 시작 시점)에서 눈의 불편감 심각성에 따라 분류하였으며, 각각의 하위그룹을 CAE 챔버에 노출시켜 눈의 불편감 변화를 분석하였다. 예를 들어, 도 4에 나타난 바와 같이, 개체를 ITT, >0, >1 및 >2 하위집단 그룹들로 나누었다. ITT 하위집단 그룹은 무작위 할당된 모든 개체들을 포함하였다. >0인 서브집단 그룹의 경우 개체는 2차 방문시 눈의 불편감 점수가 약 0보다 높았다. >1 하위집단 그룹의 경우 개체는 2차 방문시 눈의 불편감 점수가 약 1 보다 높았다. >2 하위집단 그룹의 경우 개체는 2차 방문시 눈의 불편감 점수가 약 2 보다 높았다. 도 4에 나타난 바와 같이, 28일간 0.05% 및 0.1% Tβ4 처리한 이후에, 모든 하위집단 그룹들에서 활성 처리군과 위약군 간에 차이가 발생하였다. 특히, CAE 시작부터 종료시까지 눈의 불편감 점수 변화는, >2 하위집단의 경우 위약군이 1.7이었다. 그러나, 눈의 불편감 점수 변화는 불과 0.05% Tβ4-처리군이 1.34, 0.1% Tβ4-처리군이 1.39이었다. 변화를 비교한 바에 따르면, 0.1% 및 0.05% Tβ4-처리 개체는 위약 처리 개체 보다 증가 폭이 더 작다.

[0160] 개체들을 기결정된 눈의 불편감 점수를 토대로 증상이 심각한 개체군과 증상이 경미한 개체군으로 나누었다. 베이스라인에서 증상이 심각한 개체군 (눈의 불편감 점수가 2 또는 3인 개체)의 경우, 28일간 Tβ4 처리 후 (5차 방문), Tβ4-처리군과 위약군 간에 차이가 발생하였다. 베이스라인 (2차 방문)을 5차 방문과 비교하였을 때, CAE 개시 시점에서 종료시까지의 눈의 불편감 점수 변화는 위약군이 0.50, 0.05% Tβ4-처리군이 0.23, 0.1% Tβ4-처리군이 0.06이었다. 눈의 불편감 점수가 낮을수록 불편하지 않음을 의미하며, 눈의 불편감 변화가 적은 것은 악화 환경에 대한 높은 완화 효과 (보호 효과)를 의미한다.

[0161] 베이스라인에서 증상이 경미한 개체군 (눈의 불편감 점수가 0 및 1인 개체)은, 베이스라인 (2차 방문)을 5차 방문과 비교하였을 때, CAE 개시 시점에서 종료시까지의 눈의 불편감 점수 변화가 위약군이 -0.86, 0.05% Tβ4-처리군이 -0.05, 0.1% Tβ4-처리군이 -0.61이었다.

[0162] 이러한 결과들은, CAE 노출시 눈 불편감 변화에서, Tβ4 처리가 CAE에 대한 Tβ4의 유의한 완화 효과, 즉 유해 자극에 대한 보호 효과를 유발한다는 것을, 보여준다. 2차 방문에서 5차 방문까지의 반응 변화는 Tβ4 점안제

대비 위약 처리 눈에서 유의한 차이가 있었으며, Tβ4-처리 환자에서 켈린지 효과가 완화되었다.

표 3. CAE에서 눈의 불편감 점수 변화 - 2차 방문 (베이스라인)에서 5차 방문까지의 변화

표 3

| 하위집단 | 눈의 불편감 = 2, 3 | | 눈의 불편감 = 0, 1 | |
|-------|---------------|---------------------------|---------------|---------------------------|
| | 개체 수 | 베이스라인에서 5차 방문까지 CAE에서의 변화 | 개체 수 | 베이스라인에서 5차 방문까지 CAE에서의 변화 |
| 위약 | 90 | 0.50 | 14 | -0.86 |
| 0.05% | 83 | 0.23 | 19 | -0.05 |
| 0.1% | 84 | 0.06 | 18 | -0.61 |

눈물양

눈물 생산 증가가 본 실험에서 관찰되었다. 쉬르머 검사 결과, 베이스라인 대비 변화는, 위약군이 0.26, 0.05% Tβ4-처리군이 0.88, 0.1% Tβ4-처리군이 0.67이었다. 이러한 결과는, Tβ4가 안구 건조 환자에서 눈물양을 증가시켰음을 보여준다. 쉬르머 검사 결과가 낮은 것은 환자의 눈물양이 적다는 것을 의미한다. 즉, 쉬르머 검사에서 큰 양 (positive)의 변화는 눈물양 증가를 의미하고, 음의 변화는 눈물양 감소를 의미한다.

또한, 베이스라인에서 각막 플루오레세인 염색 결과가 높은 그룹 (즉, 전체 각막 플루오레세인 염색 점수가 5 보다 높은 환자)의 경우, 28일간 0.05% 및 0.1% Tβ4 처리 후 (5차 방문), 활성 처치군과 위약군 간에 차이가 발생하였다. 베이스라인을 5차 방문과 비교하였을 때, 쉬르머 검사 결과는 위약군이 -1.00, 0.05% Tβ4-처리군이 1.59, 0.1% Tβ4-처리군이 0.65이었다 (하기 표 4).

베이스라인에서 각막 플루오레세인 염색 결과가 낮은 그룹 (즉, 각막 플루오레세인 염색 점수가 5 이하인 환자)의 경우, 쉬르머 검사에서 베이스라인으로부터의 변화는 위약군이 1.08, 0.05% Tβ4-처리군이 0.45, 0.1% Tβ4-처리군이 0.65이었다 (하기 표 4).

이러한 결과는 Tβ4가 안구 건조가 심각한 환자 그룹에서 눈물양을 증가시켰음을 보여준다.

표 4. 쉬르머 검사를 이용한 2차 방문 (베이스라인) 대비 5차 방문시 눈물양 변화

표 4

| 하위집단* | 각막 플루오레세인 염색이 강한 그룹 | | 각막 플루오레세인 염색이 약한 그룹 | |
|-------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|
| | 개체 수 | 베이스라인 대비 변화 | 개체 수 | 베이스라인 대비 변화 |
| 위약 | 43 | -1.00 | 60 | 1.08 |
| 0.05% | 39 | 1.59 | 64 | 0.45 |
| 0.1% | 48 | 0.65 | 54 | 0.65 |

실시예 2: 0.05% 및 0.1% Tβ4 안과용 조성물의 인공 눈물과의 조합 사용시 안전성과 효능

실험 목적

본 실험의 목적은, 안구 건조 증상과 징후를 치료함에 있어, 0.05% Tβ4 안과용 조성물을 인공 눈물과 조합 사용하는 경우와 0.1% Tβ4 안과용 조성물을 인공 눈물과 조합하는 경우에 안전성 및 효능을 위약과 비교하는 것이다.

재료 및 방법

본 실험은, 0.05% 및 0.1% Tβ4 안과용 조성물을 인공 눈물과 조합 사용하는 경우의 효능 및 안전성을 위약과 비교하여 안구 건조 개체에서 평가하기 위해 설계된, 다기관, 무작위, 이중-맹검 실험이다.

환자 및 선별 기준

적격한 환자는 18세 이상이며, 참여하기 전 적어도 6개월 간 안구 건조 기록 병력을 가지고 있으며, 과거 6개월 내에 안구 건조 증상으로 인해 점안제 사용 병력이 있다.

Tβ4 안과용 용액과 인공 눈물 조합, 그리고 위약 안과용 용액에 대한 임상 투약 형태 및 패키징은, 동일한 무

균성의 저-밀도 폴리에틸렌 단위 용량의 비-보존처리된 용기이다. 이는 빛 노출을 방지하기 위해 호일-랩 파우치 안에 포장하며, 각각에 1회용 용기를 넣는다. 실험 내내, 즉 1일부터 29일까지, 환자들에게, 오전, 오후 및 취침 전 저녁에 한번씩 매일 4번, 각각의 눈에, 실험 약물 1 방울씩 주입할 것을 지시한다. 독립적인 생물통계학자에 의해 생성된 코드를 사용해 엄격한 숫자 배열로 무작위 키트 번호를 환자에게 할당한다. 모든 평가자, 실험 및 현장 요원 및 환자는 처치제 정보를 모르게 맹검 처리한다.

[0180] 그 결과, Tβ4는 인공 눈물과 조합하여, 눈물막 안정성이 낮은 Tβ4-처리 환자의 눈물막 안정성을 증가시키고, 안구 표면 손상을 감소시키며, 보다 중증인 안구 건조 환자에서 유해 자극에 대한 보호 효과를 나타내는 것으로, 확인된다. 또한, 인공 눈물과 조합한 Tβ4의 처리는 심각한 안구 건조 환자군에서 눈물양을 증가시킨다.

[0181] * * *

[0182] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허 출원, 간행물, 제품 설명서들은 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 용어가 상충되는 경우, 본 발명을 우선한다.

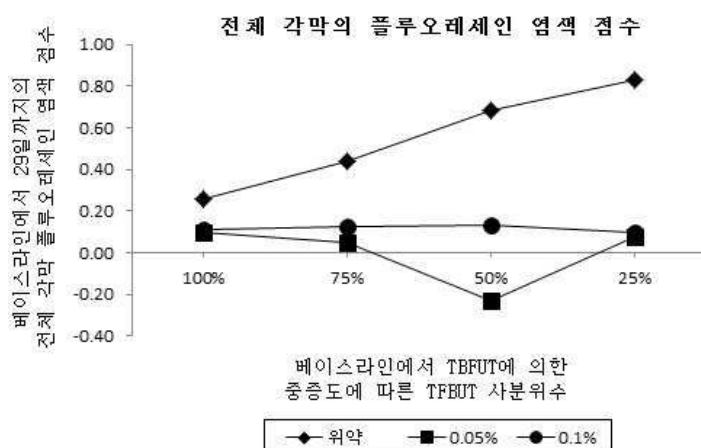
[0183] 본원에 기술된 내용은 진술한 이점 및 효과를 달성하기 위해 면밀히 계획되었다는 것은 명백해질 것이지만, 본 발명이 본원에 기술된 구체적인 구현예들로 범위가 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 사상으로부터 이탈하지 않는 범위에서 본원의 내용에 수정, 변형 및 변경을 가할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 당해 기술 분야의 당업자라면, 일상적인 실험 이상의 과도한 실험없이도, 본원에 언급된 구체적인 구현예들에 대한 다수의 균등물을 인지하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물은 첨부된 청구항에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

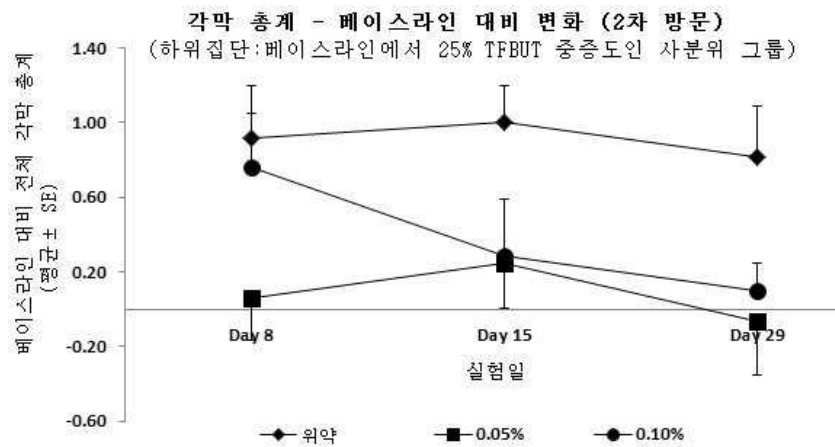
도면1



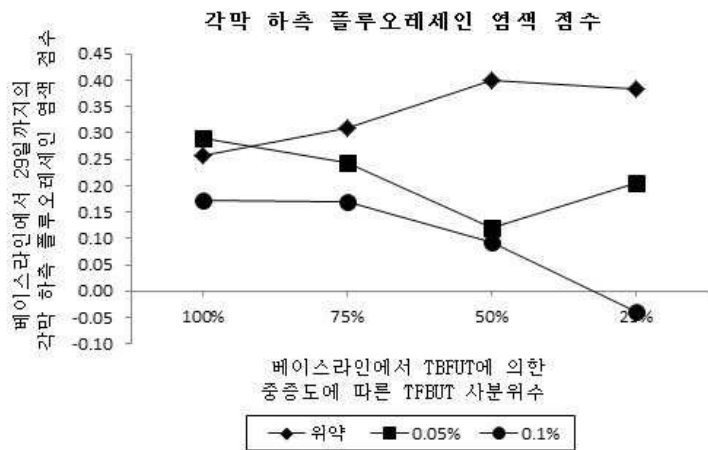
도면2a



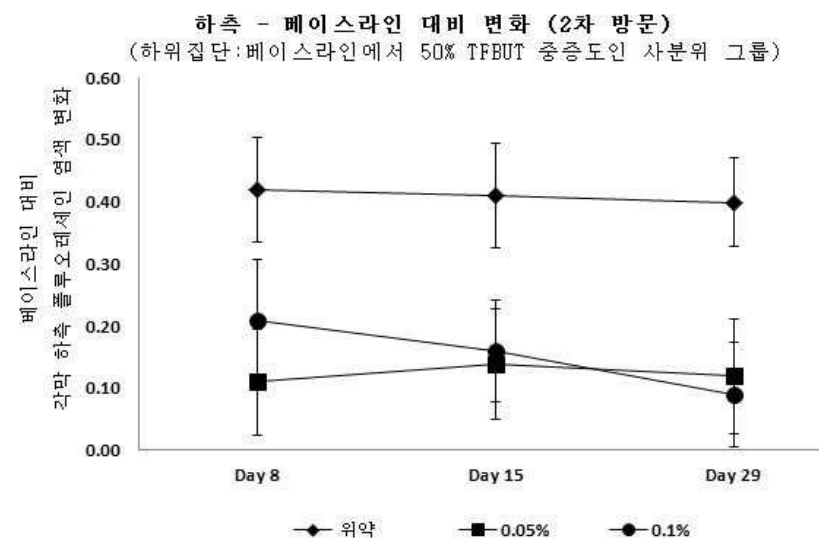
도면2b



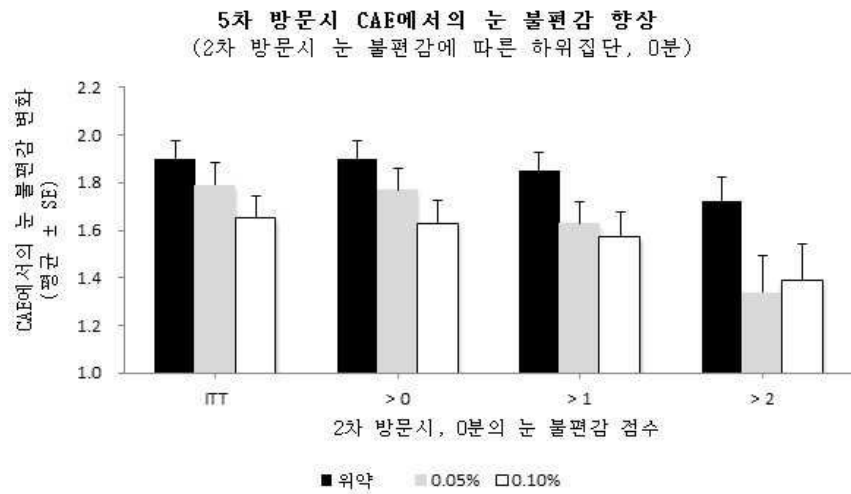
도면3a



도면3b



도면4



서열목록

SEQUENCE LISTING

<110> ReGenTree, LLC

<120> METHODS OF TREATING DRY EYE SYNDROME

<130> 085089.0102

<150> 62/436,727

<151> 2016-12-20

<150> 62/363,592

<151> 2016-07-18

<150> 62/363,565

<151> 2016-07-18

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Leu Lys Lys Thr Glu Thr

1 5

<210> 2

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Leu Lys Lys Thr Asn Thr

1 5