



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0026890
(43) 공개일자 2025년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 33/34 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 33/34 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7005160(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년12월06일
심사청구일자 2025년02월18일
(62) 원출원 특허 10-2018-7028639
원출원일자(국제) 2016년12월06일
심사청구일자 2021년12월03일
(85) 번역문제출일자 2025년02월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/065215
(87) 국제공개번호 WO 2017/155580
국제공개일자 2017년09월14일
(30) 우선권주장
62/305,227 2016년03월08일 미국(US)

(71) 출원인
유니버시티 오브 유타 리서치 파운데이션
미국, 유타 84108, 솔트 레이크 시티, 스위트
310, 아라펜 드라이브 615
(72) 발명자
암바티 발라무랄리 케이.
미국, 유타 84093, 샌디, 윌로우 파크 레인 2120
우에하라 히로노리
미국, 유타 84108, 솔트 레이크 시티, 유니버시티
빌리지 909
무다나 산토쉬
미국, 유타 84106, 솔트 레이크 시티, 3220 사우스
900 이스트
(74) 대리인
강명구

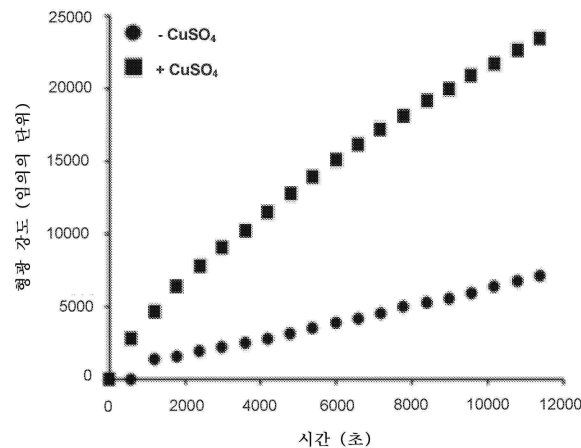
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 가교-결합제 및 관련 방법

(57) 요약

안과 조성물 또는 제형은 가교 결합제의 치료적으로 효과적인 양 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 조성물 또는 제형은, 치료 기간 동안 대상의 눈에 조성물의 치료적으로 효과적인 양을 투여하는 것에 의해 안과 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

단독 활성 성분으로서 약 0.00005 wt% 내지 약 5 wt%의 구리-함유 활성제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 안과 조성물.

청구항 2

단독 활성 성분으로서 구리 설페이트 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 안과 조성물.

청구항 3

구리 퍼클로레이트 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 안과 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 0.001 wt% 내지 약 0.1 wt%의 활성제를 포함하는, 안과 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 0.0001 mg/ml 내지 약 5 mg/ml의 구리를 포함하는, 안과 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 구리-함유 물질은 구리 설페이트, 구리 카보네이트, 구리 아세테이트, 구리 클로라이드, 구리 글루코네이트, 구리 브로마이드, 구리 플루오라이드, 구리 나이트레이트, 구리 아이오다이드, 구리 퍼클로레이트, 구리 몰리브데이트, 구리 티오시아네이트, 구리 타르트레이트, 구리 테트라플루오로보레이트, 구리 셀레나이드, 구리 파이로포스페이트, GHK-구리, 테트라-아민 구리 설페이트, 구리-히스티딘, 구리-글리시네이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 안과 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 구리-함유 활성제는 구리 염 또는 공유결합 착물(covalent complex)인, 안과 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 구리 염은 구리 설페이트인, 안과 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 구리 염은 구리 퍼클로레이트인, 안과 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 긴장성 물질, 가용화제, 증점제, 중합체, 완충제, pH 조절제, 보존제, 및 물 중 적어도 하나를 포함하는, 안과 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 인공 눈물 또는 균형 염 용액을 포함하는, 안과 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 270 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg의 긴장성을 가진, 안

과 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 5.5 내지 약 7.8의 pH를 가진, 안과 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은, 본 명세서에 참고로서 포함된, 2016년 3월 8일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/305,227의 우선권을 주장한다.

배경 기술

[0002] 다수의 안과 병태는 각막 얇아짐 및 각막의 생체역학적 약화를 야기할 수 있다. 몇몇의 경우에서, 각막의 형태가 변화될 수 있고, 난시, 빛에 대한 민감성, 및 다른 합병증을 초래한다. 그러한 병태는 원추각막, 각막 꺾임, 각막 확장, 투명 가장자리 변성 등을 포함할 수 있다.

[0003] 예를 들어, 원추각막 (KCN)은 각막 얇아짐 및 보우먼 층 및/또는 데스메 막에서의 과열로 이어질 수 있는 각막 콜라겐 조직에서의 구조적인 변화와 관련된 진행성 장애이다. 전형적으로, 원추각막 (KCN)은 각막이 더욱 원추형을 띠는 때인 일생 중 10대에서 나타나고, 이는 불규칙한 난시, 진행성 근시, 각막 얇아짐 및 이후 불량한 시력으로 이어진다. KCN의 유병률은 달라질 수 있고 유전적, 지리적, 민족적, 성별, 및 진단의 고려사항에 의존하고, 가장 많이 인용된 유병률은 100,000 당 50이다. KCN의 중증도는, 흔히 최소 각막 두께, 상하 또는 눈간 비대칭, 최대 각막곡률측정, 또는 각막 이력현상에 의해 평가된다.

발명의 내용

[0004] 다음의 상세한 서술은 예시를 위해 많은 세부 사항을 함유하지만, 본 업계의 숙련가는 다음의 세부 사항에 대한 많은 변형 및 변질을 만들 수 있고 본 명세서에서 포함되는 것으로 간주되는 것을 인식할 것이다. 따라서, 다음의 구체예는, 설명된 임의의 청구항에 대한 일반성의 손실 없이, 이에 제한을 부과하는 것 없이 설명한다. 본 명세서에서 사용되는 용어는 특정한 구체예만을 기술하기 위한 것이고, 이를 제한하려고 하는 것이 아닌 것을 또한 이해해야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적인 및 과학적인 용어는, 본 발명이 속하는 업계의 숙련가에 의해 흔히 이해되는 것과 같은 의미를 갖는다.

[0005] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 것과 같이, 단수 형태 "a" "an" 및 "the"는 맥락에서 달리 분명히 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "세포(a cell)"에 대한 언급은 복수의 그러한 세포(cells)를 포함한다.

[0006] 본 발명에서, "포함한다(comprises)," "포함하는(comprising)," "함유하는" 및 "갖는" 등은 미국 특허법에서 그들에게 주어진 의미를 가질 수 있고 "포함한다(includes)," "포함하는(including)," 등을 의미할 수 있고 개방된 용어로 일반적으로 해석된다. 용어 "로 이루어진" 또는 "로 이루어진다"는 폐쇄적인 용어이고 오로지 구성 요소, 구조, 단계, 또는 그러한 용어와 함께 구체적으로 열거된 것뿐만 아니라 미국 특허법에 따른 것을 포함한다. "필수로 하여 이루어진" 또는 "필수로 하여 이루어진다"는 미국 특허법에 의해 일반적으로 주어진 의미를 갖는다. 특히, 그러한 용어는, 관련되어 사용되는 항목(들)의 기본적인 및 신규한 특징 또는 기능에 실질적으로 영향을 미치지 않는, 부가적인 항목, 재료, 구성 요소, 단계, 또는 요소의 포함을 가능하게 하는 것을 제외하고는 일반적으로 폐쇄적인 용어이다. 예를 들어, 조성물 내에 존재하는, 하지만 조성물 본성 또는 특징에 영향을 미치지 않는 미량 요소는, 비록 다음의 그러한 용어 항목의 목록 내에 명확히 언급되지 않을지라도, "필수로 하여 이루어진" 표현이라는 하에 허용될 것이다. 기술된 서술 내에서 "포함하는(comprising)" 또는 "포함하는(including),"과 같은 개방적인 용어를 사용할 때, 명시적으로 "필수로 하여 이루어진" 표현뿐만 아니라 "로 이루어진"이라는 표현도 마치 명시적으로 언급된 것처럼 또한 직접 뒷받침되어야 하고 그 반대의 경우도 같다는 것이 이해된다.

[0007] 명세서 내 및 청구항 내, 용어 "제1," "제2," "제3," "제4," 등은, 만약에 있다면, 유사한 요소를 서로 구별하기 위해 사용되고 특정한 순차 또는 연대순을 기술하기 위해 사용되는 것은 아니다. 그렇게 사용되는 임의의 용

어는, 본 명세서에서 기술된 구체예가, 예를 들어, 본 명세서에서 보여지거나 기술된 것들 외에 순서대로 동작할 수 있도록, 적절한 상황 하에서 교체 가능하다는 것을 이해해야 한다. 유사하게, 방법이 일련의 단계를 포함하는 것으로서 본 명세서에서 기술된다면, 본 명세서에서 제시된 바와 같은 그러한 단계의 순서는 반드시 그러한 단계가 수행될 수 있는 유일한 순서는 아니고, 명시된 단계 중 특정 단계가 생략될 수 있고 및/또는 본 명세서에서 기술되지 않은 특정한 다른 단계가 방법에 추가될 수 있다.

[0008] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "결합된(coupled)" 은, 화학적, 기계적, 전기적 또는 비전기적 방식으로 직접적으로 또는 간접적으로 연결되는 것으로서 정의된다. 본 명세서에서 서로 "에 인접한" 것으로 기술된 대상은, 이 구가 사용된 문맥 상 적절하다면, 서로와의 물리적 접촉, 서로에 아주 근접, 또는 서로 같은 일반적인 영역 또는 면적 내일 수 있다. 본 명세서의 구 "하나의 구체예에서," 또는 "하나의 양상에서," 의 출현은 모두 반드시 동일한 구체예 또는 양상을 나타내는 것은 아니다.

[0009] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "치료제," "활성제," 등은 동의어로서 사용될 수 있고 적절한 또는 효과적인 양으로 대상에 투여될 때 대상에 유익한 또는 긍정적인 효과를 가질 수 있는 물질을 나타낸다. 하나의 양상에서, 치료적 또는 활성 물질은 구리-함유 화합물일 수 있다.

[0010] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 물질의 "효과적인 양"은 물질의 요망되는 특정 과제 또는 기능을 달성하기에 충분한 양이다. 조성물, 약물, 또는 물질의 "치료적으로 효과적인 양"은 비-독성이지만, 조성물, 약물, 또는 물질이 효과적이라고 공지되어있는 병태를 치료하는 또는 예방하는 치료적인 결과를 달성하기 위해 충분한 조성물, 약물, 또는 물질의 양을 나타낸다. 다양한 생물학적 요소는 물질의 의도된 과제를 수행하기 위한 물질의 능력에 영향을 미칠 수 있다는 것이 이해된다. 그러므로, "효과적인 양" 또는 "치료적으로 효과적인 양" 은 그러한 생물학적 요소에 대한 몇몇의 사례에 의존할 수 있다. 추가로, 치료적 효과의 달성은 본 업계에서 공지되어있는 평가를 사용하여 의사, 수의사, 또는 다른 자격이 있는 의료인에 의해 측정될 수 있지만, 개별적인 변형 및 치료에 대한 반응이 치료적 효과의 달성을 다소 주관적인 결정으로 만들 수 있는 것으로 인식된다. 효과적인 양 또는 치료적으로 효과적인 양의 결정은 약학 및 의학 업계의 숙련가에게 잘 알려져있다. 예를 들어, Meiner 및 Tonascia의, "Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis," Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol. 8 (1986) 참조.

[0011] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "투약 요법(regimen)" 또는 "요법(regimen)" 가령 "치료 투약 요법(regimen)," 또는 "예방적 투약 요법(regimen)"은, 어떻게, 언제, 얼마나 많이, 및 얼마나 오랫동안 활성제 또는 조성물의 투여량을, 의도된 치료 또는 효과를 달성하기 위하여 대상에 투여할 수 있거나 투여되어야 하는지 나타낸다.

[0012] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "치료한다," "치료," 또는 "치료하는" 은 무증상인 또는 증상인 대상에의 치료제의 투여를 나타낸다. 다시 말해서, "치료한다," "치료," 또는 "치료하는"은 대상에 존재하는 병태와 관련된 증상을 감소, 개선 또는 제거할 수 있거나, 예방적일 수 있다 (즉 대상 내 증상의 발생을 예방 또는 감소시키는 것). 그러한 예방적 치료 또한 병태의 예방으로서 나타내어질 수 있다.

[0013] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "제제" 및 "조성물" 은 동의어로서 사용되고 둘 또는 그 이상의 화합물, 요소, 또는 분자의 혼합물을 나타낸다. 몇몇의 양상에서 용어 "제제" 및 "조성물"은 하나 또는 그 이상의 활성제와 담체 또는 다른 부형제의 혼합물을 나타내기 위해 사용될 수 있다. 조성물은, 고체, 액체 (즉 용액), 또는 기체를 포함하는 거의 모든 물리적 상태를 취할 수 있다. 게다가, 용어 "제형"은, 대상에의 투여를 위한 형식으로 제공되는 하나 또는 그 이상의 제제(들) 또는 조성물(들)을 포함할 수 있다. 예를 들어, 주사 가능한 제형은 주사를 통한 투여에 적합한 방식으로 제조된 제제 또는 조성물일 것이다.

[0014] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, "대상" 은 동물을 나타낸다. 하나의 양상에서 동물은 포유류일 수 있다. 또 다른 양상에서, 포유류는 사람일 수 있다.

[0015] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "실질적으로"는, 작용, 특징, 특성, 상태, 구조, 항목, 또는 결과의 완전한 또는 거의 완전한 규모 또는 정도를 나타낸다. 예를 들어, "실질적으로" 밀봉된 대상은, 대상이 완전히 밀봉된 또는 거의 완전히 밀봉된 것을 의미할 것이다. 완전한 완성도로부터의 이탈의 정확한 허용 가능한 정도는 몇몇의 경우에서 특정한 맥락에 의존할 수 있다. 하지만, 일반적으로 말하면, 거의 완료는, 마치 완전하고 전체적인 완료가 얻어진 것과 같은 동일한 전체적인 결과를 갖도록 하는 것이다. "실질적으로" 의 사용은, 작용, 특징, 특성, 상태, 구조, 항목, 또는 결과의 완전한 또는 거의 완전한 부재를 나타내기 위해 부정적인 의미로 사용될 때 동일하게 적용된다. 예를 들어, 입자가 "실질적으로 없는" 조성물은, 입자가 완전히

없거나, 또는 마치 입자가 완전히 없는 것과 같은 효과인 입자가 거의 완전히 없는 것이다. 다시 말해서, 성분 또는 요소가 "실질적으로 없는" 조성물은, 성분 또는 요소의 측정할 수 있는 효과가 없는 한, 그러한 항목을 여전히 실제로 함유할 수 있다.

[0016] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 용어 "약"은 종점의 "약간 위" 또는 "약간 아래"일 수 있는 주어진 값을 제공하는 것에 의해 수치 범위 종점에 대한 유연성을 제공하기 위해 사용된다. 달리 명시하지 않는 한, 특정한 숫자 또는 수치 범위에 따른 용어 "약"의 사용은, 용어 "약" 없이 그러한 수치 용어 또는 범위에 대한 근거를 제공하는 것으로 또한 이해되어야 한다. 예를 들어, 편의 및 간결성을 위해서, "약 50 옹스트롬 내지 약 80 옹스트롬"의 수치 범위는 "50 옹스트롬 내지 80 옹스트롬"의 범위에 대한 근거를 제공하는 것으로 또한 이해되어야 한다. 게다가, 본 명세서에서 용어 "약"이 사용될 때에도 실제 수치에 대한 근거를 제공한다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, "약" 30의 언급은, 30 약간 위 및 약간 아래 값뿐만 아니라, 또한 30의 실제 수치에 대한 근거를 제공하는 것으로서 해석되어야 한다.

[0017] 본 명세서에서 사용되는 것과 같이, 다수의 항목, 구조적인 요소, 조성 요소, 및/또는 재료는 편의상 공통의 목록 내에 존재할 수 있다. 하지만, 마치 목록의 각각의 일원이 분리된 및 고유한 일원으로서 개별적으로 확인되는 것처럼 이들 목록이 해석되어야 한다. 따라서, 그러한 목록의 개별적인 일원은, 반대되는 지시 없이 오로지 공통의 그룹 내의 그들의 제시만을 기반으로 하여 동일한 목록의 임의의 다른 일원의 실질적인 당량으로서 해석되면 안된다.

[0018] 농도, 양, 및 다른 수치 데이터는 범위 형식으로 본 명세서에서 표현되거나 존재할 수 있다. 그러한 범위 형식은 그저 편의상 및 간결하게 하기 위해 사용되고 따라서 범위의 제한으로서 명시적으로 언급된 수치를 포함하는 것뿐만 아니라, 마치 각각의 수치 및 하위-범위가 명시적으로 언급된 것처럼 범위 이내에 포함되는 모든 개별적인 수치 또는 하위-범위를 포함하는 것으로 유연하게 해석되어야 하는 것을 이해해야 한다. 예시로서, "약 1 내지 약 5"의 수치 범위는 약 1 내지 약 5의 명시적으로 언급된 값을 포함할 뿐만 아니라, 명시된 범위 이내의 개별적인 값 및 하위-범위를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 이 수치 범위에 포함된 개별적인 값 가령 2, 3, 및 4와 하위-범위 가령 1-3으로부터, 2-4로부터, 및 3-5 등으로부터뿐만 아니라, 개별적으로 1, 2, 3, 4, 및 5이다.

[0019] 이 같은 원칙은 최소 또는 최대로서 오로지 하나의 수치만을 나타내는 범위에 적용된다. 게다가, 범위의 넓이 또는 기술된 특징에 상관없이 그러한 해석을 적용해야 한다.

[0020] 본 명세서 전반에 걸친 "실시예"에 대한 언급은 실시예와 관련된 특정한 특징, 구조, 또는 기술된 특징은 적어도 하나의 구체에 내에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 곳에서 구 "실시예에서"의 출현은 반드시 모두 동일한 구체예를 나타내는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1A는 Cu 처리에 반응하여 각막 섬유아세포 내의 증가한 라이실 산화 효소 활성을 보여주는 그래프이다.

도 1B는 Cu 처리에 반응하여 각막 섬유아세포 내의 증가한 라이실 산화 효소 활성을 보여주는 또 다른 그래프이다.

도 2A는 Cu 처리에 반응하여 원추각막에서 증가한 라이시노노르류신 가교-결합을 보여주는 크로마토그래프를 보여준다.

도 2B는 처리하지 않은 원추각막 내 라이시노노르류신 가교-결합이 검출되지 않음을 보여주는 크로마토그래프를 보여준다.

도 2C는 정상적인 각막 내 라이시노노르류신 가교-결합을 보여주는 크로마토그래프를 보여준다.

도 3A는 Cu 처리에 반응하여 원추각막에서 증가한 히스티디노-하이드록시라이시노노르류신 가교-결합을 보여주는 크로마토그래프를 보여준다.

도 3B는 처리하지 않은 원추각막 내 최소 히스티디노-하이드록시라이시노노르류신 가교-결합을 보여주는 크로마토그래프를 보여준다.

도 3C는 정상적인 각막 내 히스티디노-하이드록시라이시노노르류신 가교-결합을 보여주는 크로마토그래프를 보여준다.

도 4 는 Cu 처리에 반응하여 증가한 각막 강도를 보여주는 그래프이다.

도 5 는 Cu 처리에 반응하여 개선된 각막의 생체역학을 보여주는 차트이다.

도 6 은 Cu 처리에 반응하여 감소된 각막 디오퍼 측정치를 보여주는 차트이다.

도 7A 는 Cu 처리 6 주 이후 염색된 각막의 이미지를 보여준다.

도 7B 는 Cu 처리 6 주 이후 염색된 망막/백막의 이미지를 보여준다.

이들 도면은 본 발명의 다양한 양상을 보여주기 위해 제공되고 청구항에 의해 달리 제한되지 않는 한 치수, 재료, 구성, 배열 또는 비율 면에서의 범위를 제한하는 것을 의도하지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 발명의 구체예의 초기 개요가 아래에서 제공되고 특정한 구체예는 이후 추가적인 세부 사항 내에 기술된다. 이 초기 요약은 독자가 기술적인 개념을 더욱 빠르게 이해하는 것을 돕도록 의도되지만, 그의 핵심 또는 필수적인 특징을 확인하거나, 청구된 주제의 범위를 제한하려고 의도되지 않는다.

[0023] 하나의 실시예에서, 안과 조성물 또는 제형이 본 명세서에서 기술된다. 안과 조성물 또는 제형은, 대상의 눈에서 라이실 산화 효소 활성을 증가시키거나 그렇지 않으면 대상의 각막에서의 가교-결합을 증가시키기에 충분한 가교-결합제, 가령 구리-함유 물질의 양을 포함할 수 있다. 조성물 또는 제형은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 제형은 국소 점안제로서 제제화된 안과 조성물일 수 있고 약 5 μ l부터 약 50 μ l까지의 점적 부피에서 적하 방식으로 조성물을 분배하기에 알맞은 용기 내에 담겨진다. 또 다른 구체예에서, 방법은 그러한 조성물 또는 제형을 사용하는 것에 대해 기술된다. 방법은 치료 기간 동안, 본 명세서에서 기술된 것과 같이, 조성물 또는 제형의 치료적으로 효과적인 양을 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0024] 본 명세서에서 제공된 다양한 구체예 및 실시예에 의해 더욱 명백해지는 것과 같이, 본 발명 내에 기술된 조성물, 제형, 및 방법은 대상의 눈에서의 각막 라이실 산화 효소 활성을 증가시킬 수 있고, 대상의 눈에서의 각막 조직 강도를 증가시킬 수 있고, 본 명세서에서 기술된 다수의 다른 이점을 제공할 수 있다.

[0025] 이를 염두에 두고, 조성물, 제형, 및 방법은 다양한 안과적 징후를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 다양한 안과 병태는 각막 얇아짐, 각막의 생체역학적 약화, 및 다른 각막 합병증을 초래할 수 있다. 그러한 병태는 각막 궤양, 주변부 궤양성 각막염, 각막 용해, 투명 가장자리 변성, 테리엔 가장자리 변성, 각막의 신경영양성 질환, 각막 확장 (가령 이후 굴절교정수술), 원추각막 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 본 발명은 이들 병태, 유사한 병태, 또는 그의 조합을 치료하기 위한 조성물, 제형, 및 방법을 기술한다. 하지만, 간결성을 위해서, 전반에 걸쳐 원추각막 병태의 예시에 대한 특정한 언급을 할 것이다. 원추각막에 대한 이 초점은 그저 예시적인 목적을 위한 것이고 임의의 방식에서 제한하려고 하는 것이 아니다.

[0026] 이를 염두에 두고, 원추각막 (KCN)은 비-염증성, 기질의 점진적인 얇아짐 및 확장, 흉터, 및 데스메 막의 궁극적인 파열을 특징으로 하는 각막 질환이다. KCN의 유병률은 달라질 수 있고 유전적, 지리적, 민족적, 성별, 및 진단의 고려사항에 의존하고 가장 많이 인용된 유병률은 100,000 당 50 이다. KCN의 중증도는 각막의 생체역학적 강도에 의존하고, 흔히 가장 얇은 각막 두께에 의해 평가된다. 하지만, 이 기준은 매개변수 가령 후부 각막 용기, 각막 이력현상, 및 단위 각막 두께 당 콜라겐의 가교-결합을 드러내는 것에 의해 대체된다. 최근의 측정치는 인구 내에 내재하는 각막 콜라겐 함량의 민족적 및 성별 차이를 고려한다.

[0027] KCN의 결과는 KCN의 역학만큼 가변적이고, 가벼운 난시에서 심각한 난시에 이른다. 하지만, 치료 옵션은 놀랍게도 제한되어있다. 가장 가벼운 KCN은 안경 또는 소프트 콘택트 렌즈로 교정될 수 있지만 질환이 진행됨에 따라 빈번히 환자는 토릭 또는 하드 콘택트 렌즈가 필요할 것이다. 궁극적으로, 5명 중 1명의 환자는 수술, 가장 흔히 심부 전부 층간 각막이식술 또는 전층 각막 이식을 필요로 할 것이다. 그러한 절차는 상당한 비용을 필요로 하고 수술 중 및 수술 후 합병증 (출혈, 흉터, 백내장 형성 등) 의 현저한 위험을 수반한다. 따라서, 더욱 효과적인 수술 전 치료 옵션이 필연적으로 필요하다.

[0028] Intacs (명확한 초승달-형태의 플라스틱 중합체의 조각)은 경도 내지 중증도의 원추각막에 대한 치료 옵션으로서 사용되어왔다. 이들 기질 내 각막 고리는 최소한의 외과적인 절차로서 삽입되고, 20/20 최대 교정 시력으로 회복되는 것에서 74% 성공률을 갖는다. 하지만, 비용 및 위험 (신생혈관증식, 채널 축적물, 2차 수술 등)이 다시 제한적이다.

- [0029] 콜라겐 가교-결합을 강화시키는 방법이 또한 시도되어왔다. 각막 콜라겐 가교-결합 (CXL) 요법은, 리보플라빈 점적을 각막 상피의 위 또는 아래에 적용하고 이후 자외선-A 광을 이용하여 유리 산소 라디칼을 방출해 콜라겐 결합을 강화하는, 효과적인 기술이다. 이 절차는 KCN의 현저한 지연 또는 진행 중지를 나타냈다. 이 기술이 최소 부작용 (고에너지 UVA 빛 및 과도하게 고농도의 유리 산소 라디칼은 독성을 초래할 수 있음)을 지니고 있지만, 많은 대상에게 여전히 엄두도 못 낼 정도로 비싸다.
- [0030] 본 발명은, 대체 조성물, 제형, 및 가교-결합제, 가령 구리-함유 물질, 칼슘-함유 물질, 마그네슘-함유 물질, 은-함유 물질, 알루미늄-함유 물질, 아연-함유 물질, 철-함유 물질, 또는 다른 적합한 가교-결합제를 사용하여 콜라겐 가교-결합을 강화하는 것에 대한 방법을 기술한다. 몇몇의 특정한, 하지만 비-제한적인, 가교-결합제의 예시는 아사이 추출물, 테코린, 구리 (II) 설페이트, 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 가교-결합제는, 각막에서의 가교-결합을 유발하거나 용이하게 하기에 적합한, 임의의 2가 또는 다가 이온 또는 화합물이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 가교-결합제는 금속 이온, 가령 예를 들어, 알칼리 토금속, 전이 금속, 후전이 금속, 또는 그의 조합이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 가교-결합제는 양이온이거나 이를 포함할 수 있다. 몇몇의 특정한 실시예에서, 가교-결합제는 2가 금속 이온, 가령 구리, 마그네슘, 철, 아연 등이거나 이를 포함할 수 있다. 하지만, 간결성 및 명료성을 위해서, 본 발명 전반에 걸쳐 적합한 가교-결합제의 예시로서 구리-함유 물질에 대한 특정한 참조가 있을 것이다. 구리-함유 물질에 대한 초점은 그저 예시적인 목적을 위한 것이고 임의의 방식에서 제한하려고 하는 것이 아니다.
- [0031] 구리는 라이실 산화 효소 (LOX), 콜라겐 가교-결합의 다양한 유형을 형성하는 효소에 대한 보조 인자이다. LOX, rs1800449의 단일 뉴클레오타이드 다형성은 KCN에 대한 유전적 위험을 증가시킨다. 게다가, 환자 KCN 조직은 더욱 낮은 LOX 활성을 나타낸다. 따라서, 구리 결핍은 조직 내 콜라겐 함량의 감소를 초래할 수 있다. 따라서, 구리-함유 염, 화합물, 킬레이트 등을 통한 구리 보충은 콜라겐 결합을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 그러한 보충은, 라이실 산화 효소 활성을 증가시키는 것에 의해, 병이 든 각막의 생체역학적 특징을 개선할 수 있다. 각막에서의 낮은 LOX 활성이 KCN의 발달에 기여할 수 있고 구리 보충이 콜라겐 가교-결합을 개선할 수 있기 때문에, 국소 구리 치료는 KCN의 진행을 예방하기 위한 비-회피적이고 비교적 비용 효율적인 수단을 제공할 수 있다.
- [0032] 그런 이유로, 대상의 눈에서 라이실 산화 효소 활성을 증가시키거나 그렇지 않으면 각막 가교-결합을 증가시키기 위해 충분한 가교-결합제, 가령 구리-함유 물질의 양을 포함할 수 있는 안과 조성물 또는 제형이 본 명세서에서 기술된다. 다양한 구리-함유 물질, 가령 구리-함유 염, 화합물, 킬레이트 등이 사용될 수 있다. 구리 염의 비-제한적인 예시는 구리 설페이트, 구리 카보네이트, 구리 아세테이트, 구리 클로라이드, 구리 브로마이드, 구리 플루오라이드, 구리 나이트레이트, 구리 아이오다이드, 구리 퍼클로레이트, 구리 몰리브데이트, 구리 티오시아네이트, 구리 타르트레이트, 구리 테트라플루오로보레이트, 구리 셀레나이드, 구리 파이로포스페이트 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 다른 적합한 구리 담체는 GHK-구리, 테트라-아민 구리 설페이트, 구리-히스티딘, 구리-글리시네이트, 구리-글루코네이트 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다.
- [0033] 따라서, 구리-함유 물질은, 생물학적으로 이용 가능한 구리의 치료적으로 효과적인 양을 제공할 수 있는 임의의 적합한 구리-함유 물질일 수 있다. 치료적으로 효과적인 양은, 눈 내 각막 라이실 산화 효소 활성을 증가시키기에 충분하여, 치료 이전의 콜라겐 가교-결합과 비교하여 콜라겐 가교-결합을 증가시킬 수 있다. 치료적으로 효과적인 양은 또한 치료 이전의 생체역학적 강도와 비교하여 각막의 생체역학적 강도를 증가시킬 수 있다. 추가로, 치료적으로 효과적인 양은 치료 이전의 디옉터와 비교하여 치료된 눈에서의 각막의 디옉터를 감소시킬 수 있다.
- [0034] 구리-함유 물질의 치료적으로 효과적인 양은 구리-함유 물질에 의해 운반되는 구리의 양을 기반으로 할 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 구리-함유 물질은 구리 수치 약 0.05 mg/ml, 약 0.02 mg/ml, 약 0.005mg/ml, 또는 약 0.002 mg/ml 미만을 제공할 수 있지만, 라이실 산화 효소 활성을 증가시키는 것에서 여전히 효과적이다. 라이실 산화 효소 활성을 증가시키기 위해 생물학적으로 이용 가능한 구리의 양을 충분하게 유지하면서, 구리-유발 독성을 피하기 위해 구리 수치를 충분히 낮게 유지하는 것이 중요할 수 있다.
- [0035] 따라서, 구리-함유 물질의 치료적으로 효과적인 양은 전달 비히클의 유형, 구리-함유 물질의 유형, 요망되는 전달 지속 기간 등을 기반으로 하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 조성물이 제제화되는 방법에 따라, 조성물은 약 0.0001 mg/ml부터 약 5 mg/ml까지 또는 약 50 mg/ml 구리의 양을 포함할 수 있다. 다른 실시예에서, 조성물은 약 0.0005 mg/ml부터 약 0.03 mg/ml까지, 약 0.01 mg/ml부터 약 5 mg/ml까지, 또는 약 0.001부터 약 0.005 mg/ml까지 구리의 양을 포함할 수 있다. 몇몇의 부가적인 실시예에서, 조성물은 약 0.0001 mg/ml부터 약 0.05

mg/ml까지, 약 0.00025 mg/ml 내지 약 0.015, 약 0.0005 mg/ml 내지 약 0.00075 mg/ml, 또는 약 0.0008 mg/ml 내지 약 0.0011 mg/ml 구리의 양을 포함할 수 있다. 따라서, 몇몇의 실시예에서, 치료적으로 효과적인 양은 조성물 내에 포함된 구리의 양으로서 정의될 수 있다. 예를 들어, 무수 구리 (II) 설페이트 0.0016 mg/ml의 양은, 약 0.00064 mg/ml 구리의 구리 함량을 갖는 조성물을 제공한다. 이것은 구리 (II) 설페이트의 분자량이 약 159.6 g/mol이지만 약 63.5 g/mol 또는 물질의 약 40% 만이 구리 그 자체이기 때문이다. 따라서, 치료적으로 효과적인 양은, 구리-함유 물질의 양 그 자체보다는 구리-함유 물질에 의해 제공된 구리 함량을 기반으로 하여 결정될 수 있다. 대체 실시예로서, 무수 구리 (II) 아세테이트 0.0018 mg/ml의 양은, 약 0.00063 mg/ml의 구리 함량을 갖는 조성물을 제공한다.

[0036] 그렇지 않으면, 치료적으로 효과적인 양은 조성물 내 구리-함유 물질의 wt%로서 정의될 수 있다. 다시, 조성물이 제제화되는 방법에 따라, 구리-함유 물질의 치료적으로 효과적인 양은, 약 0.00005 wt%부터 약 5 wt%, 10 wt%, 또는 15 wt%까지 양일 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 구리를 함유하는 물질의 치료적으로 효과적인 양은, 약 0.05 wt%부터 약 15 wt%까지, 약 0.01 wt%부터 약 10 wt%까지, 또는 약 0.005 wt%부터 약 5 wt%까지일 수 있다. 다른 실시예에서, 구리-함유 물질의 치료적으로 효과적인 양은, 약 0.0001 wt%부터 약 0.0005 wt%까지, 약 0.0001 wt%부터 약 0.0002 wt%까지, 약 0.0002 wt%부터 약 0.0003 wt%까지, 또는 약 0.0003 wt%부터 약 0.0004 wt%까지 양일 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 구리-함유 물질의 치료적으로 효과적인 양은, 약 0.001 wt%부터 약 0.01 wt%까지 또는 약 0.003 wt% 내지 약 0.008 wt% 양일 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 구리-함유 물질의 치료적으로 효과적인 양은, 약 0.01 wt%부터 약 0.1 wt%까지, 또는 약 0.03 wt%부터 약 0.08 wt%까지 양일 수 있다. 이들 중량 퍼센트가 무수 구리 (II) 설페이트를 기반으로 하여 계산되는 것이 언급된다. 따라서, 대체 구리-함유 물질이 이용될 때, 그에 맞춰 중량 퍼센트가 전환될 수 있다.

[0037] 하지만, 조성물 내 구리-함유 물질의 특정한 양은, 모든 구리 함량이 투여 시 생물학적으로 이용 가능하다는 것을 반드시 의미하는 것은 아니다. 구리의 생체 이용률은, pH 및 다른 조성 요소뿐만 아니라, 하나의 구리-함유 구성 요소로부터 다른 요소로 어느 정도 달라질 수 있다. 따라서, 구리-함유 물질의 치료적으로 효과적인 양은 특정한 구리 담체, pH, 제제 등에 대하여 구리의 생체 이용률을 기반으로 하여 또한 조정될 수 있다.

[0038] 구리-함유 물질은 또한 제2 활성제 또는 치료제의 치료적으로 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 그러한 추가적인 물질은 리보플라빈, 로즈벡갈, 하이드록시사라이신 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 게다가, 다수의 상이한 가교-결합제가, 가령 다수의 상이한 구리-함유 물질, 또는 또 다른 비-구리-함유 가교-결합제 가령, 예를 들어 아연-함유 물질, 마그네슘-함유 물질, 철-함유 물질, 또는 은-함유 물질과 조합한 구리-함유 물질과 동시에 투여될 수 있다.

[0039] 구리-함유 물질은 약제학적으로 허용 가능한 담체 내에 제공될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 구리-함유 물질을 전달하기 위해 다양한 방식으로 제제화될 수 있다. 비-제한적인 실시예는 용액, 현탁액, 겔, 하이드로겔, 열-반응성 겔, 결막하 주사, 저장소(depot), 필름, 콘택트 렌즈, 거즈 등을 포함할 수 있다. 하나의 특정한 실시예에서, 제제는 안과 점적일 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 조성물은 구리-용출 콘택트 렌즈, 가령 소프트렌즈, 토릭 렌즈, 하드렌즈, 공막 렌즈 등 또는 그의 조합으로서 제제화될 수 있다.

[0040] 조성물을 제제화하는 방법에 따라, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 다양한 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 가용화제, 긴장성 물질, pH 조절제, 증점제 또는 겔화제, 중합체 또는 중합체 매트릭스, 보존제, 물 등 및 그의 조합을 포함할 수 있다.

[0041] 가용화제의 비-제한적인 예시는, 포스페이트-완충 식염수 (PBS), 둘 베코 PBS, 알시버 용액, 트리스-완충 식염수 (TBS), 물, 평형 염류 용액 (BSS), 가령 헵크 BSS, 얼 BSS, 그레이 BSS, 퍼크 BSS, 심 BSS, 타이로드 BSS, BSS 플러스, 링거 락테이트액, 생리식염수 (즉 0.9% 식염수), 1/2 생리식염수 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 가용화제는 약제학적으로 허용 가능한 담체 내에 다양한 양으로 존재할 수 있다. 하나의 양상에서, 가용화제는 약 10 wt%, 약 20 wt%, 약 30 wt%, 약 40 wt%, 또는 약 50 wt%부터 약 80 wt%, 약 90 wt%, 약 95 wt%, 약 97 wt%, 약 99 wt%, 또는 약 99.999 wt%까지의 담체 내 농도를 가질 수 있다.

[0042] 긴장성 물질의 비-제한적인 예시는 이전에 열거된 가용화제뿐만 아니라, 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 마그네슘 클로라이드, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로오스, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 트레할로스 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 긴장성 물질은 제제의 적절한 긴장도를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 양상에서, 제제의 긴장도는 약 250부터 약 350 밀리오스몰/리터 (mOsm/L)까지이다. 또 다른 양상에서, 제제의 긴장도는 약 270부터 약 330 mOsm/L까지이다. 긴장성 물질은 약제학적으로 허용 가능한 담체 내에 다양한 양으로 존재할 수 있다. 하나의 양상에서, 긴장성 물질은 약 0.1 wt%, 약 0.5 wt%, 또는 약 1 wt%부

터 약, 2 wt%, 약 5 wt%, 또는 약 10 wt%까지의 담체 내 농도를 가질 수 있다.

[0043] pH 조절제의 비-제한적인 예시는 다수의 산, 염기, 및 그의 조합, 가령 하이드로염산, 인산, 시트르산, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드 등을 포함할 수 있다. pH 조절제는 제제를 위한 적절한 pH를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 하나의 양상에서, pH는 약 5.5부터 약 8.5까지일 수 있다. 하나의 양상에서, pH는 약 5.8부터 약 7.8까지일 수 있다. 또 다른 양상에서, pH는 약 6.5부터 약 7.8까지일 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, pH는 약 7.0부터 약 7.6까지일 수 있다. pH 조절제는 약제학적으로 허용 가능한 담체 내에 다양한 양으로 존재할 수 있다. 하나의 양상에서, pH 조절제는 약 0.01 wt%, 약 0.05 wt%, 약 0.1 wt%, 또는 약 0.5 wt%부터 약 1 wt%, 약 2 wt%, 약 5 wt%, 또는 약 10 wt%까지의 담체 내 농도를 가질 수 있다.

[0044] 증점제 또는 겔화제의 비-제한적인 예시는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 셀룰로오스 유도체 (가령 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스 등) 에틸비닐 알코올, 히알루론 산 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 증점제 또는 겔화제는 약제학적으로 허용 가능한 담체 내에 다양한 양으로 존재할 수 있다. 하나의 양상에서, 증점제 또는 겔화제는 약 0.01 wt%, 약 0.05 wt%, 약 0.1 wt%, 또는 약 0.5 wt%부터 약 2 wt%, 약 8 wt%, 약 15 wt%, 또는 약 30 wt%까지의 담체 내 농도를 가질 수 있다.

[0045] 필름, 콘택트 렌즈 등을 위한 중합체 매트릭스를 제조하기 위해 사용될 수 있는 중합체의 비-제한적인 예시는 생분해성 또는 비-생분해성 중합체를 포함할 수 있다. 중합체 또는 중합체 조합의 비-제한적인 예시는, 폴리(메틸메타크릴레이트), 하이드록시에틸메타크릴레이트, 폴리실록산, 폴리(락틱-코-글리콜 산) (글리콜라이드 함량 및 말단기 가령 산 또는 에스테르 말단에 대한 락틱의 상이한 비), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리락틱 산, 폴리글리콜 산, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 크로스카멜로오스, 폴리카프로락톤, 히알루론 산, 알부민, 그의 소듐 클로라이드 블록 공중합체, 그의 염 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 특정한 공중합체 가령 폴리락틱-폴리글리콜 산 블록 공중합체 (PLGA), 폴리글리콜 산-폴리비닐 알코올 블록 공중합체 (PGA/PVA), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC), 폴리카프로락톤-폴리에틸렌 글리콜 블록 공중합체, 크로스카멜로오스 등은, 여기서 요망되는 생분해성 매트릭스에 대해 특히 효과적일 수 있다.

[0046] 몇몇의 실시예에서, 조성물은 열-반응성 중합체를 포함할 수 있다. 열-반응성 중합체의 비-제한적인 예시는 폴리(N-이소프로필 아크릴아미드), 폴리[2-(디메틸아미노)에틸메타크릴레이트], 하이드록시프로필셀룰로오스, 폴리(비닐 카프로락탐), 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트, ABCBA-유형 펜타블록 중합체, 키토산 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 그러한 열-반응성 중합체는 온도의 범위 내에서 특정한 구리-함유 물질에 결합하기 위해 결합 또는 기능화될 수 있고, 주변 환경의 온도를 변화시킬 때, 가령 조성물을 눈과 접촉시키는 것, 조성물의 투여 이후 눈에 열원을 적용하는 것 등에서 구리-함유 물질을 방출한다.

[0047] 보존제의 비-제한적인 예시는 벤잘코늄 클로라이드 (BAK), 세트리모늄, 소듐 퍼보레이트, 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA) 및 그것의 다양한 염 형태, 클로로부탄올 등을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 보존제는 담체 내에 다양한 양으로 존재할 수 있다. 하나의 양상에서, 보존제는 약 0.001 wt%, 약 0.005 wt%, 약 0.01 wt%, 또는 약 0.05 wt%부터 약 0.1 wt%, 약 0.25 wt%, 약 0.5 wt%, 또는 약 1 wt%까지의 담체 내 농도를 가질 수 있다.

[0048] 하나의 특정한 실시예에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 안과 점적일 수 있고 약 50 wt%부터 약 99.9999 wt%까지 양으로 BSS를 포함할 수 있다. 또 다른 특정한 실시예에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 점안제로서 제제화될 수 있고 인공눈물 (즉 리프레시 티어스(Refresh Tears)®, 젠틀(Gentle)®, 오아시스 티어스(Oasis Tears)® 등)을 포함할 수 있다.

[0049] 안과 조성물을 제제화하는 방법에 상관없이, 안과 조성물은 구리-함유 물질의 치료적으로 효과적인 투여량을 투여하기 위한 안과 제형으로서 사용될 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 안과 제형은 투여 당 약 0.0005 μ g부터 약 0.5 μ g까지의 구리를 제공할 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 안과 제형은 투여 당 약 0.006 μ g부터 약 0.06 μ g까지, 약 0.01 μ g부터 약 0.03 μ g까지, 또는 약 0.016 μ g부터 약 0.044 μ g까지의 구리를 제공할 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 안과 제형은 하루 당 약 0.0005 μ g부터 약 5 μ g까지의 구리를 제공할 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 안과 제형은 하루 당 약 0.001 μ g부터 약 2 μ g까지, 약 0.006 μ g부터 약 0.24 μ g까지, 약 0.01 μ g부터 약 0.12 μ g까지, 또는 약 0.016 μ g부터 약 0.18 μ g까지의 구리를 제공할 수 있다. 제형에 의해 제공되는 모든 구리가 필수적으로 생물학적으로 이용 가능하지 않지만, 몇몇의 실시예에서는

생물학적으로 이용 가능하다는 것이 주목된다.

- [0050] 몇몇의 실시예에서, 안과 제형은 구리-함유 물질의 치료적으로 효과적인 양을 제공하기 위한 효과적인 투여 요법(regimen)으로 사용될 수 있다. 효과적인 투여 요법(regimen)은 안과 제형을 하루 당 한 번, 하루 당 두 번, 하루 당 세 번, 하루 당 네 번, 또는 그 이상 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0051] 여전히 다른 실시예에서, 안과 제형은 생분해되기 위해 제제화될 수 있고 선결정된 기간 동안 구리-함유 물질의 조절된 및 지속적인 방출을 제공한다. 여전히 다른 실시예에서, 안과 제형은 조절된 및 지속적인 방식에서 비-생분해성 매트릭스로부터 구리-함유 물질을 방출하기 위해 제제화될 수 있다. 가령 이들 실시예에서, 필요시, 시간, 일, 또는 주에 걸쳐 구리-함유 물질을 방출하기 위해 제형이 제제화될 수 있다. 몇몇의 특정한 실시예에서, 제형은 주 당 약 0.005 mcg의 구리부터 약 250 mcg의 구리까지를 전달하기 위해 제제화될 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 제형은 주 당 약 0.008 mcg부터 약 200 mcg까지, 주 당 약 0.01 mcg 내지 약 150 mcg, 또는 주 당 약 0.1 mcg 내지 약 100 mcg를 전달하기 위해 제제화될 수 있다. 추가로, 제형은 0차 약물 방출 동력학을 갖기 위해 전형적으로 제제화될 수 있다.
- [0052] 제형은 추가의 회석 또는 제조 없이 투여하기 위해 준비된 전-혼합된 조성물로서 용기 내에서 유지되거나 저장될 수 있다. 몇몇의 구체예에서, 단일 용기는 단일 투여량에 적합한 조성물의 부피 또는 양을 보유할 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 단일 용기는 다중 투여량에 적합한 조성물의 부피 또는 양을 보유할 수 있다.
- [0053] 다수의 적합한 용기가 사용될 수 있다. 하나의 양상에서, 용기는 호박색 용기일 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 용기는 유리, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리카보네이트, 폴리비닐클로라이드 등 또는 그의 조합으로 제조될 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 용기는 약 0.5 ml부터 약 50 ml까지의 부피를 가질 수 있다. 또 다른 양상에서, 용기는 약 1 ml부터 약 30 ml까지, 약 5 ml 내지 약 20 ml, 또는 약 3 ml 내지 약 15 ml의 부피를 가질 수 있다. 하나의 양상에서, 용기는 치료적 조성물 또는 제형의 단일 투여량을 보유할 수 있다. 또 다른 양상에서, 용기는 치료적 조성물 또는 제형의 다수의 투여량을 보유할 수 있다.
- [0054] 몇몇의 실시예에서, 약 0.005 mg 내지 약 1 mg의 구리-함유 물질은 용기 내에 포함될 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 약 0.01 mg 내지 약 0.5 mg의 구리-함유 물질은 용기 내에 포함될 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 약 0.001 mg 내지 약 0.5 mg의 구리는 용기 내에 포함될 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 약 0.005 mg 내지 약 0.2 mg의 구리는 용기 내에 포함될 수 있다.
- [0055] 몇몇의 특정한 실시예에서, 제형은, 점안제로서 제제화되고 약 5 μ l부터 약 50 μ l까지의 점적 부피에서 적하 방식으로 조성물을 분배하기에 알맞은 용기 내에 담겨진 국소 안과 제형일 수 있다. 조성물이 점안제로서 제제화된 경우, 몇몇의 실시예에서, 용기는 조성물이 분배될 수 있는 적합한 노즐 또는 팁을 포함할 수 있다. 따라서, 용기는 조성물을 분배하기 위해 전형적으로 접이식이다. 하지만, 몇몇의 경우에서, 조성물이 분배된 이후, 공기는 용기 내로 다시 흡입될 수 있고, 이는 조성물을 오염시킬 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 노즐 또는 팁은 용기 내로 세균 및 다른 오염물의 도입을 예방하거나 최소화하기 위해 밸브 기계 장치, 필터 등 또는 그의 조합을 포함할 수 있다. 부가적으로, 이전에 논의된 것과 같이, 용기는 안과 조성물을 적하 방식으로 분배하기 위해 조정될 수 있다. 예를 들어, 용기는 약 5 μ l부터 약 50 μ l까지, 가령 약 15 μ l, 약 20 μ l, 약 25 μ l, 약 30 μ l, 약 35 μ l, 약 40 μ l, 약 45 μ l, 또는 약 50 μ l의 점적 부피에서 안과 조성물을 분배하기 위해 조정될 수 있다. 몇몇의 특정한 실시예에서, 점적 부피는 약 15 μ l부터 약 40 μ l까지, 약 5 μ l 내지 약 30 μ l, 약 20 μ l 내지 약 30 μ l, 약 25 μ l 내지 약 35 μ l, 또는 약 30 μ l 내지 약 40 μ l일 수 있다.
- [0056] 제형과 함께 추가로 포함되는 것은 투여 기계 장치, 가령 주사기, 점적기, 또는 다른 기계 장치일 수 있다. 부가적인 구체예에서, 적합한 포장은 조성물, 용기, 및 그의 용도에 대한 지시, 및 단일 통합 시스템에서의 임의의 투여 기계 장치를 제공하기 위해 사용될 수 있다.
- [0057] 본 명세서에서 기술된 조성물 또는 제형은 또한 안과 병태를 치료하는 방법에 이용될 수 있다. 그러한 방법은 치료 기간 동안 대상의 눈에 조성물 또는 제형의 치료적으로 효과적인 양을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 본 명세서에서 이전에 언급된 임의의 병태 및 다른 유사한 안과 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0058] 하나의 실시예에서, 조성물 또는 제형은 이를 필요로 하는 눈 당 하루 당 1번 내지 4번 투여될 수 있다. 해당 투여량은 약 5 μ l부터 약 50 μ l까지, 약 5 μ l 내지 약 30 μ l, 약 20 μ l 내지 약 30 μ l, 약 25 μ l 내지 약 35 μ l, 또는 약 30 μ l 내지 약 40 μ l일 수 있다.
- [0059] 치료 기간은 다수의 요소, 가령 병태의 유형 및 중증도, 진단 시 대상의 연령 등에 의존할 수 있다. 전형적으로, 상황에 따라, 치료 기간은, 만성 치료를 위해 약 1 개월부터일 수 있일 수 있다. 예를 들어, 몇몇

의 경우에서, 어린 아동은 만성 치료를 받을 수 있고, 반면 나이 든 아동 및 청소년 (예를 들어 10-18 세)은 2년부터 3년까지 치료받을 수 있고, 젊은 어른 (예를 들어 18-30 세)은 1년부터 2년까지 치료받을 수 있고, 30세의 또는 나이 든 어른은 6개월부터 1년까지 치료받을 수 있다. 따라서, 몇몇의 실시예에서, 만성 치료를 위한 치료 기간은 약 1개월부터일 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 치료 기간은 약 1개월, 약 3 개월, 또는 약 6개월부터 약 12 개월, 약 18 개월, 약 24 개월, 약 30 개월, 약 36 개월까지, 또는 병태가 만족스럽게 해결될 때까지일 수 있다.

[0060] 몇몇의 실시예에서, 안과 조성물은 점안제로서 투여될 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 안과 조성물은 결막하 주사로서 투여될 수 있다. 여전히 다른 실시예에서, 안과 조성물은 국소 필름 또는 콘택트 렌즈의 형태로 투여될 수 있다. 몇몇의 실시예에서, 국소 필름 또는 콘택트 렌즈는, 구리-함유 물질의 조절된 및 지속적인 방출을 제공하기 위해, 시간이 흐르면 생분해되도록 설정될 수 있다.

[0061] 일반적으로, 본 명세서에서 기술된 방법은 치료받지 않은 눈과 비교하여 콜라겐 각막에서의 가교-결합을 증가시킬 수 있다. 보다 구체적으로, 방법은, 치료받지 않은 눈과 비교하여 각막과 관련된 다른 콜라겐 가교-결합뿐만 아니라, 라이시노노르류신 가교-결합 밀도, 히스티딘-하이드록시라이시노노르류신 가교-결합 밀도, 또는 둘 모두를 증가시킬 수 있다. 추가로, 본 명세서에서 기술된 방법은, 치료 없는 각막과 비교하여, 각막에서의 방사상 변형을 적어도 약 10%, 25%, 또는 50% 감소시킬 수 있다. 부가적으로, 본 명세서에서 기술된 방법은, 치료받지 않은 원추각막과 비교하여, 원추각막의 각막 디오퍼터를 감소시킬 수 있다.

[0062]

[0063] 실시예

[0064] 실시예 1 - 구리-함유 활성제는 각막 라이실 산화 효소 활성을 증가시킬 수 있다

[0065] 10% FBS DMEM에서 정상적인 및 원추 각막으로부터 배양된 각막 기질 세포 (n=3 각각)를 BSS 대조군 또는 평형 염류 용액 (BSS) 내 0.0016 mg/mL CuSO₄에 노출시켰고 이후 0.25 μ 필터를 통해 여과했다. 조정 배양 배지에 LOX에 대한 과산화효소-결합 형광 활성 분석을 수행했다.

[0066] 수술 설정에서 멸균 기술로 조직을 수집했다. 조직 샘플을 10 cm 조직 배양 접시에서 옵티졸 용액 내에 저장했다. 각막 조직을 15% 태아 소 혈청 (FBS) DMEM/F12 에서 페니실린/스트렙토마이신과 함께 현탁했다. 상피 및 데스메 막을 입체 현미경 하에 기계적으로 제거했다. 샘플을 수술용 가위를 이용하여 작은 조각으로 추가로 절단했고, 1mg/mL 콜라겐 분해효소를 부가했고; 각막 당 10mL 를 사용했다. 샘플 조각을 10 cm 조직 배양 접시에 도말하고 37° C에서 5% CO₂를 갖는 조직 배양기 내에 배치했다. 5 일 뒤, 세포를 채취했고 10% FBS DMEM에서 페놀 레드 없이 도말했다.

[0067] 암플렉스 레드(Amplex red)를 사용한 과산화효소-결합 형광 분석을 사용하여 배양 배지에서 LOX 효소 활성을 측정했다. 간단히, 각막 기질 세포를 2 mL 배양 배지와 함께 0.2x10⁶ 세포에서 6 웰 플레이트에 배치했다. 3 일 뒤, LOX 효소 활성 분석을 위해 배양을 채취했다. 50 uL 의 각 배양 배지를 블랙 96 웰 플레이트 내에 배치했다. 이후, 50uL 의 2x 분석 완충제 (2.4 M 요소, 100mM 소듐 보레이트 (pH 8.2), 20 mM 1,5-디아미노벤탄, 20 uM 암플렉스 레드(Amplex red) 및 2 단위/mL 서양고추냉이 과산화효소). 평행 분석으로서, LOX 활성을 완전히 약화시킬 수 있는 500 uM 아미노프로피오니트릴 (BAPN) 을 부가했다. 형광 플레이트 판독기를 사용하여 산화된 암플렉스 레드(Amplex red) 의 형광을 매 10 분마다 기록했다. 배경 형광을 뺀 이후, 배양 시간에 대한 형광 강도를 표시했다 (도 1A 및 1B).

[0068] 과산화효소-결합 형광 lox 활성 분석에 기초하여, 도 1A-1B에서 보여진 것과 같이, 구리가 정상적인 및 원추 각막 섬유아세포에서 lox 효소 활성을 극적으로 증가시켰다는 것을 알 수 있다. 이는 원추각막에서의 lox 활성을 향상시키는 것에 의해 구리가 콜라겐 가교-결합을 증가시킬 수 있는 가능성을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0069] 실시예 2 - 구리-함유 활성제는 콜라겐 각막에서의 가교-결합을 증가시킬 수 있다

[0070] 샘플 제조: 각각의 사람 원추각막을 이등분했다. 절반을 옵티졸 용액에서 0.0016 mg/ml CuSO₄로 1 주 동안 처리했고 다른 절반은 처리하지 않고 놔두었다. 일주일 후 각각의 각막을 향후 분석을 위해 영하 80° C에서 유지했다.

[0071] 샘플 추출: 각막 샘플을 pH 7.4 PBS 로 세척했고 액체 질소에서 분말화했고 동결 분쇄기로 분쇄했다. 각막 샘플을 48 시간 동안 4° C 에서, pH 7.4 0.05 M 트리스 완충제에서 0.5 M EDTA로 탈염화했다. 불용성 분획을 5000g

에서 47°C 에서 20 분 동안 원심분리에 의해 증류수로 두 번 세척했고 동결건조했다. 동결건조 샘플을 24 시간 동안 110° C 에서 진공에서 일정하게 끓는 재증류된 6 N HCl로 가수분해했다. 가수 분해물을 2.5 N NaOH로 중화시켰고 증류수에서 용해했다. HPLC에 의해 라이시노노르류신 (LNL) 및 히스티디노하이드록시라이시노노르류신 (HHL)에 대해 각각 분석을 수행했다.

[0072] 라이시노노르류신 (LNL)에 대한 HPLC 방법: 아미노산 분석은 단백질 화학 및 식품 분석에서 중요한 응용 분야이다. 이 분야에서 많은 상이한 응용이 존재한다. 기술을 사용하기에 용이하고 간단하기 때문에, 역상 LC가 뒤따르는 자동화된 전 컬럼 유도체화는 능률적인 분석을 위한 유용한 절차가 된다. 라이시노노르류신 (LNL)의 빠르고 민감한 분석을 위해 애질런트 1290 인피니티 LC 시스템을 자동화된 전 컬럼 유도체화와 함께 사용했다. 이 방법을 위해 사용되는 컬럼은 애질런트 ZORBAX 이클립스 플러스 RRHD C18 (3.0 mm X 50 mm, 1.8 μm)이고 용매 A로 이루어진 이동상: 10 mM 디소듐 포스페이트 +10 mM 소듐 테트라보레이트 pH 8.2 및 용매 B: ACN/MeOH/H₂O (45:45:10)

[0073] 히스티디노하이드록시라이시노노르류신 (HHL)에 대한 HPLC 방법: 25 ml 의 단백질 가수 분해물 샘플 (총 아미노산 농도로써 3 mM 미만)에, pH 9.5 0.26 M 보레이트 완충제에서의 50 μl 의 1.5 mM Ne -메틸-L-라이신 하이드로클로라이드 (Mly), 및 50 μl 의 아세톤을 1.5-ml 반응 바이알 내에 추가했다. 이후 25 μl 의 FMOC-C1 시약 (아세톤 내 6 mM FMOC-C1)을 추가했고 실온에서 2 분 동안 혼합물을 반응시켰다. 과잉 FMOC-C1 시약을 제거하기 위해 반응 혼합물을 350 ml 의 펜탄으로 두 번 추출했다. 수성 상을 크로마토그래피 시켰다.

[0074] 각막 가교-결합은 조직 특이적이다. 사람 각막에서 발생하는 우세한 가교-결합은 라이시노노르류신 (LNL)이다. LNL은 그 다음의 다가 가교-결합 가령 히스티딘-하이드록시라이시노노르류신 (HHL)을 위한 빌딩 블록이다. 정상적인 및 원추 각막인 사람 각막을 1 주 동안 0.0016 mg/ml CuSO₄로 처리했다. 이후, LNL (도 2A-2C) 및 HHL (도 3A-3C) 의 수치를 측정하기 위해 HPLC 분석을 수행했다.

[0075] 실제로, 구리 처리한 각막에서 LNL 및 HHL 수치의 현저한 증가를 관찰했다. 도 2A에서 보여진 것과 같이, 위에서 기술된 것과 같이, CuSO₄로 처리한 사람 원추각막에서 LNL 가교-결합을 관찰했다. 그에 반해서, 도 2B에서 보여진 것과 같이, CuSO₄로 처리하지 않은 원추각막에서 LNL 가교-결합을 관찰하지 못했다. 도 2C는 LNL 가교-결합 또한 정상적인 각막 내에 존재한다는 것을 보여준다.

[0076] 유사하게, 도 3A에서 보여진 것과 같이, 위에서 기술된 것과 같이, HHL 가교-결합 또한 CuSO₄로 처리한 사람 원추각막에서 관찰된다. 그에 반해서, 도 3B에서 보여진 것과 같이, 무시해도 될 정도의 수치인 HHL 가교-결합을 CuSO₄로 처리하지 않은 원추각막에서 관찰했다. 도 3C는 CuSO₄ 로 처리하지 않은 원추각막에서 관찰된 수치보다 더욱 높은 정상적인 각막 내 HHL 가교-결합 수치를 보여준다.

[0077] 따라서, CuSO₄ 처리는 원추각막에서 LNL 및 HHL 가교-결합 둘 모두의 증가를 분명히 제공했다.

[0078] 실시예 3 - 구리-함유 물질을 이용한 처리는 각막 강도를 증가시킨다

[0079] 각막 방사상 변형 측정을 사람 카테바 각막에서 및 토끼 각막에서 수행했다. 실시예 1에서 이전에 언급된 것과 같이 사람 카테바 각막 (n=2 쌍)을 배양했다. 처리한 그룹을 0.0016 mg/ml CuSO₄ 에서 2 주 동안 침지시켰다. 샘플은 양 쪽 말단에 공막의 일부를 또한 함유했다. 조직 탈수를 최소화하기 위해 공막-각막-공막 띠의 표면에 미네랄 오일을 도포했다. 토끼 각막을 4 그룹으로 나눴다. 두 그룹은 하루 당 3 번 CuSO₄ 0.0025 mg/ml 또는 하루 당 1 번 CuSO₄ 0.0025 mg/ml 를 처리받은 그룹이었다. 두 그룹은 오로지 BSS만 받는 대조군의 역할을 했다.

[0080] 5-30 mmHg 로 조절된 압력을 적용한 모터 및 변환기 사이에 샘플을 결합했고 그 결과로 생긴 방사상 변형을 측정했다. 두 그리핑 죠 사이의 샘플 길이는 대략 10 mm였다. 너비 및 두께를 포함하는, 샘플 기하학적 정보를 유량계 시스템 분석기 (RSA) 조작 패널에 입력했다. 초음파 각막두께측정계 (DGH 550 Pa-chette2; DGH Technology, Exton, PA)에 의해 샘플 두께를 측정했다.

[0081] 결과는 구리 설페이트 처리 이후 현저한 강성의 증가 및 방사상 변형의 감소를 보여준다 (도 4). 치료된 각막에서의 20mmHg 에서의 안구 맥박에 의해 유발된 평균 피크 방사상 변형은 치료받지 않은 각막에서보다 약 1.5 배 더욱 낮았다. 이것은 약 50% 의 각막 강도 증가를 나타내고, 이는 심한 각막 반응에서의 가교-결합 결과를 입증한다. 추가로, 도 5에서 보여진 것과 같이, CuSO₄을 이용한 처리 또한 레이저 가교-결합으로 관찰되는 것과 필

적하는 각막의 생체역학을 제공했다.

[0082] 실시예 4 - 토끼 각막 지형도

[0083] 특정한 영역의 각막 곡률을 각막 지형도에 의해 모니터링했고, 결과를 굴절 값으로 표시한다. 0.0025 mg/ml 의 구리 설페이트 (CuSO_4) 를 뉴질랜드 흰 토끼에 하루 당 1 번 및 하루 당 3 번의 투여량으로 투여했다. 부가적으로, 높은 농도의 샘플 0.025 mg/ml 를 처리 기간 동안 뉴질랜드 토끼에 하루 당 1 번 투여했다. 3 개의 다른 대조군에 점적, BSS, 또는 인공눈물을 투여하지 않았다. 각각의 6개 그룹은 각각 6개의 실험 대상을 포함했다. 처리 이전 및 5 주 동안 매 주 지형도 이미지를 얻었다. 디오퍼터 측정은 3 mm 에서의 평균 K 값이다. 이들 값을 1 개월 및 1 년 이후 레이저 가교-결합 각막에서의 디오퍼터 측정과 비교했다.

[0084] 도 6에서 알 수 있는 것과 같이, 대조군과 비교하여 처리 그룹에서의 디오퍼터 측정에서 더욱 큰 감소가 있었다. 추가로, CuSO_4 를 이용한 1 개월의 처리는 1 년 이후 레이저 가교-결합 각막에서 관찰된 것과 같이 유사한 디오퍼터 측정을 제공했다.

[0085] 실시예 5 - 생체 내 구리 점안제의 안전성

[0086] 구리 설페이트 (CuSO_4) 용액을 0.0025 mg/ml 의 농도로 제조했고 하루 당 3 번 (TID) 또는 하루 당 한 번 (QD) 토끼에 투여했다. 슬릿-램프 생체현미경검사법 및 하이텔베르크 스펙트랄리스 전안부광간섭단층촬영 (AS-OCT)를 이용하여 전안부 평가를 수행했다. 눈 조직 내 구리 수치를 위해 1 일, 1 주, 4 주, 및 6 주 각각에서 두 토끼 ($n=4$ 눈)를 희생시켰고 대조군 (점적 없음) 토끼와 비교했다. 안방수, 유리체, 망막, 각막, 수정체, 및 혈액 샘플을 유도 결합 플라즈마 질량 분석기 (ICP-MS)를 사용하여 구리 이온을 분석했다.

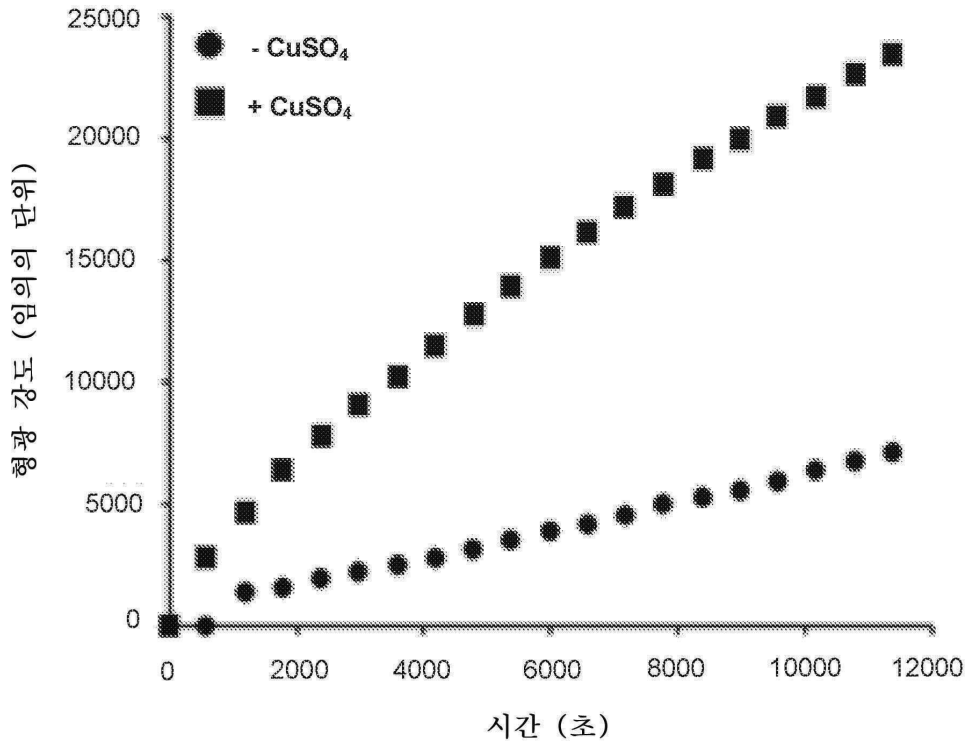
[0087] 42 일 이후 0.3 ml/kg 안락사 용액의 정맥 내 주사에 의해 토끼 ($n=2$)를 희생시켰고 염증, 조직 손상, 흉터 및 섬유증의 징후에 대한 조직학적 평가 및 관독을 위해 눈을 적출했다. 10% 포르말데히드-글루탈알데히드 용액에서 전안부를 고정했고, 단계별 알코올로 탈수했고, 파라핀 내에서 포매했고, 마이크로톰을 이용하여 절단했다. 적절한 염색을 이용하여 절편을 염색했다 (헤마톡실린-에오신 및 마손 트라이크롬).

[0088] 망막전위도검사 (ERG) 측정에는 Cu 를 이용한 치료로 인한 영향이 없었다. 추가로, 임의의 해부된 눈 조직에서 독성이 관찰되지 않았다. 부가적으로, 레이저 가교-결합이 최대 약 1 년까지 각막 혼탁을 유발할 수 있는 반면, 각막 혼탁이 관찰되지 않았다. 이들 결과가 도 7A-7B에서 추가로 보여진다. 도 7A는 Cu 처리 6 주 이후 헤마톡실린-에오신 염색된 각막의 이미지를 보여준다. 도 7B는 Cu 처리 6 주 이후 헤마톡실린-에오신 염색된 망막/맥락막의 이미지를 보여준다.

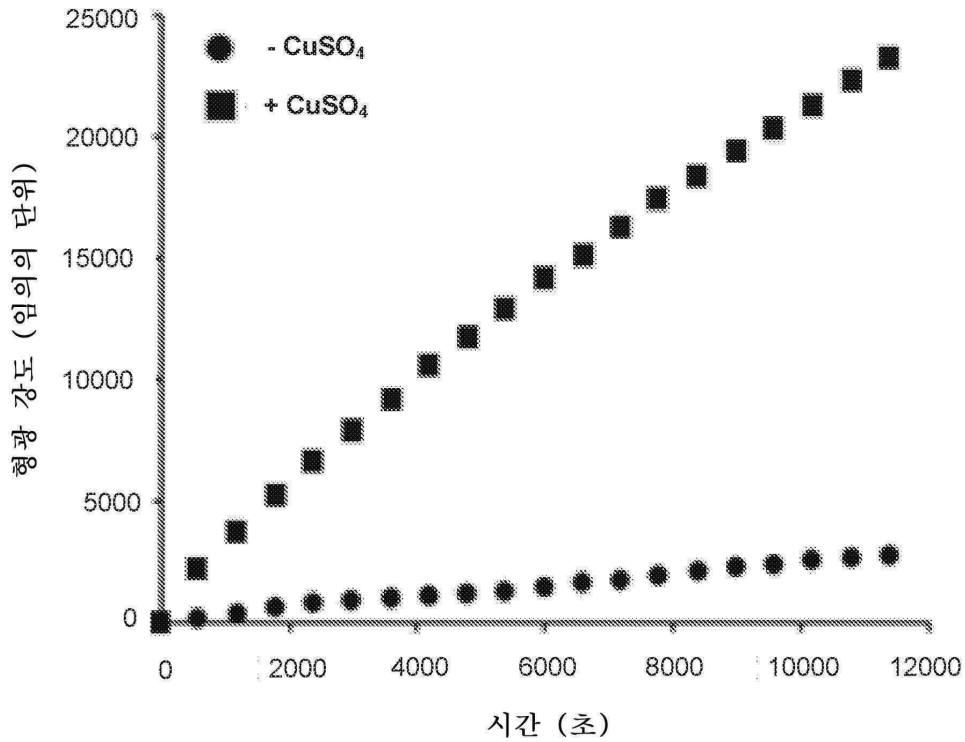
[0089] 상기-기술된 방법은 오로지 본 발명의 몇몇의 구체예의 예시인 것이 이해되어야 한다. 많은 개질 및 대체 방식이 본 발명의 진정한 의미 및 범위를 벗어나지 않고 본 업계의 숙련가에 의해 고안될 수 있고 첨부된 청구항은 그러한 개질 및 방식을 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 발명이 현재 본 발명의 가장 실용적이고 바람직한 구체예로 여겨지는 것과 관련되어 특이성 및 세부 사항과 함께 위에서 기술되면서, 본 명세서에서 설명된 원리 및 개념으로부터 벗어나지 않은 변형이 포함될 수 있다는 것이 본 업계의 숙련가에게 명백할 것이다.

도면

도면1a

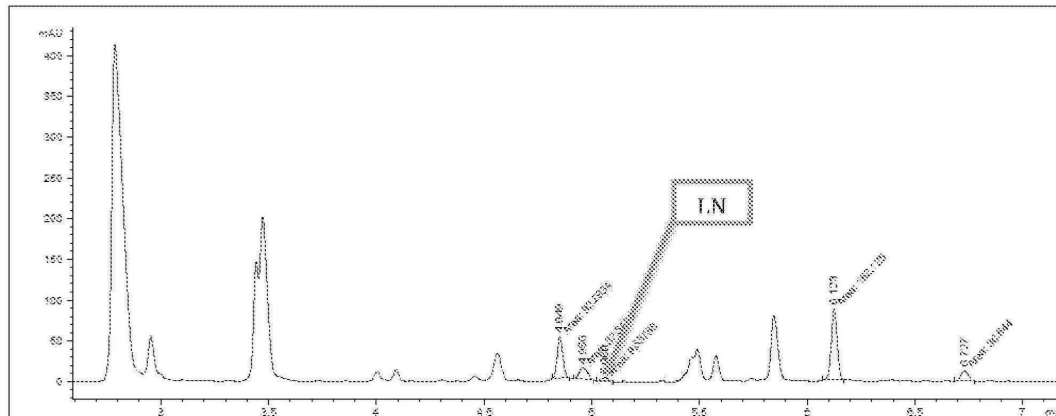


도면1b



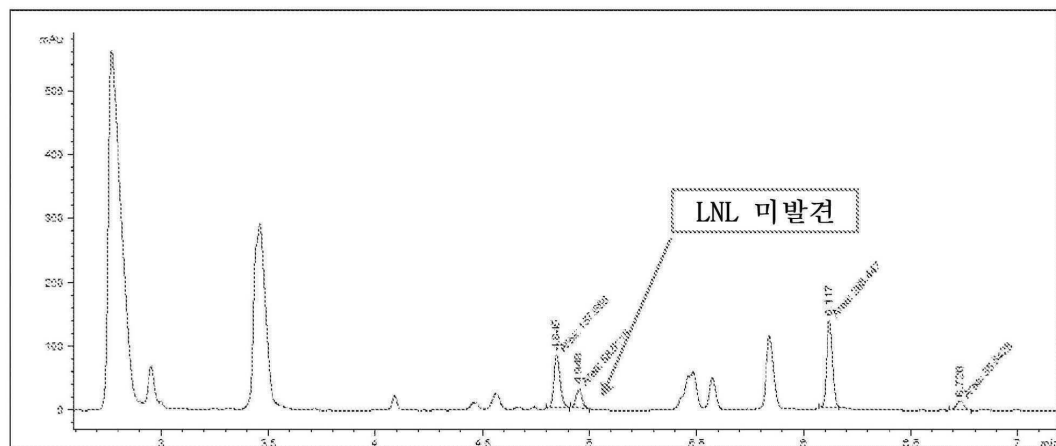
도면2a

사람 원추각막 (Cu 처리됨)



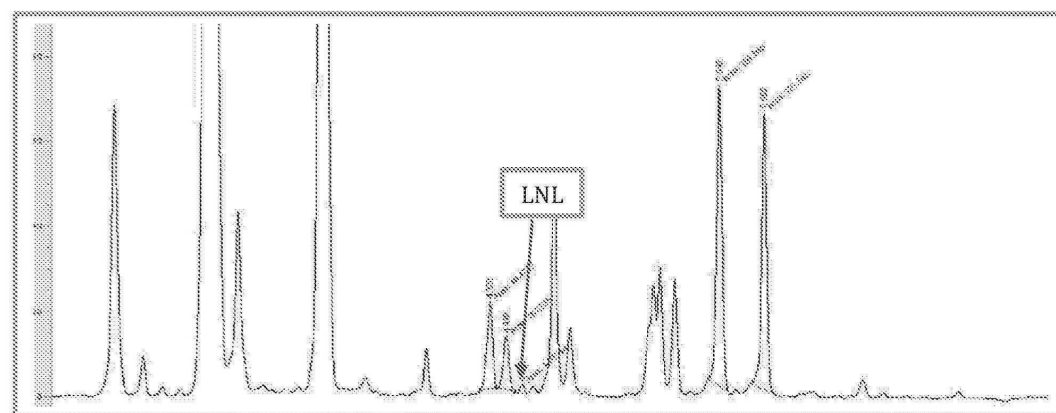
도면2b

사람 원추각막 (Cu 처리되지 않음)



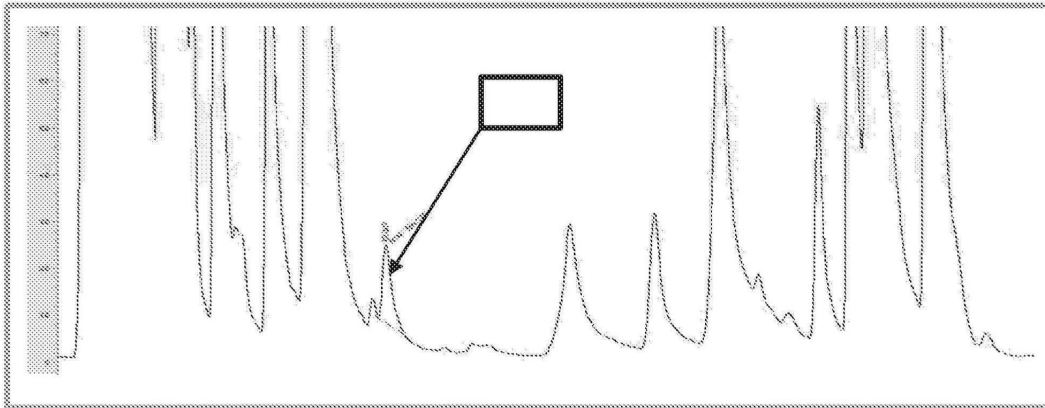
도면2c

사람 정상 각막:



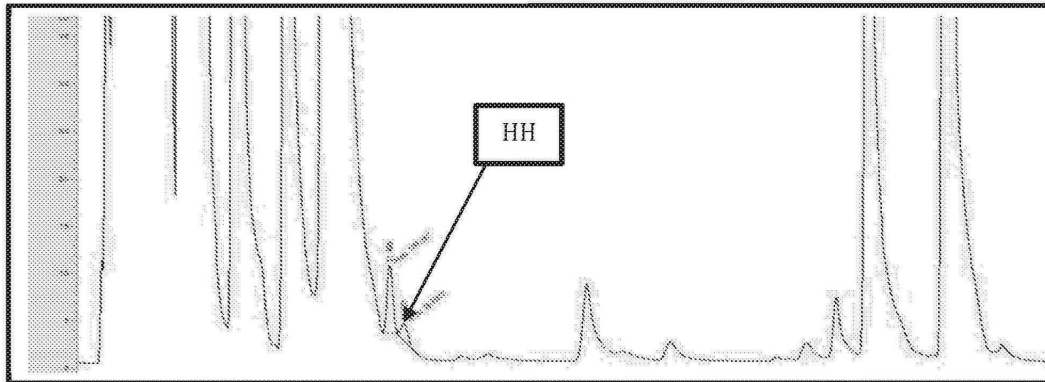
도면3a

사람 원추각막 (Cu 처리됨)



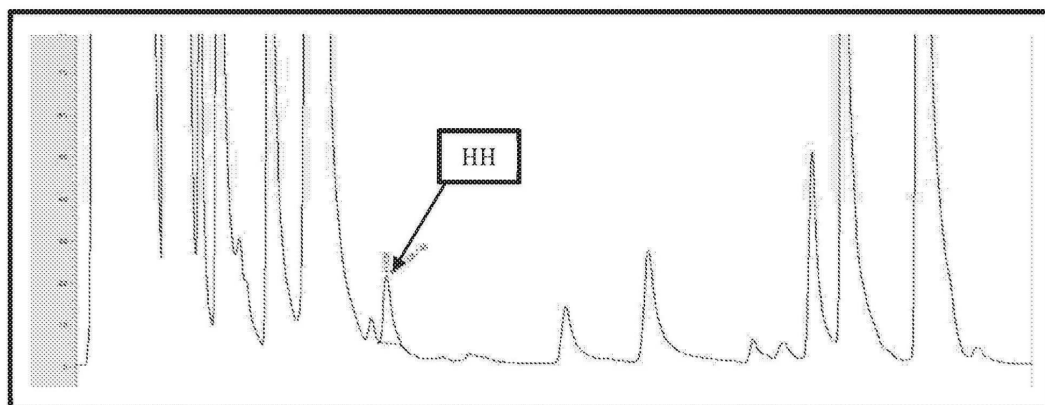
도면3b

사람 원추각막 (Cu 처리되지 않음)

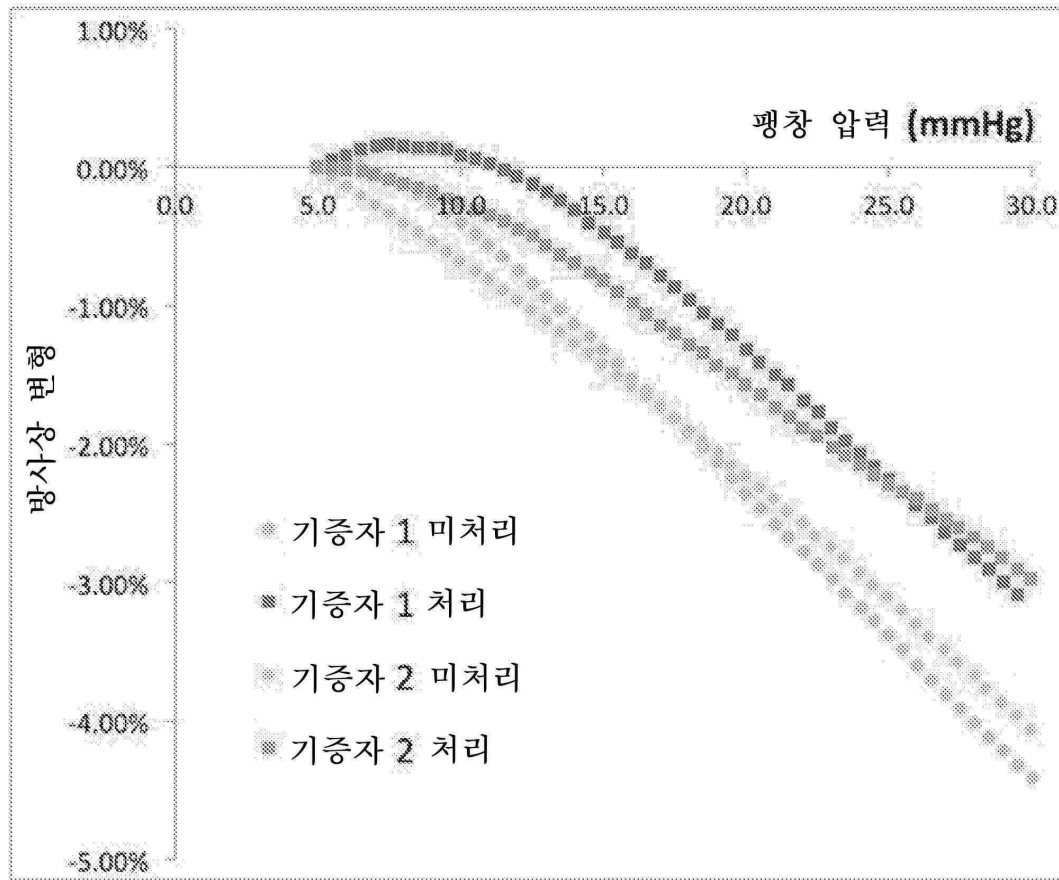


도면3c

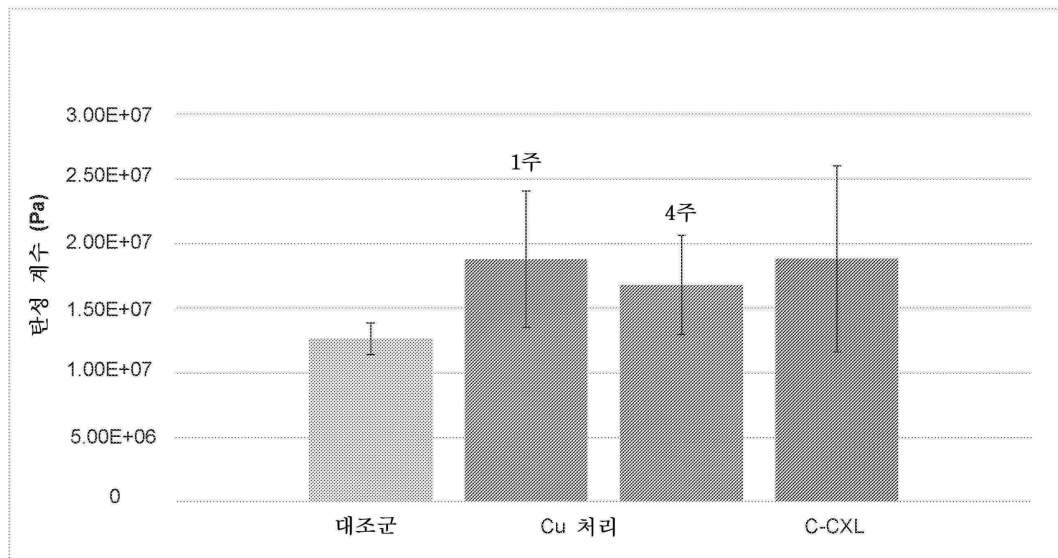
사람 정상 각막:



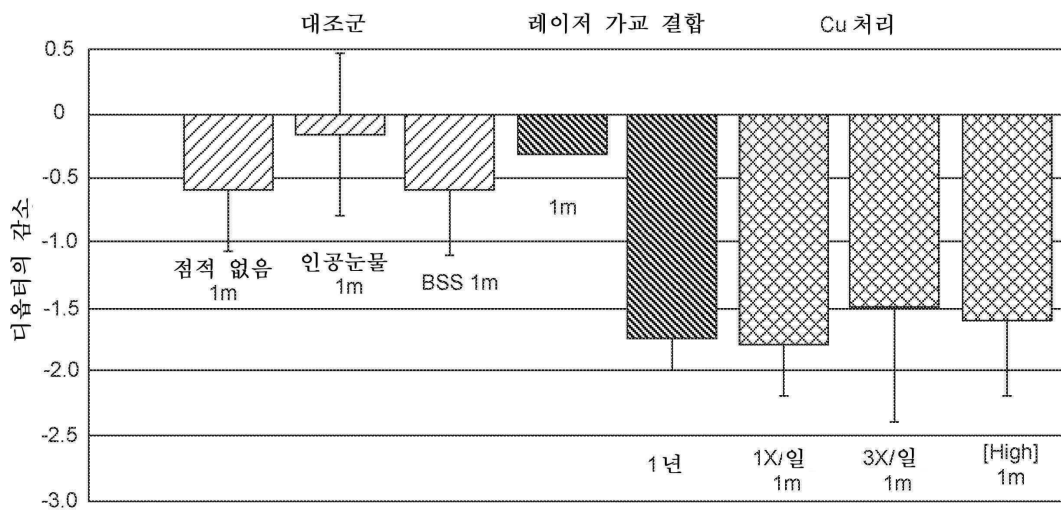
도면4



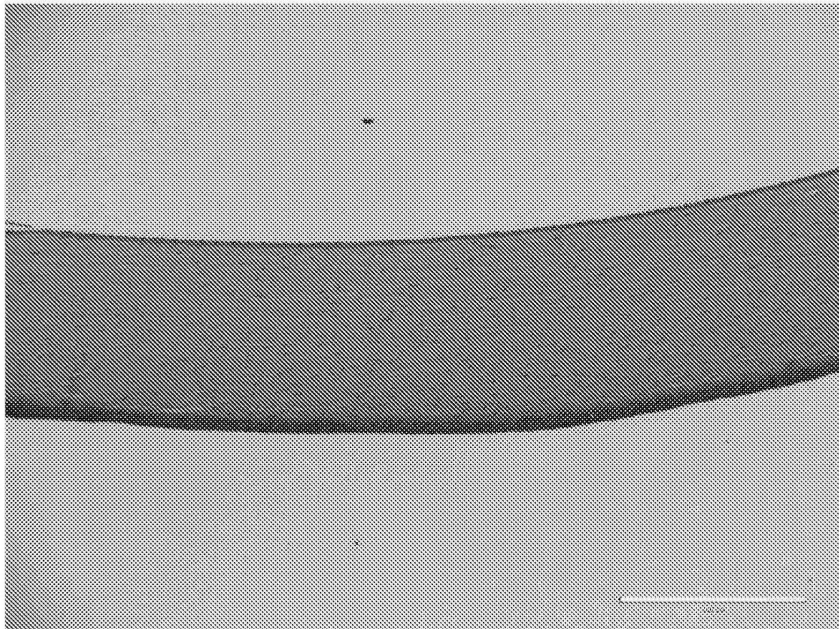
도면5



도면6



도면7a



도면7b

