



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0040381

(43) 공개일자 2007년04월16일

(21) 출원번호 10-2007-7002456

(22) 출원일자 2007년01월31일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년01월31일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/023113

(87) 국제공개번호 WO 2006/007510

국제출원일자 2005년06월30일

국제공개일자 2006년01월19일

(30) 우선권주장 60/584,514 2004년07월01일 미국(US)

(71) 출원인 세펜스 아이 리써치
미국 02114 매사추세츠주 보스턴 스타니포드 스트리트 20
존슨 앤드 존슨 비전 케어, 인코포레이티드
미국 플로리다주 32256 잭슨빌 스위트 100 센츄리온파크웨이 7500

(72) 발명자 데이나, 레자
미국 02139 매사추세츠주 캄브릿지 플레즌트 스트리트 #302 165
샤움버그, 데브라
미국 02139 매사추세츠주 캄브릿지 플레즌트 스트리트 #103 165
몰락, 프랭크
미국 32003 플로리다주 오렌지 파크 와일드펀 드라이브 1543
커퍼, 레노라
미국 32223 플로리다주 잭슨빌 피치 오차드 드라이브 12306
마하데반, 쉬브
미국 32003 플로리다주 오렌지 파크 화이트 도그우드 레인 1905
로렌즈, 캐씨, 오스본
미국 43220 오하이오주 콜롬버스 크리스웰 드라이브 3894
라쉬드, 사아디아
미국 02114 매사추세츠주 보스턴 비콘 힐 헨콕 스트리트 41

(74) 대리인 장수길
김영

전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 눈의 장애 및 상태를 치료하는 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산을 포함하는 조성물 및 그의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 이러한 조성물을 사용하는 치료방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

적어도 하나의 오메가-6 지방산 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함하는 안과용 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 오메가-6 지방산이 비-염증 촉진성인 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 리놀레산 및/또는 아라키돈산을 실질적으로 함유하지 않는 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 계면활성제를 포함하는 조성물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 계면활성제가 약 1 내지 약 15 중량%인 조성물.

청구항 6.

제4항에 있어서, 계면활성제가 약 1 내지 약 10 중량%인 조성물.

청구항 7.

제1항에 있어서, 계면활성제가 에톡실화 소르비탄 모노올리에이트, 에톡실화 메틸 글루코사이드, DOE 120, 역 플루로닉 계면활성제, 스펀 (SPAN) 계면활성제, 또는 이들의 혼합물인 조성물.

청구항 8.

제1항에 있어서, 안구 투여에 적합한 조성물.

청구항 9.

제1항에 있어서, 점안제를 포함하는 조성물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 오메가-6 지방산 화합물이 리놀레산의 비-염증성 유도체인 조성물.

청구항 11.

제1항에 있어서, 오메가-3 지방산 화합물이 알파 리놀렌산 또는 그의 유도체인 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 오메가-6 지방산 화합물이 감마리놀렌산, 디호모감마리놀렌산, 또는 둘 다인 조성물.

청구항 13.

제1항에 있어서, 오메가-3 지방산 화합물이 아이코사펜타에노산, 도코사헥사에노산, 또는 둘 다인 조성물.

청구항 14.

제1항에 있어서, 국소 투여를 위해서 제제화된 조성물.

청구항 15.

제1항에 있어서, 약제학적 조성물이 주사용 조성물인 조성물.

청구항 16.

제1항에 있어서, 서방출성 장치를 포함하는 조성물.

청구항 17.

제1항에 있어서, 오메가-3 지방산 대 오메가-6 지방산의 비가 약 10:1 내지 약 1:1인 조성물.

청구항 18.

제1항에 있어서, 오메가-3 지방산 대 오메가-6 지방산의 비가 약 5:1 내지 약 1:1인 조성물.

청구항 19.

제1항에 있어서, 오메가-3 지방산 대 오메가-6 지방산의 비가 약 5:1인 조성물.

청구항 20.

제1항에 있어서, 오메가-3 지방산 대 오메가-6 지방산의 비가 약 1:1인 조성물.

청구항 21.

개체의 안구 표면을 제1항에 따르는 조성물의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 개체에서 건성안을 치료하는 방법.

청구항 22.

제21항에 있어서, 오메가-3 지방산이 아이코사펜타에노산, 도코사헥사에노산, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 23.

제21항에 있어서, 오메가-6 지방산이 감마리놀렌산, 디호모감마리놀렌산, 또는 이들의 조합인 방법.

청구항 24.

제21항에 있어서, 조성물이 점안제를 포함하는 방법.

청구항 25.

개체의 병에 걸린 눈에 제1항의 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 부속기 염증을 치료하는 방법.

청구항 26.

제25항에 있어서, 개체가 그의 치료가 필요한 것으로 확인된 방법.

청구항 27.

제25항에 있어서, 오메가-3 지방산이 아이코사펜타에노산, 도코사헥사에노산, 또는 둘 다인 방법.

청구항 28.

제25항에 있어서, 오메가-6 지방산이 감마리놀렌산, 디호모감마리놀렌산, 또는 둘 다인 방법.

청구항 29.

제25항에 있어서, 조성물이 점안제를 포함하는 방법.

청구항 30.

제1항의 조성물의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물을 국소 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 눈의 편안함을 증가시키는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 조성물이 점안제로서 투여되는 방법.

청구항 32.

적어도 하나의 오메가-6 지방산 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함하는, 눈에 투여하기 위한 멸균 제제.

청구항 33.

제32항에 있어서, 리놀레산 및/또는 아라키돈산을 실질적으로 함유하지 않는 제제.

청구항 34.

제32항에 있어서, 오메가-3 지방산이 아이코사펜타에노산, 도코사헥사에노산, 또는 둘 다를 포함하는 멸균 제제.

청구항 35.

제32항에 있어서, 오메가-6 지방산이 감마리놀렌산, 디호모감마리놀렌산, 또는 둘 다를 포함하는 멸균 제제.

청구항 36.

제32항에 있어서, 투여가 국소 투여인 멸균 제제.

청구항 37.

제1항의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체의 눈에서 오메가-3 지방산 대 오메가-6 지방산의 비를 정규화시키는 방법.

청구항 38.

제37항에 있어서, 정규화된 비가 약 1:1 내지 약 10:1인 방법.

청구항 39.

a) 첫번째 계면활성제를 식염수 용액과 혼합시키고;

b) 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및/또는 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 단계 a)의 용액과 접촉시키는 단계를 포함하는, 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산을 포함하는 조성물의 제조 방법.

청구항 40.

제39항에 있어서, 혼합 및/또는 접촉 단계가 실온에서 수행되는 방법.

청구항 41.

제39항에 있어서, 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및/또는 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 1시간에 걸쳐서 단계 a)의 용액과 접촉시키는 방법.

청구항 42.

제39항에 있어서, 두번째 계면활성제를 단계 c) 이전에 단계 a)의 용액과 혼합시키는 방법.

청구항 43.

제39항에 있어서, 첫번째 계면활성제가 에톡실화 메틸 글루코사이드, 에톡실화 소르비탄 모노올리에이트, DOE 120, 역플루로닉 계면활성제, 스펠 계면활성제, 또는 이들의 혼합물인 방법.

청구항 44.

제42항에 있어서, 두번째 계면활성제가 에톡실화 메틸 글루코사이드, 에톡실화 소르비탄 모노올리에이트, DOE 120, 역플루로닉 계면활성제, 스펠 계면활성제, 또는 이들의 혼합물인 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 지방산을 포함하는 조성물을 투여함으로써 눈의 상태 및 장애를 치료하는 것에 관한 것이다.

배경기술

건성안증후군(dry eye syndrome; DES)은 미국에서 유행하는 눈의 상태이며, 눈의 보호를 요구하는 빈번한 이유이다. 눈의 불편함은 공통적인 환자의 병소이다. 또한, DES는 읽고, 컴퓨터를 사용하고, 야간에 운전하고, 전문적인 작업을 수행하는데 있어서의 문제점인 감소된 기능적 시력을 야기할 수 있다.

DES의 병인론 및 병원론을 결정하는데 있어서의 진행에도 불구하고, 현재의 지식은 부적절하며, DES에 대한 가장 통상적인 치료법인 인공눈물은 단지 일시적이며, 불완전한 증상적 완화를 제공한다. 따라서, DES에 대한 새로운 형태의 치료법을 확인하는 것이 필요하다.

"필수" 지방산으로 알려진 특정의 화합물은 인체에 의해서 생산되지 않으며, 음식 섭취를 통해서 시스템 내로 도입된다. 필수 지방산은 다수의 결정적 기능을 위해서 신체에서 사용되는 지질-기본 대사산물의 광범위한 배열을 생산하기 위하여 신체에서 사용된다.

눈의 표면은 정상적으로는 3 층으로 구성된 눈물막(tear film)에 의해서 잠겨있으며, 이 눈물막의 가장 표재층은 눈물막의 수층을 덮은 지질층이다. 눈물막의 지질층 그 자체는 서로 상호작용하는 다수의 극성 및 비극성 지질요소로 구성된다. 이것은 또한, 눈물막의 다른 층에 존재하는 단백질 및 펩타이드를 함유한다. 지질층은 눈물막 상에서의 그의 물리적 존재와 관련된 기능(예를 들어, 증발을 지연시킴) 뿐만 아니라 그의 생화학적 특성(예를 들어, 표면에 염증의 조절에 관련된 분자를 제공함)과 관련된 기능을 갖는다. 지질층에서의 변형은 건성안증후군을 포함한 다양한 안구 표면 장애와 연관되는 것으로 알려져 있다. 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)에서 나타나는 것과 같은 수성 또는 눈물-결핍성 건성안(dry eye)의 "전형적" 형태를 포함하는 대부분의 건성안증후군은 지질 이상과 연관된다.

불포화된 지방산은 그들의 탄화수소 사슬의 길이, 및 그들의 이중결합의 수 및 위치를 특징으로 한다. 지방산의 두가지 군은 인간의 건강에 필수적인 것으로 생각되며, 이들이 다른 지방산으로부터 합성될 수는 없기 때문에 반드시 음식으로부터 섭취되어야 한다. 이들에는 리놀렌산 (LA)으로부터 유도된 오메가-6 지방산 및 알파 리놀렌산 (ALA)으로부터 유도된 오메가-3 지방산이 포함된다. LA는 식물성 식용유, 쇠고기 및 유제품에 존재하는 것으로 일반적인 미국인 식사에 높은 수준으로 존재하며, 주로 LA의 아라키돈산 (AA)으로의 전환을 통해서 오메가-3 FA의 유익한 효과를 무효화시킴으로써 부분적으로 염증을 촉진시키는 원인이 되는 것으로 생각된다. AA는 또한, 육류 공급원으로부터 직접적으로 소비된다. 이것은 사이클로옥시게나제 (COX-2) 및 리폭시게나제 (이들은 둘 다 눈의 표면상에서 활성화이다)에 의해서 대사되어 프로스타글란딘 E2 (PGE2) 및 류코트리엔 B4 (LTB4)를 포함한 다수의 강력한 전염증성 아이코사노이드를 형성한다. 감마리놀렌산 (GLA)은 효소 델타-6 데사투라제 (desaturase)의 작용에 의해서 LA로부터 형성될 수 있는 또 다른 오메가-6 지방산이며, 역시 오메가-6 지방산인 디호모감마리놀렌산 (DGLA)로 더 연장될 수 있다. AA와는 반대로, GLA 및 DGLA는 염증성 활성의 감소를 유도하는 것으로 생각된다. 그러나, 델타-6 데사투라제의 활성은 몇가지 질병에서 손상되는 것으로 보인다. 오메가-6 지방산의 대사경로의 검사는 GLA의 증가가 AA의 증가를 유도하는 것을 시사할 수 있지만, 연구는 이것이 반드시 나타나지 않음을 나타낸다. 이것은, 산화적 효소에 대하여 AA와 경쟁하는 DGLA는 대사되어 공지된 항염증성 및 면역조절성 특성을 갖는 아이코사노이드인 프로스타글란딘 E1 (PGE1)을 형성하기 때문에 중요한 관찰결과이다. 실제로, 경구적 GLA 보충의 연구는 PGE1의 증가된 생산 및 PGE4 및 LTB4를 포함하는 염증성 아이코사노이드의 감소된 생산을 나타낸다. DGLA는 또한, 건성안증후군의 병원론에서 유의적인 역할을 수행하는 것으로 생각되는 T-림프구 상에 직접적으로 작용함으로써 프로스타글란딘 독립적 방식으로 면역반응을 변조시킬 수도 있다.

GLA의 항염증성 효과는 오메가-3 지방산의 풍부한 공급이 있는 셋팅 (setting)에서 증진될 수 있는데, 이는 이들 지방산이 또한 효소 기질로서 AA와 경쟁하기 때문이다. 들리는 바에 의하면, 오메가-3 지방산의 섭취는 막 AA의 레벨의 감소 및 이에 따라 전염증성 아이코사노이드의 생산의 감소를 제공한다. 이것은 실질적으로 덜 염증성인 3-계열의 프로스타글란딘 (TXs) 및 5-계열의 류코트리엔 (LTs)를 포함한 아이코사펜타에노산 (EPA)-유도된 아이코사노이드의 증가된 생성에 의해서 병행된다. 오메가-3 지방산 EPA 및 도코사헥사에노산 (DHA)은 인간에 의해서 주로 기름진 생선의 소비를 통해서 취득되지만, 이들은 또한 특징의 종자 (예를 들어, 아마, 평지, 치아 (chia), 페릴라 (perilla) 및 검은까치밥나무 (black currant)) 또는 잎 (예를 들어, 쇠비름 (purslane))에서 소비되는 ALA의 전환을 통해서 체내에서 합성될 수도 있다. EPA 및 DHA는 또한, 사이클로옥시게나제에 의한 AA 산소화를 경쟁적으로 억제하며, EPA는 리폭시게나제에 대한 기질로서 작용할 수 있고, 이렇게 하여 강력한 염증성 AA-유도된 아이코사노이드의 생산을 더 감소시킬 수 있다. 오메가-3 지방산은 또한 부착분자의 발현 및 전염증성 사이토킨인 인터류킨 1 베타 (IL-1 베타), 인터류킨 6 (IL-6) 13 및 종양괴사인자 알파 (TNF-알파)의 생산을 감소시키는 것으로 나타났다. 이들 분자는 건성안증후군의 병원론에 관련된다.

지방산의 경구적 섭취는 고칼로리 섭취와 연관되며, 종종 위장관계 부작용으로 인하여 잘 허용되지 않는다. 따라서, 건성안증후군 및 눈의 염증을 포함한 다양한 눈이 장애 및 상태를 치료하기 위한 조성물 및 방법이 필요하다.

발명의 요약

일부의 구체예에서, 본 발명은 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 개체의 안구 표면을 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 개체에서 건성안을 치료하는 방법을 제공한다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 개체의 병에 걸린 눈에 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 부속기 (adnexal) 염증을 치료하는 방법을 제공한다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 포함하는 조성물을 국소 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 눈의 편안함을 증가시키는 방법을 제공한다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함하는, 눈에 투여하기 위한 멸균제제를 제공한다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 개체의 눈에서 오메가-3 지방산 대 오메가-6 지방산의 비를 정규화시키는 방법을 제공한다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산을 포함하는 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

실시예

실시예 1: 건성안 동물 모델

정상적인 건강한 마우스는 이들을 이하에 기술한 조절된 환경챔버 (controlled environmental chamber; CEC)에서 건조 환경에 연속적으로 노출시킴으로써 건성안을 갖도록 유도할 수 있다. CEC에서 마우스는 실험의 전기간에 걸쳐서 30% 미만의 낮은 상대습도 (평균 및 표준편차 $19\% \pm 4\%$), 큰 기류 (15 lit/분) 및 항온 ($21-23^{\circ}\text{C}$)에 연속적으로 노출시켰다. 표준 케이지 (cage) 내의 마우스는 70% 이상의 상대습도 (평균 및 SD $78\% \pm 5\%$), 기류 부재 및 동일한 온도에 노출시켰다. 또한, CEC 내에 위치하는 마우스는 또한, 눈물 분비의 약물학적 억제제를 야기하는 활성 약제인 스코폴라민으로 처리하였다. CEC 및 스코폴라민의 조합은 심각한 건성안을 발생시킨다.

서방출성 경피적 스코폴라민 패치 (스코프 패치 (scop patch))는 노바티스 (Novartis, Summit, NJ)로부터 수득하였다. 패치의 1/4을 매 48시간 마다 마우스의 탈모된 중간 꼬리에 적용한다.

조절된 환경챔버:

CEC는 기류 및 습도의 조정 및 온도의 조절이 이루어지도록 생성시켰다. 챔버는 건조제의 사용이 허용되도록 변형된 케이지 (Lab Products Inc., Seaford, DE)로 구성되었다. 변형된 케이지의 이용가능한 바닥 면적은 725 cm^2 였다. 케이지의 지붕은 케이지가 배치된 방의 습도로부터 챔버가 독립적으로 유지되도록 고립재 (isolating material)로 밀봉하였다. 지붕의 구멍은 공기가 CEC 밖으로 이동하도록 허용하였다. 건조제가 마우스와 접촉하는 위험이 없도록 배치시키기 위하여 스테인레스-스틸 장벽 시스템이 챔버 내에 배치되었다. 건조제를 위해서는 114 mm 직경의 카트리지 (Cole-Parmer Instrument Company, Vernon Hills, IL)에 충전된 지시성 (indicating) 실리카겔, 및 지시성 드라이어라이트 (Drierite) (무수 CaSO_4 ; W.A. Hammond Drierite Co., Xenia, OH)(이들은 둘 다 환경으로부터 수분을 제거하기 위해서 통상적으로 사용되며, 인간 및 동물에 대해서 비독성이다)가 사용되었다. CEC는 공기 라인 (air line) 및 온도 및 습도 기록계에 연결시켰다. 챔버로부터 1 m에 위치한 소형 저소음 (38 DB) 무급유식 선행펌프 (분당, 38 리터의 개방 유동 (open flow), 26 왓트; Gast Manufacturing Inc., Benton Harbor, MI)를 공기의 공급원으로 사용하였다. 유동은 공기 라인 상에 위치하는 밸브 (valve)를 갖는 유량계 (flowmeter; 0-50 l/분, 정밀도 $\pm 5\%$)에 의해서 조정되었다. 공기는 공기의 층류 (laminar flux)를 생성시키고, 난류를 피하기 위해서 두개의 마주하는 벽에 위치하는 4 개의 팁 (tips)(1 mm 직경)을 통해서 챔버 내로 펌핑되었다. 팁의 높이 (한 면에서 3.5 및 4.5 cm, 다른 면에서 3 및 4 cm)는 마우스의 눈의 높이에 상응하도록 선택되었다. 챔버 내에 펌핑된 공기의 습도는 수분리기 (SMC Corporation, Tokyo, Japan) 및 드라이어라이트를 함유하는 공기건조 칼럼으로 만들어진 건조시스템 내로 공기를 직접 유도하는 밸브에 의해서 조정될 수 있다. CEC에서 온도 (범위 $5-45^{\circ}\text{C}$, 정밀도 $\pm 1^{\circ}\text{C}$) 및 습도 (0-100%, 정밀도 $\pm 2\%$)는 프로브에 의해서 끊임없이 모니터링하였으며, 온습도 기록계 (Supco, Allenwood, NJ)에 의해서 원형 차트 상에 기록하였다.

건성안 징후에 대한 눈 표면 시험:

건성안의 징후는 a) DES가 있는 환자에게서 일반적으로 감소되는, 수성 눈물의 생산을 측정하는 면사 시험 (cotton thread test); 및 b) 각막 표면 손상의 마커이며, DES가 있는 환자에게서 일반적으로 상승하는 각막 플루오레세인 염색을 수행함으로써 평가되었다.

면사시험:

눈물 생산은 페놀 레드 (Zone-Quick, Lacrimedics, Eastsound, WA)에 의해서 함침된 면사시험에 의해서 측정되었다. 마우스에서 이 시험의 타당성은 이전에 기술되었다. 확대 형광램프 하에서 면사를 주얼러 핀셋 (jeweler forceps)을 사용하여 붙들고, 60초 동안 오른쪽 눈의 결막원개의 라테랄 칸투스 (lateral cantus)에 배치시켰다. 눈물 간격은 혈구계의 스케일을 사용하여 현미경 (Zeiss S4, West Germany) 하에서 mm로 읽는다. 눈물 분비는 3 군의 마우스에서 측정하였다 (도 1). CEC 단독에서 6일 동안 처리된 마우스에서 눈물 분비는 3일째 및 6일까지에 기준선 (0일)에 비해서 유의적으로 감소하

였다 (도 1). 마우스의 두번째 군은 스코프 패치만으로 6일 동안 처리하였으며 (도 1), 세번째 군은 CEC 및 스코프 패치 둘 다로 6일 동안 처리하였다 (도 1). 두번째 및 세번째 군의 마우스는 모두 눈물 분비가 기준선에 비해서 3일 및 6일에 모두 현저하게 감소하였으며, 효과는 챔버 단독인 경우보다 더 현저하였고, 실험의 기간 전체에 걸쳐서 지속되었다.

각막 플루오레세인 염색:

각막 플루오레세인 염색은 마이크로파이펫에 의해 눈의 하부결막낭 (inferior conjunctival sac)에 1.0 μ l의 5% 플루오레세인을 적용함으로써 수행되었다. 각막은 플루오레세인을 점적한지 3분 후에 코발트 블루 광선을 사용하여 슬릿 램프 (slit lamp)로 검사하였다. 점상염색 (punctuate staining)은 각막 표면이 분할된 5 개의 영역 각각에 대해서 0-3의 표준화된 NEI (National Eye Institute) 등급화식을 사용하여 차폐된 방식으로 기록하였다 (도 2).

도 3에 나타난 바와 같이, 챔버 단독 또는 스코폴라민 단독은 3일 및 6일에 모두 대조군에 비해서 각막 플루오레세인 염색에서 유의적인 증가를 나타내었다.

이 모델은 정상적인 마우스에서 임상적 건성안을 재발생시켰다.

실시예 2: 제제

제제 3은 1% EPA + DHA 및 1% GLA를 포함하며, 제제 1은 0.1%의 지방산을 포함한다. 제제 2 및 4는 4:1 비의 오메가-3 대 오메가-6 비를 포함한다. 제제들은 비히클로서 광유 중에서 구성되었으며, 비타민 E가 항산화제로서 첨가되었다. 지방산은 암소에서 저장하여 산화의 위험을 더 저하시켰다. 제제는 표 3에 요약하였다.

[표 3]

지방산 제제 (모든 제제에서 EPA:DHA의 몰비는 1:1이고, EPA의 분자량은 302.5; DHA의 분자량은 328.6; GLA의 분자량은 278.4이다)

	오메가-3 (EPA+DHA) a) 농도 (wt/vol %) b) 양 (wt/mol) c) 몰농도 d) EPA/DHA 양 wt/vol	오메가-6 (GLA) a) 농도 (wt/vol %) b) 양 (wt/mol) c) 몰농도	EPA+DHA : GLA의 농도비
제제 1 (저농도)	a) 0.1% b) 1 mg/ml c) 3.17 mM d) 0.5 mg/ml EPA: 0.5 mg/ml DHA	a) 0.1% b) 1 mg/ml GLA c) 3.6 mM	1:1
제제 2 (저농도)	a) 0.4% b) 4 mg/ml c) 12.7 mM d) 2 mg/ml EPA: 2 mg/ml DHA	a) 0.1% b) 1 mg/ml GLA c) 3.6 mM	4:1
제제 3 (고농도)	a) 1% b) 10 mg/ml c) 31.7 mM d) 5 mg/ml EPA: 5 mg/ml DHA	a) 0.1% b) 10 mg/ml GLA c) 35.9 mM	1:1
제제 4 (고농도)	a) 4% b) (40 mg/ml) c) 126.8 mM d) 20 mg/ml EPA: 20 mg/ml DHA	a) 0.1% b) 10 mg/ml GLA c) 35.9 mM	4:1

실시예 3: 활성 약제 시험 디자인

시험은 예견적 차폐실험 (prospective masked trial)이었다. 각각의 마우스의 하나의 눈을 비히클 (음성 대조군), 또는 제제 중의 하나를 투여하도록 무작위화하였다. 활성 약제는 차폐된 방식으로 투여되었다. 5 μ l의 점안제를 하나의 눈에 하루에 2회 투여하는데, 즉 투약의 간격은 12시간이었다.

건성안은 환경적 및 약물학적 효과를 조합함으로써 (마우스를 CEC 내에 배치시키고, 6일 동안 스코폴라민 패치를 적용함으로써) 유도되었다. 활성 약제 실험에는 두가지 주된 군이 있었다. 처리군: CEC + 스코프 패치에 48시간 동안 노출시킨 후에 점안제를 점적주입하였다. 활성 약제 투여는 48시간으로부터 6일까지 계속한다. 건성안의 징후는 6일의 종료시에 마지막 투약을 한지 12시간 후에 평가하였다. 예방군: 점안제를 0일부터 점적주입하여 6일까지 계속한다. 건성안의 징후는 6일의 종료시에 마지막 투약을 한지 12시간 후에 평가하였다.

통계학적 분석

수성 눈물 생산에 대한 스튜던트 t 시험, 및 각막 플루오레세인 염색에 대한 만-윌트니 (Mann-Whitney) 시험을 사용하여 비히클과 제제군 사이의 차이를 비교하였다. 군 내에서 기준선으로부터 변화는 페어드 t 시험 (paired t test)(수성 눈물 생산) 및 윌콕슨 시험 (Wilcoxon test)(각막 플루오레세인 염색)에 의해서 분석하였다. 모든 시험은 양방향적 (two-tailed)이었으며, 0.05 미만의 p 값은 통계학적으로 유의적인 것으로 간주되었다.

결과:

눈물 시험: 제제 1 및 제제 2에 의한 처리 도 4는 점안제가 없거나, 비히클, 제제 1 또는 제제 2를 투여하는 4 군에 대하여 0일, 2일 및 6일에 눈물을 측정한 결과를 요약한 것이다. 0일에 4 군은 모두 정상적인 눈물 분비를 가졌다. CEC + 스코프 패치에 노출시킨지 48시간 후에 4 군은 모두 건성안의 징후, 즉 기준선 (0 일)에 비해서 눈물 분비에서 유의적인 감소를 나타내었다. 마우스는 CEC+ 스코프에 대하여 계속적으로 노출되었기 때문에, 이 시점 (48시간)에서 하나의 눈에 대해 5 마리의 점안제를 매 12시간마다 투여하였다. 6일에, 점안제를 투여하지 않는 군은 기준선 (0일)에 비해서, 그리고 비히클 또는 제제 1 또는 2를 투여하는 군에 비해서 눈물 분비에 있어서 유의적인 감소를 계속해서 나타내었다. 비히클이나 제제를 투여하는 군은 48시간 (활성 약제를 투여하기 전의 건성안)에 비해서 눈물 분비의 증가를 나타내었으나, 눈물 값은 기준선 (0일)의 값에 미치지 못하였다. 따라서, 눈물 시험 (이차 종말점)에서 제제 1 및 2는 둘 다 건성안에서 눈물 흘림이 감소된 것을 반전시키는데 효과적이었다.

각막 플루오레세인 염색: 제제 1 및 2에 의한 처리

도 5 및 6은 점안제가 없거나, 비히클, 제제 1 또는 제제 2를 투여하는 눈에 대한 각막 플루오레세인 스코어의 결과를 요약한 것이다. 모든 군은 0일 (기준선)에 유사하였다. CEC + 스코프 패치에 노출시킨지 48시간 후에 모든 군은 기준선 (0 일)에 비해서 각막 플루오레세인 염색의 증가를 나타내었다. 마우스는 CEC+ 스코프 패치에 대하여 계속적으로 노출되었기 때문에, 점안제 점적주입은 48시간에 시작하여 6일까지 계속하였다.

4일 및 6일째에 모두, 비히클 군은 점안제를 투여하지 않는 군은 기준선 (0일)에 비해서, 그리고 2일에 비해서 각막 플루오레세인 염색에서 유의적인 감소를 나타내지 않았다 (도 5 및 6). 4 및 6일째에 비히클 군에서의 각막 플루오레세인 염색은 기준선 (0일)보다 유의적으로 더 높게 계속되었다.

제제 1은 2일째에 비해서, 그리고 또한 비히클을 투여하거나 점안제를 투여하지 않는 군에 비해서 4 및 6일째에 모두 각막 플루오레세인 염색의 유의적인 감소를 나타내었다 (도 5). 또한, 제제 1을 투여한 눈에서 각막 플루오레세인 염색 스코어는 6일까지 기준선 (정상값)으로 복귀하였다.

제제 2를 투여하는 눈 (도 6)은 4일째의 비히클군 및 점안제를 투여하지 않는 눈에 비해서 4일째에 각막 플루오레세인 염색에서 유의적인 감소를 나타내었다. 군 내에서는 2일 (48시간)째에 비해서 또한, 유의적인 감소가 있었다. 6일째에 플루오레세인 염색 스코어는 약하게 증가하였지만, 제제 2는 여전히 비히클 군에 비해서 감소된 (통계학적으로 유의적인 것은 아니지만) 염색 스코어를 나타내었다. 4일 및 6일째에 모두 제제 2 군은 점안제를 투여하지 않는 눈에 비해서 유의적으로 더 낮은 염색 스코어를 나타내었다.

도 7은 제제 1 및 2에 의해서 각막 표면의 정규화를 나타내는 것으로서, 플루오레세인에 의해서 염색된 각막의 대표적인 이미지를 나타낸다.

제제 1 및 2는 둘 다 각막 상피질환을 억제하는데 충분하고 유의적이며 지속적인 효과를 가졌다 (염색에 의해서 측정됨). 건성안을 치료하는데 있어서의 이러한 억제효과는 제공된 비히클만을 적용한 경우보다 유의적으로 더 강력하였다.

각막 플루오레세인 염색: 제제 2에 의한 예방

도 8은 점안제가 없거나, 비히클 또는 제제 1을 투여하는 눈에 대한 각막 플루오레세인 스코어의 결과를 요약한 것이다. 예방군에서 점안제의 점적주입은 0일에 시작하여 6일까지 계속하였다. 모든 마우스는 이 기간 전체에 걸쳐서 CEC + 스코프 패치에 노출시켰다. 6일째에 비히클 군은 점안제를 투여하지 않은 군에 비해서 플루오레세인 염색 스코어에서 경계적인 유의적 감소를 나타내었다. 6일째에 제제 2는 비히클 군 및 점안제를 투여하지 않은 군에 비해서 모두 염색 스코어에서 유의적인 감소를 나타내었다.

따라서, 제제 1 및 2는 건성안 징후에서 감소를 유도하는 것으로 나타났다. 제제 1 및 2는 일차적인 결과인 각막 염색에 관하여 비히클 적용에 비해서 치료학적 효능을 입증하였다.

실시예 4: 제제의 제조

전형적인 에멀전에서는, 가용화 물질인 글루캄 (Glucam) E-20을 보레이트 완충된 식염수에 첨가한다 (각각의 성분의 % wt: NaCl 0.83; H_3BO_3 0.89; $Na_2B_4O_7 \cdot 10H_2O$ 0.23; EDTA 0.01; H_2O 98.04). 이 용액은 용액이 균질하게 된 후에 실온에서 적어도 30분 동안 교반하였다. 교반을 시작하여 100 rpm에 도달할 때까지 교반은 매 2분 간격으로 5 rpm씩 증가시켰다. 교반 블레이드 (blade)는 혼합 중에 고전단 교반이 수득되도록 패들 모양이어야 한다. 용액을 100 rpm에서 적어도 30분 동안 교반한 후에 맑은 용액이 수득되었다.

맑은 용액을 교반하지 않고 10분 동안 정치시켰으며, 이 시기에 트윈 80을 첨가하였다. 처음에 물질은 불용성이며, 교반축주위를 둘러싸는 것으로 나타났지만, 트윈이 모두 첨가된 후에는 교반이 다시 시작되었으며, 트윈 80은 실온에서 글루캄 E-20에 의해서 사용된 것과 동일한 교반절차를 사용하여 용해시켰다.

용액을 50 내지 75 rpm으로 교반하면서 지방산을 1시간의 기간에 걸쳐서 서서히 첨가하였으며, 이 기간 후에 용액은 밀크상으로 보일 수 있다. 이 시간의 종료시에, 교반을 50 내지 75 rpm으로 유지시키면서 1시간의 기간에 걸쳐서 지방산을 첨가하였다. 이 시점에서 지방산이 고농도로 사용되는 경우에는 용액은 백색인 것으로 나타날 것이다. 저농도 용액은 마이크로에멀전을 생성하였으며, 반투명한 것으로 나타났다. 이 시간 후에, 용액을 교반하고, 1 방울의 비타민 E를 첨가하였으며, 용액은 수득된 전단율, 예를 들어, 75 rpm에서 3 내지 4시간 동안 교반을 계속하였다.

본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허출원 및 공보 각각의 기술내용은 본 명세서에 온전히 참고로 포함된 것이다.

본 발명은 특정의 구체예를 참고로 하여 기술되어 있지만, 본 발명의 다른 구체예 및 변형이 본 발명의 진정한 의미 및 범주를 벗어나지 않으면서 본 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 고안될 수 있음을 명백하다. 첨부된 특허청구범위는 이러한 구체예 및 동등한 변형을 모두 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

도 1: 다음의 특정 조건 하에서의 눈물시험 (tear test): 건성안 챔버 ("챔버") 단독, 스코폴라민 단독, 및 챔버와 스코폴라민.

도 2: 각막을 NEI (National Eye Institute) 등급화식 (grading scheme)에 따라서 5 개의 섹터 (sector)로 구분하며, 5 개의 섹터 각각은 각막 플루오레세인 염색의 정도에 따라서 0-3의 스코어를 매긴다.

도 3: 6일의 기간 동안에 챔버 단독, 또는 스코폴라민 단독 또는 조합된 챔버와 스코폴라민에 노출된 3 군의 마우스에 대한 각막 플루오레세인 염색 스코어.

도 4: 점안제가 없거나, 비히클, 또는 오메가-3 및 오메가-6 지방산을 포함하는 두가지 제제를 투여하는 4 군에 대한 눈물 측정. 마우스는 조합된 챔버와 스코폴라민에 6일 동안 연속적으로 노출시켰다. 48시간째에 점안제 점적주입을 시작하고, 6일째까지 계속하였으며, 이 시점에서 눈물 분비를 측정하였다. 이것이 처리 암 (treatment arm)이었으며, 여기에서는 건성안을 우선 48시간 이내에 유도한 다음에, 제제 및 비히클을 시험하였다.

도 5: 점안제가 없거나, 비히클, 또는 제제 1 (오메가-3 및 오메가-6 지방산을 포함)을 투여하는 3 군에 대한 각각 플루오레세인 염색 스코어. 마우스를 챔버와 스코폴라민에 6일 동안 연속적으로 조합된 노출시켰다. 48시간째에 점안제 점적주입을 시작하고, 6일째까지 계속하였으며, 이 시점에서 각막 플루오레세인 염색을 기록하였다. 이것이 처리 암이었으며, 여기에서는 건성안을 우선 48시간 이내에 유도한 다음에, 제제 및 비히클을 시험하였다.

도 6: 점안제가 없거나, 비히클, 또는 제제 2 (오메가-3 및 오메가-6 지방산을 포함)을 투여하는 3 군에 대한 각각 플루오레세인 염색 스코어. 마우스를 챔버와 스코폴라민에 6일 동안 연속적으로 조합된 노출시켰다. 48시간째에 점안제 점적주입을 시작하고, 6일째까지 계속하였으며, 이 시점에서 각막 플루오레세인 염색을 기록하였다. 이것이 처리 암이었으며, 여기에서는 건성안을 우선 48시간 이내에 유도한 다음에, 제제 및 비히클을 시험하였다.

도 7: 오메가 3 및 오메가 6 지방산을 포함하는 제제에 의해서 표면의 정규화를 나타내는, 플루오레세인으로 염색된 각막의 대표적인 이미지를 나타낸다.

도 8: 점안제가 없거나, 비히클, 또는 제제 2 (오메가-3 및 오메가-6 지방산을 포함)을 투여하는 3 군에 대한 각각 플루오레세인 염색 스코어. 마우스를 챔버와 스코폴라민에 6일 동안 연속적으로 조합된 노출시켰다. 점안제 점적주입은 0시간에 시작하였다. 6일째에 각막 플루오레세인 염색을 기록하였다. 이것이 연구의 예방 암이었으며, 여기에서 제제 및 비히클은 건성안 공격 (challenge)에 대한 노출을 개시한 때부터 시험하였다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 부분적으로 눈의 장애 및 상태가 필수 지방산 (예를 들어, 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산)의 결핍 또는 불균형과 관련된다는 것에 대한 발견으로부터 창출된다.

본 발명은 적어도 하나의 필수 지방산을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다. 이 조성물은 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및/또는 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함할 수 있다. 그러나, 어떤 수의 지방산 (예를 들어, 필수 지방산)이라도 조성물 내에 포함될 수 있다. 따라서, 적어도 하나의 오메가-6, 하나의 오메가-3 지방산, 또는 이들의 조합을 투여하는 것은 안구 표면의 환경을 전염증성 매개물질의 생산의 감소 쪽으로 이동시키는 효과적인 전략일 수 있다. 일부의 구체예에서, 조성물은 실질적으로 아라키돈산 또는 리놀레산을 함유하지 않는다.

본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "안과용 조성물"은 눈 또는 안구 표면에 투여하는데 적합한 조성물을 의미한다. 조성물은 본 명세서에 기술된 어떤 형태라도 될 수 있거나, 그의 동등물일 수 있다.

본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "약"은 변형되는 수의 $\pm 5\%$ 의 범위를 의미한다. 예를 들어, 문구 "약 10"은 9.5와 10.5 둘 다를 포함할 수 있다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.

본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "불포화 지방산"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 지방산을 의미한다. 이러한 부류의 지방산은 그리스 알파벳을 사용하여 이중결합의 위치를 나타낸다. "알파" 탄소는 카복실기에 가장 가까운 탄소이고, "오메가" 탄소는 쇠의 마지막 탄소이다. 예를 들어, 리놀레산 및 감마-리놀렌산 (각각 LA 및 GLA)은 오메가 탄소로부터 6 개의 탄소가 떨어져서 이중결합을 갖기 때문에 이들은 오메가-6 지방산이다. 알파-리놀렌산은 오메가 탄소로부터 3 개의 탄소원자가 떨어져서 이중결합을 갖기 때문에 오메가-3 지방산이다. 본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "오메가-3 지방산"은 그들의 오메가 탄소원자로부터 3 개의 탄소원자가 떨어져서 이중결합을 갖는 지방산을 의미한다. 예를 들어, 오메가-3 지방산은 알파 리놀렌산 (ALA)을 포함하나, 이것으로 제한되지는 않는다. 그 밖의 다른 오메가-3 지방산에는 ALA의 유도체가 포함된다. ALA의 "유도체"는 예를 들어, 효소에 의해서 알파 리놀렌산에 대해 수행된 화학적 변

형에 의해서 만들어지거나, 유기합성에 의해서 이루어진 지방산이다. ALA의 유도체인 오메가-3 지방산의 예로는 아이코사헥사에노산 (EPA), 도코사헥사에노산 (DHA) 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. "오메가-3 지방산"은 하나 또는 그 이상의 오메가-3 지방산을 포함할 수 있다.

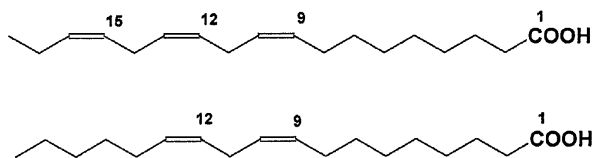
본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "오메가-6 지방산"은 그들의 오메가 탄소원자로부터 6 개의 탄소원자가 떨어져서 이중결합을 갖는 하나 또는 그 이상의 지방산을 의미한다. 예를 들어, 오메가-6 지방산에는 리놀레산 (LA)이 포함되나, 이것으로 제한되지는 않는다. 그 밖의 다른 오메가-6 지방산에는 리놀레산의 유도체가 포함된다. 리놀레산의 "유도체"는 리놀레산에 대해서 수행된 화학적 변형에 의해서 만들어진 지방산이다. 리놀레산의 유도체인 오메가-6 지방산의 예로는 감마리놀렌산 (GLA), 디호모감마리놀렌산 (DGLA) 등이 포함되나, 이들로 제한되지는 않는다. 일부의 구체예에서, 조성물은 적어도 하나의 비-염증성 오메가-6 지방산을 포함한다. 비-염증성 오메가-6 지방산은 염증을 촉진시키거나 야기하지 않는 오메가 지방산이다. 일부의 구체예에서, 염증은 눈에 존재하거나, 눈 표면에 침범한다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가가는 지방산이 염증을 야기하거나 촉진하는지 여부를 결정할 수 있을 것이다. 지방산이 염증을 야기하거나 촉진시킨다면, 지방산은 조성물로부터 배제될 수 있다.

지방산이 염증을 촉진하거나 야기하는지 여부를 측정하는 데는 어떤 방법이라도 사용될 수 있다. 지방산이 염증을 촉진하거나 야기할 수 있는지 여부를 측정하는 방법은 특정의 조직에서 호중구 또는 그 밖의 다른 사이토킨의 침윤에 대한 증가 또는 감소를 기초로 할 수 있다 (참조예: Hong S *et al.*, J Biol Chem. 2003 Apr 25; 278(17): 14677-87; Serhan CN, *et al.* J Exp Med. 2002 Oct 21; 196(8): 1025-37; Marcheselli VL, *et al.*, J Biol Chem. 2003 Oct 31; 278(44): 43807-17; Serhan CN, *et al.*, J. Immunol. 2003 Dec 15; 171(12): 6856-65; Hamrah P *et al.*, Arch Ophthalmol. 2003; 121: 1132-40; 또는 Luo L *et al.*, Invest Ophthalmol Vis Sci 2004 Dec; 45(12): 4293-301). 눈의 각막 및 결막에서 염증성 세포의 침윤 및 활성화는 예를 들어, 시험관내에서 조직 절편 상의 염증성 세포의 마커 (markers)에 대한 면역조직화학적 염색을 수행하고, 이어서 공초점 레이저 주사현미경검사를 사용하여 염색된 조직 검체를 분석함으로써 평가될 수 있다. 이들 마커에는 CD 3 (T-세포 마커), GR-1 (호중구 마커), CD11b (단핵세포 마커), F4/80 (대식세포 마커), 및 염증성 세포의 활성화의 마커 (MHC 클래스 II, CD 80, CD 86, CD 40)가 포함된다. T 세포, 호중구, 단핵세포 및 대식세포는 모두 염증성 세포이다.

눈에 대한 약제의 전 또는 항-염증성 효과는 또한, 예를 들어, 시험관내에서 안조직 (각막 및 결막) 내의 종양괴사인자 알파 (TNF- α) 및 인터류킨-1 베타 (IL-1 β)와 같은 다양한 전염증성 사이토킨의 단백질 레벨뿐 아니라 유전자 발현을 측정함으로써 평가될 수 있다. 각막 및 결막에서 전염증성 사이토킨의 단백질 레벨은 효소-결합된 면역흡착시험 (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA)을 수행함으로써 평가될 수 있으며, 유전자 발현 레벨은 mRNA 분리, 역전사효소 폴리머라제 연쇄반응 (PCR) 및 실시간 (real-time) PCR에 의해서 평가될 수 있다. 염증을 야기하거나 촉진하는 지방산의 예는 리놀레산 또는 아라키돈산이다. TNF- α 및/또는 IL-1 β 의 양이 증가되면, 약제는 전염증성이라고 말한다.

일부의 구체예에서는, 오메가-6 지방산이 AA가 아니거나, 본 발명에 기술된 조성물이 LA 또는 AA를 실질적으로 함유하지 않는다.

일부의 구체예에서, 오메가-3 또는 오메가-6 지방산은 이하에 나타낸 바와 같은 구조식을 갖는다:



위의 구조식은 오메가-3 지방산의 예이다. 아래의 구조식은 오메가-6 지방산의 예이다. 이들 구조는 단지 예로서 사용된 것이며, 다른 변형도 가능하다. 변형은 예를 들어, 지방산의 카복실기에서 일어날 수 있다.

전술한 바와 같이, 조성물은 적어도 하나의 오메가-3 지방산 및/또는 적어도 하나의 오메가-6 지방산을 포함할 수 있다. 일부의 구체예에서, 조성물은 적어도 두개의 오메가-6 지방산 및/또는 적어도 두개의 오메가-3 지방산을 포함한다. 일부의 구체예에서, 조성물은 적어도 3 개, 적어도 4 개, 적어도 5 개, 또는 적어도 6 개의 오메가-6 지방산 및/또는 적어도 3 개, 적어도 4 개, 적어도 5 개, 또는 적어도 6 개의 오메가-3 지방산을 포함한다. 일부의 구체예에서, 조성물은 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 오메가-6 지방산을 포함한다. 조성물은 또한 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 오메가-3 지방산을 포함할 수도 있다.

본 명세서에서 언급된 것으로서, 본 발명에 기술된 제제는 안과용 조성물로서 제조될 수 있다. 본 발명은 또한, 의식이 있는 개체에서, 수술중에, 또는 혼수상태인 환자 또는 근육 또는 신경 손상, 신경근육 차단, 또는 안검의 상실로 인하여 눈을 깜박일 수 없는 환자에게서 세척 또는 관주 용액으로 유용할 수도 있다. 본 발명에 따르는 조성물의 국소적 투여는 펌프-카테터 (catheter) 시스템, 매트릭스, 또는 서방출성 장치로 구성된 군으로부터 선택된 장치로부터의 국소 투여, 또는 제제, 조성물의 주입을 포함한다. 국소 투여를 위한 제제는 액체의 점적제 (drops), 겔, 연고 및 리포솜으로 구성된 군으로부터 선택된 캐리어 비히클 내의 제제의 분산액을 포함할 수 있다.

본 명세서에서 사용된 것으로서, 용어 "서방출성 장치"는 활성 약제 또는 조성물을 일정 시간에 걸쳐서 송달하는 장치이다. "서방출성 장치"는 조성물 또는 활성 약제의 전체량을 한꺼번에 방출하는 것과는 반대로 활성 약제 또는 조성물의 전량보다 적은 양을 일정 시간에 걸쳐서 방출한다. "매트릭스"는 안과용 제제 또는 투여에 적합한 어떤 물질로부터도 제조될 수 있다.

본 발명에 따르는 제제 또는 조성물은 비-제한적인 예로서, 동물 및 인간의 눈에 점안제로서 또는 연고, 겔 또는 리포솜으로 적용될 수 있다. 조성물은 또한 계면활성제를 포함할 수도 있다. 추가로, 조성물은 펌프-카테터 시스템을 통해서 눈물막에 주입될 수 있다. 그 밖의 다른 구체예에서, 조성물은 연속적 또는 그 밖의 다른 선택적-방출장치, 예를 들어, 막 내에 함유될 수 있다. 일반적으로, 적용의 모드는 조성물이 눈물막에 들어가게 하거나, 눈의 표면과 접촉하도록 만드는 방식인 것이 바람직하다. 일부의 구체예에서, 조성물 또는 제제는 눈의 표면에 적용될 수 있는 면봉 또는 스폰지 내에 함유될 수 있다. 일부의 구체예에서, 본 발명의 조성물 또는 제제는 눈의 표면에 적용될 수 있는 액체 스프레이 내에 함유될 수 있다. 일부의 구체예에서, 조성물 또는 제제는 눈물조직 내에, 또는 눈 표면 상에 직접적으로 주사할 수 있다.

수술에 의해서 이식된 안내 장치 또는 매트릭스는 폴리비닐 알콜 또는 폴리비닐 아세테이트의 확산성 벽을 갖는 저장소 용기일 수 있다. 본 명세서에 기술된 조성물의 일정량을 함유하는 이러한 장치 또는 매트릭스는 공막 내에 이식될 수 있다. 또 다른 예로서, 일정량의 조성물(들)은 폴리카프로락톤, 폴리(글리콜)산, 폴리(락트)산, 폴리안하이드라이드와 같은 중합체, 또는 세박산과 같은 지질로 만들어지고 약 2 mm×4 mm의 크기를 갖는 중합성 매트릭스에 혼입될 수도 있으며, 공막 상에 또는 눈에 이식될 수 있다. 이것은 통상적으로 국부적 또는 국소적 마취제를 투여한 환자에게서 각막 뒤에 만들어진 작은 (3-4 mm) 절개부를 사용하여 수행된다. 그 후, 조성물(들)을 함유하는 매트릭스를 절개부를 통해서 삽입하고, 9-0 나일론을 사용하여 공막에 봉합된다.

지속-방출성 (time-release) 활성 약제 송달 시스템을 안내에 이식하여 일정 시간에 걸쳐서 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산의 지속적인 방출을 제공할 수 있다. 이식가능한 제제는 전술한 중합체 (예를 들어, 폴리카프로락톤, 폴리(글리콜)산, 폴리(락트)산, 폴리안하이드라이드), 또는 미소구체 (microsphere)로서 제제화될 수 있는 지질 중의 어떤 것의 캡셀의 형태일 수 있다. 설명적인 예로서 활성 약제 (예를 들어, 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산)를 폴리비닐 알콜 (PVA)과 혼합시킨 다음에, 혼합물을 건조시키고, 에틸렌 비닐 아세테이트로 코팅하고, 그 후에 PVA와 함께 다시 냉각시킬 수 있다. 리포솜과 결합된 활성 약제는 점적제 또는 수성계 크림제의 형태로 국소적으로 적용될 수 있거나, 안내에 주사할 수 있다. 국소 적용을 위한 제제에서, 활성 약제는 리포솜 캡셀이 눈 표면으로부터의 눈물 및 마모로 인하여 붕괴됨에 따라서 장시간에 걸쳐 서서히 방출된다. 안내 주사를 위한 제제에서, 리포솜 캡셀은 세포성 분해로 인하여 붕괴한다. 이들 제제는 둘 다 활성 약제의 일정 용량을 장시간에 걸쳐서 환자에게 제공하는 서방출성 활성 약제 송달 시스템의 이점을 제공한다. 서방출성 제제의 제제화는 예를 들어, 비히클의 다양한 제제, 예를 들어, 코팅되거나 코팅되지 않은 미세구체, 코팅되거나 코팅되지 않은 캡셀, 지질 또는 중합체 성분, 단일층 또는 다층 구조, 및 상기 구조의 조합 등을 통해서 이루어진다. 그 밖의 다른 변수에는 환자의 약력학적-약동학적 파라미터 (예를 들어, 체질량, 성별, 혈장 청소율, 간기능 등)가 포함될 수 있다. 미소구체, 마이크로캡셀, 리포솜 등의 형성 및 로딩 (loading), 및 이들의 안내 이식은 문헌 (Vitreoretinal Surgical Techniques, Peyman et al., Eds. (Martin Dunitz, London 2001, chapter 45); Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Wise, Ed. (Marcel Dekker, New York 2000)) (문헌의 해당 부분은 온전히 본 명세서에 참고로 포함되어 있다)에 기술된 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지된 표준기술, 예를 들어, 사이토메갈로바이러스 망막염을 치료하기 위한 간시클로비르 서방출성 이식물이다.

본 발명의 안과용 조성물은 적합한 캐리어에 선택된 지방산을 분산시키거나 용해시킴으로써 형성될 수 있다. 안과적으로 허용되는 것으로 알려진 어떤 캐리어라도 본 발명의 안과용 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다. 적합한 캐리어에는 물, 식염수, 광유, 와셀린 (petroleum jelly), C₁₅₋₂₀ 알콜, C₁₅₋₂₀ 아미드, 양쪽성이온으로 치환된 C₁₅₋₂₀ 알콜, 이들의 조합 등이 포함된다. 선택된 캐리어가 지방산을 용해시킬 수 없는 경우에는 계면활성제가 첨가될 수 있다.

지방산이 선택된 캐리어에 가용성이 아닌 구체예에서, 이것은 지방산, 캐리어, 및 존재하는 경우의 계면활성제를 배합시켜 에멀전, 및 일부의 구체예에서는 마이크로에멀전을 형성시키는 것이 바람직하다. 적합한 마이크로에멀전은 약 1 미크론 미만, 약 0.1 미크론 미만, 또는 약 0.005 미크론 미만의 소적 크기를 가질 수 있다.

조성물은 또한, 지방산 (예를 들어, 필수 및/또는 비필수 지방산)이 개체의 눈에 송달될 수 있도록 지방산을 "가용화"시키는 것을 도와주는 계면활성제를 포함할 수도 있다.

지방산은 일반적으로 수불용성이며, 염수 (saline) 용액에 주입하는 경우에는 더 더욱 불용성일 것이며; 따라서 이들은 오메가-3 및 6 지방산의 긴 지방족 비극성기 및 이들 수불용성 지방족 산을 그들의 주변환경 내에 서서히 방출할 수 있는 유화시스템과 매우 상화적인 계면활성제에 의해서 유화시키는 것이 필요하다.

계면활성제의 사용은 그의 HLB 값에 따라서 현격하게 달라질 수 있다. 계면활성제의 특성에는 표면 활성적이고, 표면장력을 10 다인/cm 이하로 감소시키며; 분산된 방울 주위에 융합을 방지할 수 있는 축합된 비부착성 필름으로 빠르게 흡착되고; 상호 반발이 일어나도록 적절한 전기적 전위를 소적에 부여하며; 에멀전의 점도를 증가시키고/시키거나; 합리적인 저농도에서 효과적인 것이 포함될 수 있으나, 이들로 제한되지는 않는다.

약제학적 및/또는 안과적으로 허용되는 계면활성제는 또한, 안정할 수 있고; 다른 성분들과 상화적일 수 있으며; 적은 냄새, 맛 또는 색상을 갖고/갖거나, 활성 약제의 안정성 또는 효능을 저해하지 않을 수 있다.

오일은 또한 지정된 HLB 값을 가지며; 그러나, 이러한 "HLB"는 수중유 에멀전이 안정화되는지 여부에 따라서 상대적이다. 계면활성제는 일반적으로 최대 안정화를 수득하기 위해서 각각의 오일의 HLB 값과 유사한 HLB 값을 가져야 한다. 광유는 그의 수평균분자량 (Mn)에 따라서 2 내지 5의 지정된 HLB 값을 갖는다. 따라서, 광유에 대한 계면활성제의 HLB 값은 각각 대략 4 및 10.5이어야 한다. 원하는 HLB 값은 또한, 친유성 및 친수성 계면활성제를 혼합시킴으로써 달성될 수도 있다. 혼합물의 전체적인 HLB 값은 분획의 합과 각각의 HLB 값을 곱한 것으로 계산된다.

계면활성제의 예는 트윈 (Tween) 80 (에톡실화 소르비탄 모노올리에이트), 글루캄 (Glucam) E-20 (에톡실화 메틸 글루코사이드), DOE 120과 같은 (단, 이것으로 제한되지는 않는다) 메틸 글루코사이드를 기본으로 하는 디올리에이트 에톡실레이트, 소수성 폴리프로필렌옥사이드 (PPO) 서브유닛에 의해서 플랭킹된 (flanked) 친수성 폴리에틸렌옥사이드 (PEO) 코어로 이루어진 블록 코폴리머 (역 플루로닉 (Pluronic)), 소르비톨 에스테르 계면활성제 ("스팬 (SPAN)" 타입 계면활성제), 및 이들의 조합 등이다.

표 1은 다양한 에멀전의 예 및 지방산을 유화시키는 경우에 사용될 수 있는 계면활성제의 양을 나타낸다. 그러나, 다른 양이 사용될 수도 있다.

[표 1]
오메가-3 지방산 및 오메가-6 지방산을 유화시키는데 사용된 조성물의 예

	제제 1		제제 2		제제 3		제제 4	
오메가-3 대 오메가-6의 총중량의 %의 비	0.1 대 0.1		0.4 대 0.1		1.0 대 1.0		4.0 대 1.0	
	중량 (g)	%	중량 (g)	%	중량 (g)	%	중량 (g)	%
글루캄 E-20	14.79	1.48	19.64	1.964	19.56	1.96	19.23	3.81
트윈 80	14.71	1.47	19.8	1.980	19.61	1.96	19.43	3.85
식염수	968.4	96.85	955.8	95.557	941	94.10	442.03	87.55
오메가-3	1.01	0.10	4.01	0.401	9.89	0.99	19.23	3.81
오메가-6	0.99	0.10	0.99	0.099	9.89	0.99	4.95	0.98
비타민 E	1 방울	*	1 방울	*	1 방울	*	1 방울	*

오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산의 양은 총조성물의 백분율로서 언급될 수 있다. 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산의 백분율은 어떤 방법에 의해서도 결정될 수 있지만, 예를 들어, 지방산의 중량을 조성물의 총중량으로 나누어줌으로써 결정될 수 있다. 조성물의 어떤 성분의 백분율이라도 유사한 방식으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 성분의 중량을 조성물의 총중량으로 나누어 해당 조성물에서의 성분을 백분율을 구한다.

일부의 구체예에서, 오메가-6 및 오메가-3 지방산의 총량은 약 0.01, 약 10 중량%에 해당하고, 일부의 구체예에서는 약 0.01 내지 약 6 중량%, 또 다른 구체예에서는 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재한다.

본 발명의 안과용 조성물 내에 존재할 수 있는 오메가-3 지방산의 양은 안과용 제제 내의 모든 성분을 기준으로 하여 약 0.01 내지 약 10 중량%, 일부의 구체예에서는 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%를 포함한다.

본 발명의 안과용 조성물 내에 존재할 수 있는 오메가-6 지방산의 양은 안과용 제제 내의 모든 성분을 기준으로 하여 약 0 내지 약 10 중량%, 일부의 구체예에서는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%를 포함한다.

일부의 구체예에서는, 눈에서 오메가-3 지방산:오메가-6 지방산의 균형을 약 1:1로 복귀시키는 조성물을 제공하는 것이 바람직하다. 미국 및 유럽과 같은 서부 국가에 대부분의 사람들에게 대해서 이것을 달성하기 위해서는 오메가-3 지방산이 풍부한 제제를 제공하는 것이 필요하다. 따라서, 이 구체예에서는 약 10:약 1 내지 약 1:약 1 이상 및 약 5:1 내지 약 1:1, 약 4:1 내지 약 1:1, 약 3:1 내지 약 1:1, 약 2:1 내지 약 1:1, 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1 또는 약 10:1의 오메가-3 지방산:오메가-6 지방산의 비를 갖는 안과용 조성물을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 이러한 바는 오메가 지방산의 각각의 부류의 총량을 기준으로 한 것이다.

본 발명의 안과용 조성물은 또한, 적어도 하나의 계면활성제를 포함할 수도 있다. 본 발명의 안과용 조성물에 적합한 계면활성제는 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산과 유사한 비-극성 지방족 테일 (tails)을 갖는다. 유사한 지방족 테일을 갖는 계면활성제를 사용하는 것은 더 안정한 에멀전을 생성하며, 에멀전 안정성에 필요한 분산력에 부합하도록 도와준다. 계면활성제 및 지방산의 "유사한 (like)" 비-극성 테일은 또한, 물질의 더 고농도에서 안정한 에멀전을 생산하는데 도움을 준다.

계면활성제는 분자의 친수성 부분과 친유성 부분 사이의 평형에 따라서 특정화된다. 친수성 및 친유성 평형 ("HLB")은 1 내지 40 범위의 분자의 극성의 지표이며, 가장 통상적으로 사용되는 계면활성제는 1 내지 20의 값을 갖는다. HLB 값은 친수성이 증가함에 따라서 증가한다. 중합성 계면활성제인 경우에, HLB 값은 다음의 수학적식을 사용하여 계산될 수 있다.

$20(\text{wt 친수성 모노머}/\text{wt 중합체 계면활성제})$

$20(1-S/A)$

S = 에스테르의 비누화가

A = 산의 산가

비누화가는 1 그램의 물질을 완전히 비누화시키는데 필요한 KOH의 밀리그램의 수치로 표현되는 지방, 왁스 또는 수지 내의 전체 유리 및 결합된 산의 수이다.

산가는 1 그램의 물질 내의 유리산에 의해서 중화된 KOH의 밀리그램의 수치이다.

비누화가를 얻을 수 없는 경우에는 다음의 식을 사용하여 HLB를 결정할 수 있다.

$HLB = (E + P)/5$

여기에서 E는 옥시에틸렌의 중량%이고, P는 다가 알콜의 중량%이다.

일반적으로, 본 발명의 안과용 조성물에서 사용하기에 적합한 계면활성제는 약 10 내지 약 20, 일부의 구체예에서는 약 12 내지 약 18, 또 다른 구체예에서는 약 14 내지 약 16의 HLB 값을 갖는다. 일부의 구체예에서, 조성물은 조성물 내의 모든 성분을 기준으로 하여 약 0.5 내지 20.0 중량%의 계면활성제를 포함한다. 일부의 구체예에서, 계면활성제의 백분율은 약 1 내지 약 15 중량%, 약 1 내지 약 10 중량%, 약 1 내지 약 5 중량% 등이다.

조성물은 하나보다 많은 계면활성제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 활성 약제 (예를 들어, 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산)의 송달을 촉진시킬 수 있는 다른 성분들을 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물은 항산화제, 완충제, 장성 조정제, 킬레이트화제, 보존제, 습윤제, 농조화제, 이들의 조합 등과 같은 추가의 성분을 더 포함할 수 있다. 적합한 예는 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 공지되어 있다. 일부의 구체예에서, 조성물은 식염수를 포함한다. 일부의 구체예에서, 조성물은 비타민 E를 포함한다. 일부의 구체예에서, 조성물에서 비타민 E의 양은 1 방울 (약 50 μl)에 해당한다.

조성물은 또한, 가용화 및 활성 약제 송달의 특성에 영향을 미칠 수 있으며, 따라서 변형될 수 있는 다른 특성을 갖는다. 변형될 수 있는 특성의 형태의 예는 표 2에 나타내었다.

[표 2]
표 1에 나타난 제제 1-4의 특성

	pH	전도성	몰삼투압농도
제제 1	7.19	13.83	466
제제 2	6.95	13.43	456
제제 3	6.12	11.98	483
제제 4	5.54	10.46	518
엔듀라 (Endura)			290
시스테인 (Systane)			269

일부의 구체예에서, 조성물의 pH는 약 5 내지 약 8, 약 5.5 내지 약 7.5, 약 6 내지 약 7.5, 약 6.5 내지 약 7.5, 약 6.9 내지 약 7.3, 약 6.95 내지 약 7.2, 약 7.2, 약 6.95, 약 6.12, 약 5.54이다. 일부의 구체예에서, 조성물의 전도성 (conductivity)은 약 10 내지 약 14, 약 10 내지 약 12, 약 10 내지 약 14, 약 13 내지 약 14, 약 13 내지 약 13.5, 약 13.5 내지 약 14, 약 12 내지 약 13, 약 10.5, 약 11, 약 13.5, 약 13.75, 약 14 동일 수 있다. 일부의 구체예에서, 조성물의 pH는 5 내지 8, 5.5 내지 7.5, 6 내지 7.5, 6.5 내지 7.5, 6.9 내지 7.3, 6.95 내지 7.2, 7.2, 6.95, 6.12, 5.54이다. 일부의 구체예에서, 조성물의 전도성은 10 내지 14, 10 내지 12, 10 내지 14, 13 내지 14, 13 내지 13.5, 13.5 내지 14, 12 내지 13, 10.5, 11, 13.5, 13.75, 14 동일 수 있다.

일부의 구체예에서, 조성물의 몰삼투압농도 (osmolality)는 약 100 내지 약 600, 약 150 내지 약 500, 약 200 내지 약 300이다. 일부의 구체예에서, 조성물의 몰삼투압농도는 400 내지 600, 400 내지 550, 450 내지 525, 100, 200, 300, 400, 500, 150, 250, 300, 350 등이다. 일부의 구체예에서, 몰삼투압농도는 550 미만, 525, 500 또는 450이다. 일부의 구체예에서, 몰삼투압농도는 400 이상, 425, 450, 475, 500 또는 525이다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 눈 표면 염증을 치료하는 효과적인 치료학적 전략으로서 적어도 하나의 오메가-6 지방산 (예를 들어, GLA 및 DGLA) 및 적어도 하나의 오메가-3 지방산 (예를 들어, ALA, EPA 및/또는 DHA를 포함)의 조합을 포함하는 조성물을 국소 적용하는데 관한 것이다. 본 명세서에서 언급된 바와 같이, 눈 표면의 염증은 예를 들어, 건성안증후군, 마이봄선 기능부전 (meibomian gland dysfunction), 안검염, 아토피성 각결막염, 및 광범위한 그 밖의 다른 상태에서 볼 수 있다. 본 발명은 치료학적 유효량으로 치료학적 지방산 화합물을 포함하며, 히알루론산 또는 그 밖의 다른 메틸셀룰로즈 기본 비히클과 같은 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 안과적 투여에 적합한 약제학적으로 허용되는 캐리어 비히클 내에 분산될 수 있다. 조절방출 제제도 또한 고려된다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 생물분해성 생체적합성 중합체를 사용한 서방출성 제제로, 또는 미셀 (micelles), 겔 또는 리포솜을 사용한 부위 (on-site) 송달에 의해서 투여될 수 있다. 경구적으로, 본 발명의 조성물에 포함된 지방산은 1일에 수 그램까지의 투약량에서 잘-허용되는 것으로 보인다. 본 발명의 조성물의 국소적 사용을 위한 최적 투약량 및 투여 모드는 통상적인 프로토콜에 의해서 쉽게 결정될 수 있다.

일부의 구체예에서, 오메가-6 지방산 화합물은 DGLA이며, 오메가-3 지방산 화합물은 EPA 및 DHA이다. 일부의 구체예에서는, EPA 및 ALA가 오메가-3 지방산 조합으로 사용될 수 있다. 일부의 구체예에서, 조성물은 GLA 또는 DGLA, 또는 둘 다, 및 EPA 또는 ALA, 또는 둘 다를 포함한다.

추가로, 본 발명은 눈 표면에 본 명세서에 기술된 조성물을 투여하는 것을 포함하여 눈의 상태 및 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부의 구체예에서, 본 발명은 눈의 표면에 조성물을 투여하는 것을 포함하여 개체가 콘택트 렌즈를 착용할 수 있는 연령을 높이는 방법을 제공한다. 일부의 구체예에서, 투여는 국소 투여이다. 본 발명의 조성물은 또한, 부속기 염증과 같은 (단, 이것으로 제한되지는 않는다) 상태를 치료하기 위해서 사용될 수도 있다.

용어 "눈의 상태 및 장애"에는 건성안증후군이 포함된다. 건성안에 대한 임상실험에 관한 국제안학회 워크숍 (National Eye Institute Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes)에 따르면, 눈 표면에 대한 손상을 야기하고, 눈이 불편한 증상을 야기하는 건성안증후군 (DES)은 눈물 결핍 및/또는 과도한 눈물 증발로부터 야기되는 눈물막의 장애로 정의된다. 국제안학회산업 워크숍 (National Eye Institute Industry Workshop)은 또한, 건성안증후군을 필수적으로 두가지 주요 타입, 즉 눈물-결핍성 형태 (쇼그렌 증후군 및 비-쇼그렌 눈물 결핍성) 및 증발성 형태로 분리하는 분류법을 산출하였다. 눈물막은 통상적으로 눈의 전방부분, 즉 각막 및 결막을 덮는다. 눈물막은 항상 그의 증발을 촉진 또는 지연시킬 수 있는 가변적인 온도, 기류, 및 습도를 포함한 다수의 환경적 인자들에 노출된다. 특히, 상당한 기류의 존재하에서의 낮은 습도 셋팅은 건조증 환경에서 개체에 의해 빈번하게 보고되는 바와 같이 눈물 증발율을 증가시킨다. 실제로, 정상적인 눈물 분비율을 갖는 사람이라도 비행기 및 건조한 작업장에서와 같은 건조한 환경에 노출되는 동안에 건성안증후군을 경험할 수 있다. 흥미롭게도, 쉬르머 시험 (Schirmer test) 및 눈물막 파괴시간 (tear break-up time)과 같은 건성안에 대한 눈의 표면시험 결과는 건조기후에서 사는 피검자에게서 감소됨을 입증하였다. 본 발명은 이러한 상태뿐만 아니라 건성안의 일부분인 것으로 생각되는 그 밖의 다른 상태의 치료를 제공하는데, 이는 원인과는 무관하게 모든 건성안은 본 명세서에 함유된 테이타의 일부분으로서 측정된 종말점인 눈의 표면 건조 및 상피 손상의 '공통분모 (common denominator)'를 공유한다.

"눈의 상태 및 장애"는 또한, 건성각결막염 (KCS), 노화-관련된 건성안, 스티븐스-존슨 (Stevens-Johnson) 증후군, 쇼그렌 증후군, 안반흔성유천포창 (ocular cicatrical pemphigoid), 안검염, 각막 손상, 감염, 릴리-데이 (Riley-Day) 증후군, 선천성 무누증, 영양 장애 또는 결핍 (비타민 포함), 약물학적 부작용, 눈의 스트레스, 선 및 조직 파괴, 환경적 노출 (예를 들어, 스모그 (smog), 연기, 과도하게 건조한 공기, 기중 미립자), 자가면역 및 그 밖의 다른 면역결핍성 장애, 및 깜박이는 것이 불가능하게 된 혼수상태의 환자를 의미할 수 있으나, 이들로 제한되지는 않는다. 건성안은 또한, 각막 및 결막 병변의 존재 또는 부재와는 관계없이 눈물의 품질의 저하 또는 변화를 갖는 상태로 정의될 수도 있다. 이것은 저유루증, 무누증, 안구건조증 및 당뇨병, HIV/AIDS 등; 백내장 수술후 건성안; 앨러지성 결막염-관련된 건성안; 및 노화-관련된 건성안 증후군 환자에서 나타나는 건성안 상태가 포함된다. 건성안은 또한, 장시간 영상표시말단 (visual display terminal; VDT) 작업, 공기조절로 인한 실내 건조 등에 의해서 유도된 저유루증 환자에서 나타나는 상태를 포함할 수도 있다.

본 발명은 또한, 의식이 있는 개체에서, 수술중예, 또는 혼수상태인 환자 또는 근육 또는 신경 손상, 신경근육 차단, 또는 안검의 상실로 인하여 눈을 깜박일 수 없는 환자에서 세척 또는 관주 용액으로 유용할 수도 있다.

본 발명은 또한, 본 명세서에 기술된 조성물의 투여가 필요한 것으로 확인된 개체에게 투여될 수도 있다. 개체가 건성안증후군의 상태를 앓고 있거나 갖는 것으로 확인되었다면, 개체는 그의 투여가 필요할 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가가는 건성안증후군의 치료가 필요한 환자를 어떻게 확인하는지를 알 수 있을 것이다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 또한 눈의 염증을 치료하는 방법에서 사용될 수도 있다.

일부의 구체예에서, 본 발명은 눈에서 오메가-3 대 오메가-6 지방산의 비를 정규화시키는 방법을 제공한다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 오메가-3 대 오메가-6 지방산의 비는 개체의 식사에 의해서 결정될 수 있다. 특정의 집단에서, 건성안 증후군 또는 상태와 같은 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 유해한 효과를 가질 수 있는 오메가-3 지방산의 양은 감소된다. 따라서, 눈의 표면 또는 눈에 적어도 하나의 오메가-3 지방산 및/또는 적어도 하나의 오메가-6 지방산을 투여하는 것을 포함하는 방법을 사용하여 오메가-3 지방산 대 오메가-6 지방산의 비를 정규화시킬 수 있다. 이 비는 예를 들어, 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 5:1 내지 약 10:1, 또는 약 1:1 내지 약 5:1 (단, 이들로 제한되지는 않는다)로 정규화될 수 있다.

본 발명의 조성물은 국소용 제제로서 눈에 투여될 수 있다. 일부의 구체예에서, 본 명세서에 기술된 조성물을 포함하는 국소용 제제는 조성물 (예를 들어, 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산을 함유)을 적절한 보존제와 배합시킴으로써 제조된다. 제제는 또한, 일반적으로 본 기술분야에서 숙련된 전문가가 통상적인 기준을 사용하여 선택할 수 있는 것으로서, 생리학적으로 허용되는 비히클을 함유할 수도 있다. 비히클은 물, 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리에테르, 폴리비닐 알콜 및 포비돈과 같은 폴리비닐, 메틸셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체, 광유, 백색 왁셀린과 같은 석유 유도체, 라놀린과 같은 동물성 지방, 낙화생유와 같은 식물성 지방, 카복시폴리메틸렌 겔과 같은 아크릴산의 중합체, 텍스트란과 같은 폴리사카라이드, 나트륨 히알уро네이트와 같은 글리코사미노글리칸, 및 염화나트륨, 염화칼륨과 같

은 염류, 및 이들의 조합을 포함하는 (단, 이들로 제한되지는 않는다) 공지된 안과용 비히클로부터 선택될 수 있다. 일부의 구체예에서, 비히클은 다음의 조성물을 갖는 비독성 안과용 제제이다: 리터당, 약 22.0 내지 43.0 밀리몰의 칼륨; 리터당, 약 29.0 내지 50.0 밀리몰의 비카보네이트; 리터당, 약 130.0 내지 140.0 밀리몰의 나트륨, 및 리터당, 약 118.0 내지 136.5 밀리몰의 클로라이드.

일부의 구체예에서, 제제는 등장성인 것이 일반적으로 바람직하지만, 용액의 최종 몰삼투압농도 또는 장성 (tonicity)은 변화할 수 있다. 일부의 구체예에서, 제제 또는 조성물은 저장성이 치료학적으로 바람직한 경우에는 저장성 농도로 희석될 수 있다. 일부의 구체예에서, 제제 또는 조성물은 고장성이 치료학적으로 바람직한 경우에는 고장성 농도로 농축될 수 있다.

조성물의 "치료학적 유효량" 또는 "유효량"은 원하는 결과를 제공하는데 충분한 양이다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가가 어떤 것이 치료학적 유효량인지 유효량인지를 쉽게 결정할 수 있을 것이다. 치료학적 유효량은 개체에서 질병, 장애 또는 상태의 증상을 예방하거나, 경감시키거나, 개선시키는데 효과적인 조성물의 양을 의미할 수 있다.

일부의 구체예에서, 본 발명에 따르는 조성물은 안과용 제제일 수 있다. 안과용 조성물 또는 제제는 사용할 투여의 모드에 따라서 제제화된다. 일반적으로, 등장성을 위한 첨가제에는 염화나트륨, 텍스트로즈, 만니톨, 소르비톨 및 락토즈가 포함될 수 있다. 일부의 구체예에서는 포스페이트 완충된 식염수와 같은 등장성 용액이 사용된다. 안정화제에는 젤라틴 및 알부민이 포함된다. 일부의 구체예에서는, 혈관수축제가 제제에 첨가된다. 본 발명에 따르는 안과용 제제는 무균성이며, 발열성 물질을 함유하지 않을 수 있다. 본 발명에 따르는 약제학적 (예를 들어, 안과용) 조성물은 식염수 용액과 같은 안과적으로 허용되는 캐리어 또는 비히클을 더 포함하는 본 명세서에 기술된 조성물과 함께 송달성분을 포함한다. 본 명세서에 기술된 조성물의 성공적인 송달을 허용하는 어떠한 매질이라도 사용될 수 있다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 본 발명에서 사용될 수 있는 다수의 약제학적으로 (예를 들어, 안과적으로) 허용되는 매질을 파악할 수 있을 것이다. 적합한 안과용 캐리어는 본 명세서에 참고로 포함되어 있으며 본 기술분야에서의 표준교재인 문헌 (*Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol*)에 기술되어 있다.

본 발명에 따르는 조성물 및/또는 안과용 조성물은 단일 용량으로, 또는 수회 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 안과용 조성물은 개별적인 치료제로서, 또는 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 본 발명의 치료방법은 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있는 통상적인 치료법과 조합될 수 있다.

투약량은 특정 약제의 약동학적 특징, 및 그의 투여 모드 및 경로; 연령; 수용주 (recipient)의 건강 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공존하는 치료방법의 종류; 치료의 빈도; 및 목적하는 효과와 같은 공지된 인자들에 따라서 달라진다. 치료학적 조성물의 제제화 및 그의 후속 투여는 본 기술분야의 전문가의 기술의 범위 내에서 이루어진다. 통상적으로, 투약량은 체중 50 킬로그램당, 약 1 내지 3000 밀리그램; 체중 50 킬로그램당, 10 내지 1000 밀리그램; 체중 50 킬로그램당, 25 내지 800 밀리그램일 수 있다. 투약량은 또한, 점안제와 같은 용액 중의 활성성분 (예를 들어, 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산)의 농축물로서 제제화될 수도 있다.

본 발명은 또한, 오메가-6 및/또는 오메가-3 지방산을 포함하는 조성물 (예를 들어, 약제학적 조성물)을 제조하는 방법 또는 만드는 과정을 제공한다. 일부의 구체예에서, 이 방법은 적어도 하나 또는 첫번째의 계면활성제를 식염수 용액과 혼합시키는 (예를 들어, 교반하는) 것을 포함한다. 식염수 용액은 조성물에 적절한 어떤 용액, 예를 들어, 보레이트 완충된 식염수 용액일 수 있으나, 이것으로 제한되지는 않는다. 일부의 구체예에서는, 두번째 계면활성제를 첫번째 계면활성제 및 식염수 용액을 포함하는 용액과 접촉 (예를 들어, 혼합)시킨다. 일부의 구체예에서, 이 과정은 실온에서 일어난다. 일부의 구체예에서, 지방산 (예를 들어, 오메가-6 및/또는 오메가-3)은 일정 시간에 걸쳐서 첨가된다. 일부의 구체예에서, 이 시간은 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간이다. 물질 (용액 또는 고체)이 일정 시간에 걸쳐서 첨가되는 경우에, 이것은 그 시간에 걸쳐서 대략 동등량으로 첨가된다. 이것은 어떤 간격으로도 (예를 들어, 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 40분, 60분 등) 투여될 수 있다.

혼합속도는 또한, 우선 혼합이 느리게 일어난 다음에, 혼합장치의 RPM이 상승하도록 변형될 수 있다. 어떤 혼합장치라도 사용될 수 있다. 일부의 구체예에서, 혼합장치는 자기교반기의 상부에서 용액 중의 자기교반봉 (또는 패들 (paddle))이다. 그 밖의 다른 혼합장치에는 교반축이 장치된 기계적 교반기가 포함된다. 일부의 구체예에서, 혼합은 5 RPM에서 시작하여, 2분마다 5 rpm의 비율로 증가시킨다. 일부의 구체예에서, 혼합단계(들)의 최대 RPM은 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 200 미만, 150 미만, 100 미만, 50 미만, 25 미만이다. 일부의 구체예에서, 혼합단계(들)의 rpm은 약 50 내지 약 75, 50 내지 75, 약 40 내지 약 100, 약 50 내지 약 100, 50 내지 100, 40 내지 100 등이다.

일부의 구체예에서, 혼합장치의 rpm은 100 rpm으로 증가된다. 혼합단계 중에, 혼합은 일정 시간 동안 정지될 수 있다. 일부의 구체예에서, 교반은 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 30 미만, 30 이상, 60 미만, 60 이상, 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 분 등의 기간 동안 정지된다.

일부의 구체예에서는, 비타민 E가 첫번째 계면활성제 및 지방산을 포함하는 용액에 첨가된다.

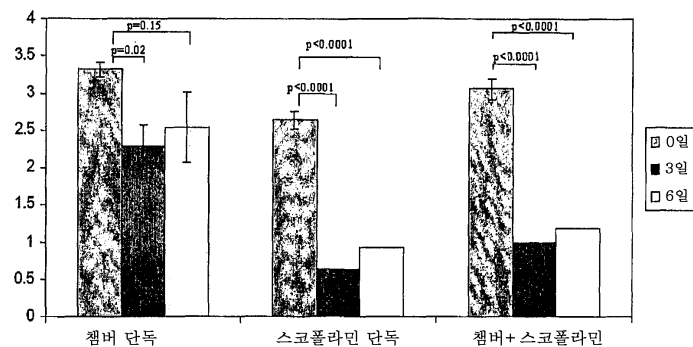
본 명세서에 기술된 교반 (예를 들어, 혼합)단계는 용액을 원하는 상태까지 철저하게 혼합시키는 어떤 기간 동안이라도 이루어질 수 있다. 원하는 상태 또는 조건은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 결정될 수 있다. 일부의 구체예에서, 용액은 약 5분, 약 10분, 약 15분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 60분, 약 1 내지 약 2시간, 약 1 내지 약 3시간, 약 1 내지 약 4시간, 약 1 내지 약 5시간, 약 3 내지 약 4시간, 약 2 내지 약 4시간, 약 6시간, 2시간 이상, 3시간 이상, 4시간 이상, 밤새 (예를 들어, 약 8 내지 약 12시간) 등의 시간 동안 교반한다.

일부의 구체예에서는, 첫번째 계면활성제를 식염수 용액에 첨가하여 계면활성제-식염수 용액을 만든다. 일부의 구체예에서는 두번째 계면활성제를 이러한 용액에 첨가하여 두개의 계면활성제-식염수 용액을 포함하는 시스템을 만든다. 일부의 구체예에서는, 적어도 하나의 오메가-6 지방산 및/또는 적어도 하나의 오메가-3 지방산을 두개의 계면활성제-식염수 용액에 첨가하여 적어도 하나의 지방산 및 두개의 계면활성제-식염수 용액을 포함하는 용액을 만든다. 일부의 구체예에서는, 약 1 방울, 약 2 방울, 약 3 방울, 약 4 방울, 약 5 방울, 적어도 5 방울, 적어도 10 방울, 적어도 1 방울, 적어도 2 방울, 적어도 3 방울, 적어도 4 방울, 적어도 20 방울, 1 방울, 2 방울, 3 방울, 4 방울, 5 방울, 6 방울, 7 방울, 8 방울, 9 방울, 또는 10 방울의 비타민 E를 지방산-계면활성제-식염수 용액에 첨가한다. 일부의 구체예에서는, 다른 항산화제를 첨가하여 지방산의 산화를 방지한다. 그 밖의 다른 항산화제가 지방산 쇄의 산화반응이 방지되거나 지연되도록 비타민 E 방울(들) 대신에, 또는 그에 더하여 사용될 수 있다.

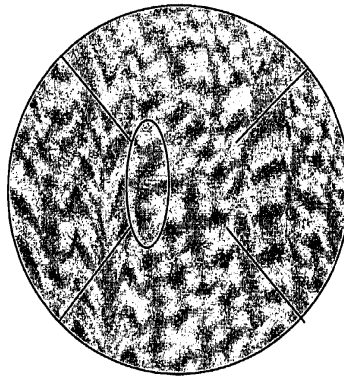
본 발명은 이하의 실시예를 참고로 하여 기술된다. 이들 실시예는 단지 설명을 목적으로 제시된 것이며, 본 발명은 어떤 식으로든 이들 실시예로 제한되는 것으로 이해되지는 않아야 하며, 오히려 본 명세서에 제시된 교시내용의 결과로 명백하게 되는 모든 변형이 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

도면

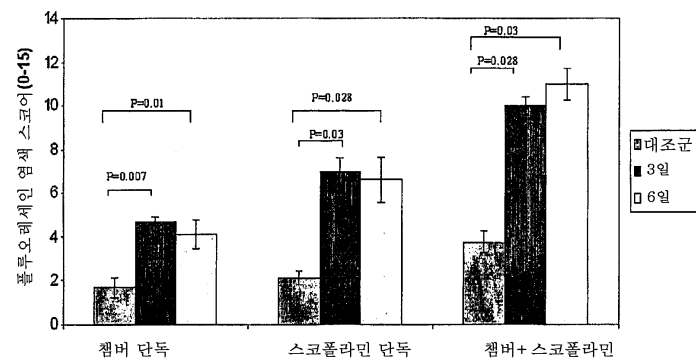
도면1



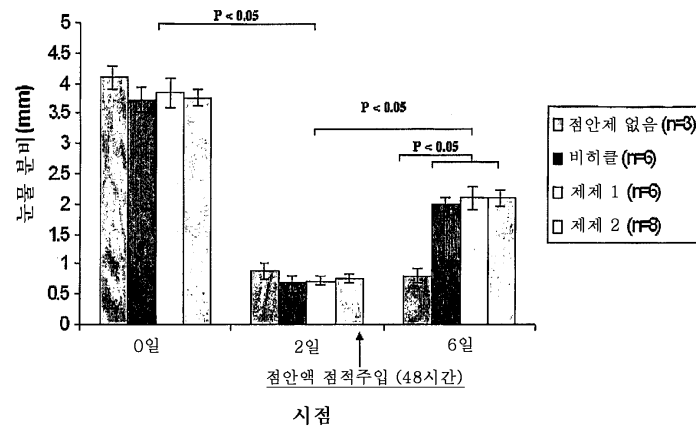
도면2



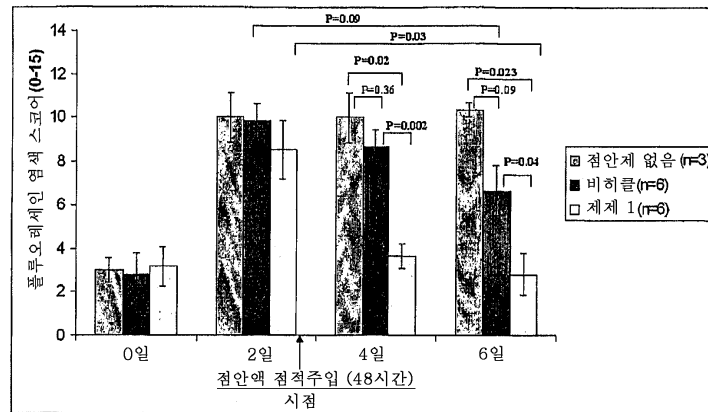
도면3



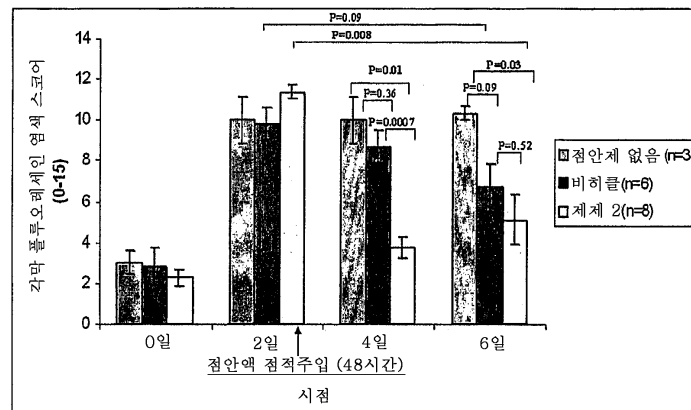
도면4



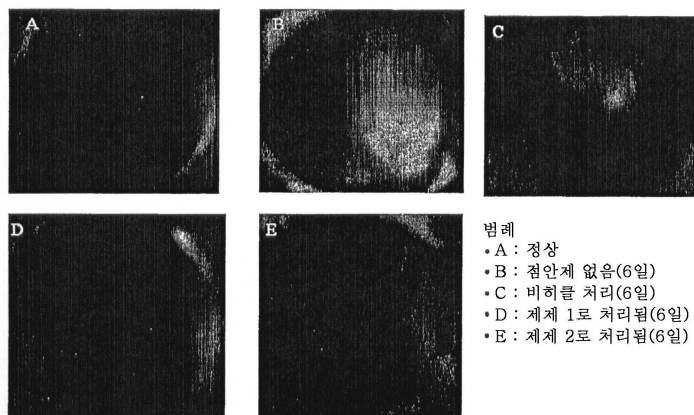
도면5



도면6



도면7



도면8

