



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월03일

(11) 등록번호 10-1845107

(24) 등록일자 2018년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/56 (2006.01) A61K 31/575 (2006.01)

A61K 47/26 (2017.01) A61K 47/28 (2017.01)

A61K 9/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7006746

(22) 출원일자(국제) 2011년08월16일

심사청구일자 2016년08월04일

(85) 번역문제출일자 2013년03월15일

(65) 공개번호 10-2014-0021505

(43) 공개일자 2014년02월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/047920

(87) 국제공개번호 WO 2012/024298

국제공개일자 2012년02월23일

(30) 우선권주장

61/374,524 2010년08월17일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO1997026888 A1

WO2007011874 A2

US20070010504 A1

WO2010009034 A2

(73) 특허권자

오에이치알 파마서티컬, 인코포레이티드

미국, 뉴욕 10022, 뉴욕, 씨드 애비뉴 800, 11층

(72) 발명자

타라포레왈라, 이라크, 비.

미국, 뉴욕 10605, 카하트 애비뉴 24, 화이트 플레인스

배켄로스, 사무엘, 아이.

미국, 뉴욕 10017, 5애비뉴 489 28플로어

(74) 대리인

특허법인원전

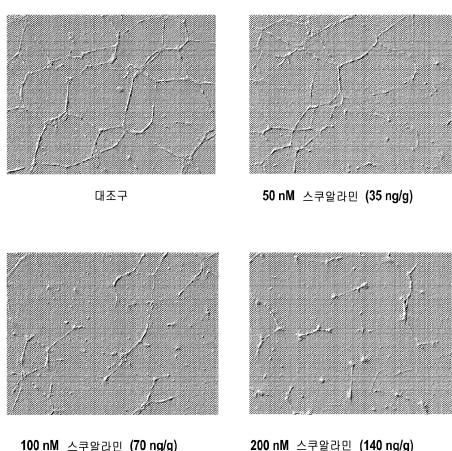
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 스쿠알라민 안약 제제

(57) 요 약

본 발명은, 예로서 습성 연령 관련 황반변성(습성 AMD), 맥락막 신생혈관, 망막병증, 건성 연령 관련 황반변성(건성 AMD), 결절맥락막혈관병증, 안과수술후 신생혈관, 황반부종, 망막 정맥 폐쇄증, 맥락막하 신생혈관, 망막 상피박리, 익상편 또는 망막색소상피의 망막 중심와 지도형 위축과 같은 안질환의 치료를 위한 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 안약 제제에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

명세서

청구범위

청구항 1

포유동물의 안질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물(pharmaceutical composition)로서, 2젖산염(dilactate salt)으로서의 스쿠알라민; 포비돈 K-30; 2-히드록시프로필-β-사이클로덱스트린; 인산염 버퍼; 및 물을 포함하고, 치료유효량으로 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물의 눈에 투여되고, 상기 스쿠알라민 또는 그의 약학적 염을 포유동물의 눈 공막 후배부 및 맥락막에 선택적으로 전달하고, 상기 안질환은 습성 연령 관련 황반변성(습성 AMD), 맥락막 신생혈관, 망막병증 또는 건성 연령 관련 황반변성(건성 AMD) 및 망막색소상피의 망막 중심와 지도형 위축으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 조성물은 국소 투여되는 약학 조성물.

청구항 4

스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을, 그것을 필요로 하는 포유동물의 눈 공막 후배부 및 맥락막에 치료유효량으로 선택적으로 전달하기 위한 약학 조성물로서, 투여되는 조성물이 2젖산염으로서의 스쿠알라민; 포비돈 K-30; 2-히드록시프로필-β-사이클로덱스트린; 인산염 버퍼; 및 물을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 조성물은 국소 투여되는 약학 조성물.

청구항 6

제 1항 또는 제 4항에 있어서, n-도테실-β-D-말토사이드를 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 7

제 1항 또는 제 5항에 있어서, 상기 조성물은 약물 용출 안과용 콘포머(ophthalmic conformer), 침식가능성 눈 임플란트, 공막열(juxtascleral) 임플란트, 누선 스텐트(lacrimal stent), 이온전달 눈 전달 시스템 또는 안약 분무 전달 장치 내에 통합되는, 점안액, 젤, 로션, 크림, 연고의 형태로 있는 약학 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 안질환은 습성 AMD인 약학 조성물.

청구항 9

2젖산염으로서의 스쿠알라민;

포비돈 K-30;

2-히드록시프로필-β-사이클로덱스트린;

인산염 버퍼; 및

물;

을 포함하는 안약 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서, 비이온성 장성 조절제, 염, 보존제, 계면활성제, 가용화제 및 안정화제 중 적어도 하나를 더 포함하는 안약 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제 9항에 있어서, 상기 스쿠알라민 2젖산염은 0.005중량% 내지 5.0중량%의 양으로 존재하는 안약 조성물.

청구항 14

제 10항에 있어서, 상기 비이온성 장성 조절제는 kg당 50밀리오스몰 내지 350밀리오스몰의 장성을 생성하기에 충분한 양으로 존재하는 안약 조성물.

청구항 15

제 10항에 있어서, 상기 염은 0.3중량% 내지 1중량%의 양으로 존재하는 안약 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명**기술 분야****[0001] 관련 출원에 대한 상호참조**

본 출원은 기술적으로, 각각 그 전체가 본 명세서에 참고문헌으로서 통합된, 미국특허 제 5,192,756호 (1993.3.9 특허됨), 미국특허 제 6,962,909호 (2005.11.8 특허됨) 및 미국특허 제 7,981,876호 (2011.7.19 특허됨)에 관련된 것이다.

본 발명은, 예로서 습성 연령 관련 황반변성 (습성 AMD), 맥락막 신생혈관, 망막병증, 건성 연령 관련 황반변성 (건성 AMD), 결절맥락막혈관병증, 안과수술후 신생혈관, 황반부종, 망막 정맥 폐쇄증, 맥락막하(subchoroidal) 신생혈관, 망막상피박리, 익상편(pterygium) 또는 망막색소상피의 망막 중심와 지도형 위축(foveal geographic atrophy)과 같은 안질환의 치료를 위한 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 안약 제제에 관한 것이다.

배경기술

- [0004] 연령 관련 황반변성 (AMD)은 미국에서 52세 이상의 사람들 중에서 비가역적인 중심시력 손실의 주요 원인으로, 이는 미국, 캐나다, 영국 및 호주에서 실명의 가장 흔한 일반적인 원인이다. AMD는 병에 걸린 사람들의 황반에서 발달하는 몇몇 이상 유형들을 포함한다.
- [0005] 두가지 형태의 황반변성이 존재한다: 건성형(위축으로도 알려짐) 및 습성형(원반형, 삼출성, 망막하 신생혈관성 또는 맥락막 신생혈관성). 습성형에 대한 전조일 수 있는 건성형은 황반의 색소 상피가 망막에 의해 생성된 노폐물을 제거하는데 대한 무능으로부터 초래되는 결과이다. 습성형은 망막, 특히 황반 하에서 새로운 혈관들이 형성되는 경우 일어난다.
- [0006] 스쿠알라민 (IUPAC 명: ([6-[(3S,5R,7R,10S,13R,14S)-3-[3-(4-아미노부틸아미노)프로필아미노]-7-히드록시-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일]-2-메틸헵탄-3-일] 수소 설페이트)은 습성 AMD의 효과적인 치료를 위한 정맥 주입으로서 활용되어 온, 혈관신생차단성을 나타내는 아미노스테롤로서, 이는 습성 AMD에서 질환의 진행을 특징짓는 망막에서의 혈관신생 및 비정상 혈관 형성을 방지하는 기능을 한다 (Sills Jr. 등, "Squalamine Inhibits Angiogenesis and Solid Tumor Growth in Vivo Perturbs Embryonic Vasculature" 1998년 7월 1일, *Cancer Research*, 58, 2784~2792; Higgins 등, "Squalamine Improves Retinal Neovascularization" 2000년 5월, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41권, 6번, pp. 1507~1512.; PRNEWSWIRE, "Genaera Reports Squalamine Continues to Improve Vision at Four Months Timepoint in Age-Related Macular Degeneration", 2003년 10월 7일, <http://www.eyesightnews.com/topic/28.html>). 스쿠알라민은 Zasloff 등의 미국특허 5,192,756호의 주제로, 이 특허의 개시내용은 그 전체로서 본 명세서에 참고문헌으로서 통합된다. 스쿠알라민의 총 화학 합성은 미국 특허 6,262,283호 및 6,610,866호에 기재되어 있으며, 이들 특허는 그 전체로서 본 명세서에 참고문헌으로서 통합된다.
- [0007] 정맥 주입 또는 월별로 눈 안으로의 직접 주사를 필요로 하는 현재의 표준 치료법에 비해, 눈에의 직접 적용을 위한 국소 제제를 가능하게 하는 것이 환자 이용 및 위험의 관점에서 바람직하다는 것은 명백할 것이다. 예로서 용액, 혼탁액, 크림 또는 연고 형태의 국소 제제들은, 정맥 주입과 같이 의학적 관리하에서의 비용이 많이 드는 투여를 필요로 하고 내안구염 및 망막 박리와 같은 심각한 합병증을 일으킬 수 있는, 보다 침입성인 기술들에 비하여, 환자가 용이하게 직접 투여 가능하다. 그러나, 점안액이 갖는 일반적인 문제점은, 투여 후 점안액 중 전형적으로 5% 미만의 약물이 각막을 침투하여 안구 내로 도달된다는 것이다. 그 대신, 투여된 투여량의 많은 분획이, 용액 배출 및 전신 흡수로 인해 제거된다 (Jarvinen K. 등, "Ocular absorption following topical delivery", *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1995; 16(1):3~19. Conroy C.W., "Sulfonamides do not reach the retina in therapeutic amounts after topical application to the cornea", *Ocul. Pharmacol. Ther.* 1997; 13(5):465~472 및 Maurice D.M., "Drug delivery to the posterior segment from drops", *Surv. Ophthalmol.* 2002; 47(suppl. 1):S41~S52 참조).
- [0008] 추가적으로, IV 주입에 의하여, AMD 치료를 위한 스쿠알라민의 효능을 시험하기 위한 이전의 임상 시험은 장기간 사용에 대한 잠재적인 문제점들을 나타내었다. IV 제제에서 정맥 투여 섭생(regimen)은 약물동력학적 분석의 결과, 최적에는 미치지 못하는(sub-optimal) 것으로 보였으며, 각종 이유로 인해 상업적인 기준에서 실용적이지 않았다. 한 이유로, 인간 환자들에게 40mg 투여시, 스쿠알라민의 짧은 혈장 반감기로 인해 4~6일 후 맥락막에서의 그의 농도는 맥락막 신생혈관(CNV)을 차단하기에 불충분한 농도였다. 투여가 월단위의 "유지(maintenance)" 주입으로 기간 공백이 있는 경우, 잠재적으로 단지 일주일 이하의 CNV 저해와, 그후 3주 이상의 활성 신규 혈관형성이 뒤따랐다. 이러한 섭생은 투여 처음 4~5주 후에 시력(visual acuity)에서의 양호한 향상을 제공하고, 이어서 5주 후 개선 속도는 감소되었다. 정맥 투여는 국소 주입-위치 반응(local infusion-site reaction)을 일으켰다(투여량은 국소 제제에서 사용되는 투여량보다 몇 자승배(orders of magnitude) 더 높았다). "현실" 상황에서는, 나이가 있는 습성 AMD 환자가 연장된 주입을 위해 일주일 단위로 진료를 보러가는 것을 기대하기는 비현실적이다. 대부분의 망막 안과 진료소들은 이러한 정맥 주입에 대해 준비되어(set up) 있지 않다.
- [0009] 정맥 투여와 관련하여 상기 나타낸 단점들에 비교하여, 본 발명은 질환의 치료를 위해 눈 뒤로 치료제의 선택적인 전달을 달성할 수 있는 국소 적용을 위한 안전하고 비자극성인 안약 제제의 발견을 제공한다.

발명의 내용

[0010] 발명의 요약

본 발명의 한 측면은 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 하나 이상의 점액접착성제들 (mucoadhesive agents) 및 하나 이상의 침투개선제들을 포함하는 국소 안약용 조성물이다.

본 발명의 또 다른 측면에서, 조성물은 적어도 하나 이상의 점도 증가제, 장성 변경제(tonicity modifier), 항균 보존제, 버퍼링제, 계면활성제, 안정화제, 가용화제 및 재현탁화제를 더 포함한다.

본 발명의 또 다른 측면은, 치료유효량의 스쿠알라민 또는 그의 약학적 염을, 그를 필요로 하는 포유동물, 예컨대 인간의 눈에 국소 투여하는 것을 포함하는, 안질환의 예방 및/또는 치료방법이다.

예시적인 구체예에서, 상기 안질환은 습성 연령 관련 황반변성(습성 AMD), 맥락막 신생혈관, 망막병증 또는 건성 연령 관련 황반변성(건성 AMD) 및 망막색소상피의 망막 중심와 지도형 위축으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

예시적인 구체예에서, 상기 스쿠알라민은 2젖산염(dilactate salt)으로서 존재한다.

예시적인 구체예에서, 상기 조성물은 비이온성 장성 조절제, 염, 보존제, 버퍼링제, 계면활성제, 가용화제 및 안정화제 중 적어도 하나를 더 포함한다.

예시적인 구체예에서, 상기 조성물은 국소적으로 투여된다.

예시적인 구체예에서, 상기 조성물은, 약물 용출 안과용 콘포머(ophthalmic conformer), 침식가능성 눈 임플란트, 공막옆(juxtascleral) 임플란트, 누선 스텐트(lacrimal stent), 이온전달 눈 전달 시스템 또는 안약 분무 전달 장치 내에 통합된, 점안액, 젤, 로션, 크림, 연고 형태이다.

본 발명의 또 다른 측면은, 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 하나 이상의 점액접착성제들; 및 하나 이상의 침투개선제들을 포함하는 조성물을 투여하므로써, 부수적으로(concomitantly) 수성 체액 또는 유리질 체액 중에서 이 조성물의 무시할만한 농도를 생성하는 한편, 치료유효량의 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물의 눈의 공막 후배부로 전달하는 방법이다.

예시적인 구체예에서, 상기 점액접착성제는 카르보폴(Carbopol) 980, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 포비돈(Povidone) K-30 및 폴리비닐 알코올로 이루어진 군으로부터 선택된다.

예시적인 구체예에서, 상기 침투개선제는 n-도데실-β-D-말토사이드, 라우로카프램(laurocapram) 및 글리세롤 모노라우레이트, 및 PGML(폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

예시적인 구체예에서, 상기 안질환은 습성 AMD이다.

예시적인 구체예에서, 상기 스쿠알라민 2젖산염은 0.005중량% 내지 5.0중량%의 양으로 존재한다.

예시적인 구체예에서, 상기 비이온성 장성 조절제는 kg 당 약 50밀리오스몰(milliosmols) 내지 350밀리오스몰의 장성을 생성하기에 충분한 양으로 존재한다.

예시적인 구체예에서, 상기 염은 인간 누액의 염 농도 및/또는 장성에 근접하기에 충분한 양으로 존재한다.

예시적인 구체예에서, 상기 염은 0.3중량% 내지 1중량% 범위의 양으로 존재한다.

예시적인 구체예에서, 상기 보존제는 약 12시간 내지 약 72시간의 기간 동안 미생물 농도를 유지 또는 감소시키기 위한 미생물 장벽을 생성하기에 충분한 양으로 존재한다.

[0028] 발명의 상세한 설명

예시적인 구체예에서, 본 발명의 안약 제제는 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 점액접착성제 및 침투개선제를 포함한다. 이 제제는, 이에 제한되지는 않지만, 선택적으로 적어도 다음 중 하나를 포함할 수도 있다: (a) 장성 변경제; (b) 항균 보존제; (c) 버퍼링제; (d) 계면활성제; (e) 안정화제; (f) 가용화제 또는 재현탁화제; (g) 추가적인 점액접착성제; 및 (h) 추가적인 침투개선제.

본 발명의 국소 제제는 눈의 뒤를 표적하는 것으로 생각된다. 국소 제제가 눈의 뒤를 표적하는데 있어서 유리하기 위해서는, 이는 충분한 농도로 눈의 공막 배면에 도달할 수 있는 성질을 가져야 한다. 이상적으로, 이 제제는 공막 전면에서 공막 배면으로와 같이, 눈의 뒤쪽으로 분산되기 전에 눈물에 의해 씻겨내려가지 않고 각막 상에서 증진된 체류 시간을 가져야만 한다. 약물 분자는 눈의 수정체를 흐리게 하는 것과 같이 눈에 불리한 영

향을 미칠 수 있기 때문에, 약물 분자는 눈 앞쪽에서 안구 내로 통과하지 않고, 임의의 현저한 정도로 눈알 내 수성 체액 및 유리질 체액으로 들어간다. 본 발명의 제제는, 치료대상인 장애의 치료를 위해 치료농도의 약물 분자가 요구되는 부위인 눈의 앞쪽에서부터 눈의 뒤쪽으로 적용되는 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 같은 약물 분자를 효과적으로 전달하기 위해 요구되는 바람직한 독특한 특징들을 갖는다. 눈 표면에 투여 후, 조성물은 결막 및 공막 전면으로, 그리고 각막층 내로 들어간다. 점액접착제는 각막에서의 체류시간을 증가시켜서, 시간이 흐름에 따라 약물이 서서히 공막 배면으로 확산될 수 있도록 하여, 결과적으로 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염들이 지속된(sustained) 농도로 공막 배면으로 전달되도록 하는 것으로 생각된다. 상기 점액접착제는, 예로서 눈물흘림(lachrymation) 및 눈물 회전율(turnover)로 인하여, 코눈물관(nasolachryimal duct)으로부터의 배출을 통한, 약물의 손실을 지연시키므로써 이러한 목적을 달성한다. 점액접착제는 바람직한 진정 또는 윤활 효과를 초래할 수 있는 점도 증진성도 전형적으로 갖는다. 제제에 선택적으로 첨가되는 침투개선제는 제제의 각막 상피층 내로의 침투를 증진시키고, 나아가 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 눈에서의 체류시간을 증진시킨다. 안정화제는 항산화제로서 작용할 수 있거나, 그렇지 않은 경우 스쿠알라민 제제의 화학적 분해를 지연시킨다. 베피링제는 눈 투여에 적합한 편안한 증성에 가까운 pH로 제제를 완충시킨다. 제제 중 장성 변경제는 만약 제제의 적절한 삼투압농도(osmolality)를 제공한다.

[0031]

결과의 제제들은 안정하며, 멸균 후 포장, 저장되어 직접 사용될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 제제들은 점안액 적용에 전형적으로 사용되는 방식의 점적액 형태이다. 일반적인 짜는 유형의 액체 점적 적용 장치는 본 발명의 안약 제제 적용에서의 용도에 매우 적합하다. 예시적인 구체예에서, 제제들은 사용자의 병에 걸린 눈(들) 내로 제형을 적가하므로써 편리하게 투여된다.

[0032]

보존제를 포함하는 본 발명의 제제들은 다회-투여(multi-dose) 용기에서의 이용에서 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용된 것과 같은, 다회-투여 용기는 그 용기 내에 존재하는 안약 제제의 2회 이상의 개별적인 적용을 가능하게 하는 용기를 의미한다. 이러한 용기는 재밀봉가능하다 - 즉, 이 용기 뚜껑은 처음 적용시 제거될 수 있으며, 그 후 뚜껑을 이 용기 위에 다시 위치시켜, 실질적으로 액체 불침투성 밀봉을 다시 제공할 수 있다. 예시적인 구체예에서, 항균 보존제는 약 12시간 내지 약 72시간, 예컨대 약 12시간 내지 약 48시간, 예컨대 약 12시간 내지 약 24시간의 기간 동안 미생물 농도를 감소시키기에 충분한 양으로 존재한다.

[0033]

예시적인 구체예에서, 보존제를 포함하지 않는 제제들은 단위 투여 용기에 포장된다 - 즉, 일회 투여량이 소정의 용기에 의해 제공될 수 있는 용기. 이러한 무-보존제 조성물들은, 소비자가 처음에 용기 밀봉을 일단 파괴시, 제어되지 않은 미생물 성장에 처하게 된다. 따라서, 소비자는 첫번째 투여 이후 용기를 폐기하도록 지시된다. 블로우-필-밀봉(blow-fill-seal: 성형즉시 충전 및 밀봉)식 단위 투여 무-보존제 포장 시스템과 같은, 적절한 단위-투여 시스템이 무-보존제 제제에 전형적으로 사용된다.

[0034]

본 발명의 스쿠알라민 또는 그의 염의 국소 안약 투여를 위한 약학 조성물은 통상의 안과학적으로 상용성인 비히클들 중에서, 예로서 연고, 크림, 혼탁액, 로션, 분말, 용액, 페이스트, 젤, 분무액, 에어로졸(aerosol) 또는 오일로 제형화될 수 있다.

[0035]

여기 사용된 것과 같은, "황반변성"이라는 용어는, 모든 형태의 황반변성을 포괄하며, 특히 노인에게서 발생하는 한쪽 또는 양쪽 눈에 일반적으로 생기는 중심시력의 점진적인 손실을 포함하는 의미이다. 일반적으로 건성 형태로 언급되는, 황반변성의 느린 진행 형태는 황반에서의 황색 침적물들의 축적 및 황반의 박층화(thinning)에 의해 특히 특징된다. 일반적으로 습성 형태로 언급되는, 황반변성의 빠른 진행 형태는, 황반 아래에서 형성된 새로운 혈관들로부터의 출혈 및 체액 누출에 의해 생성된 상처 흉터에 의해 특징된다. 황반변성은 습성 형태 또는 건성 형태 중 하나로서 존재할 수 있다.

[0036]

여기 정의된 것과 같은, "치료유효량(therapeutically effective amount)"이라는 표현은, 질환의 진행을 전체적으로 또는 부분적으로 저해하거나, 질환의 하나 이상의 증상을 적어도 부분적으로 완화시키는 활성약제(예컨대, 스쿠알라민)의 양을 의미한다. 치료유효량은 예방효과가 있는 양일 수도 있다. 치료적으로 유효한 양은 환자의 체격크기 및 성별, 치료될 질환, 질환의 심각도 및 원하는 결과에 따라 달라질 것이다. 소정 환자에서, 치료유효량은 당업자에게 알려진 방법들에 의해 결정될 수 있다. 스쿠알라민 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 농도는 전형적으로 약 0.005중량% 내지 약 5.0중량%, 예컨대 약 0.010중량% 내지 약 4.0중량%, 예컨대 약 0.020중량% 3.0중량%, 예컨대 약 0.030중량% 내지 약 2.0중량%, 예컨대 약 0.050중량% 내지 약 1.0중량%이다.

[0037]

예시적인 구체예에서, 스쿠알라민은 2젖산염 형태이다. 예시적인 구체예에서, 스쿠알라민 2젖산염은 중량/부피 %로, 약 0.1% 내지 약 0.3%, 예컨대 약 0.1% 내지 0.2%의 농도로 이용된다.

- [0038] 선택적으로, 본 발명의 제제는 장성 변경제를 포함한다. 예시적인 구체예에서, 장성 변경제는 비이온성이다. 장성 변경제는 이에 제한되지는 않지만, 만니톨, 소르비톨, 텍스트로오스, 수크로오스, 요소, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 임의의 혼합물로부터 선택될 수 있다. 예시적인 구체예에서, 장성 변경제는 약 50 내지 약 350의 칼로그램 당 밀리오스몰(mOsmol/kg), 예컨대 약 65mOsmol/kg 내지 약 325mOsmol/kg, 예컨대 약 80mOsmol/kg 내지 약 310mOsmol/kg, 예컨대 약 95mOsmol/kg 내지 약 295mOsmol/kg, 예컨대 약 110mOsmol/kg 내지 약 280mOsmol/kg, 예컨대 약 125mOsmol/kg 내지 약 265mOsmol/kg, 예컨대 약 140mOsmol/kg 내지 약 250mOsmol/kg, 예컨대 약 155mOsmol/kg 내지 약 235mOsmol/kg, 예컨대 약 170mOsmol/kg 내지 약 220mOsmol/kg, 예컨대 약 185mOsmol/kg 내지 약 205mOsmol/kg의 장성을 생성하기에 충분한 양으로 존재한다.
- [0039] 본 제제는, 이에 제한되지는 않지만 약 0.3중량% 내지 약 1중량% 범위의 양 또는 인간 눈물의 염농도 및/또는 장성에 근접하기에 충분한 양의, 알칼리 금속 할라이드류 (예로서 NaCl, KC1, NaBr, 등)로부터 선택되는 이온성 염도 포함할 수 있다. 이러한 군으로부터 선택된 염들은 이온성 장성 변경제로서 언급될 수도 있다.
- [0040] 보존제가 본 발명의 제제들에 사용되는 경우, 항균제는 약 12시간 내지 약 72시간, 예컨대 약 12시간 내지 약 48시간, 예컨대 약 12시간 내지 약 24시간의 기간 동안 미생물 농도를 유지 또는 감소시키기 위한 미생물 장벽을 생성하기에 충분한 농도로 존재한다. 보존제들은 이에 제한되지는 않지만, 염화벤즈알코늄, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 세트리모늄(cetrimonium), 메틸파라벤, 프로필파라벤, 폴리아미노 프로필 바이구아나이드(polyamino propyl biguanide), 페닐에틸 알코올, 클로로헥시딘, 클로로헥시딘 다이글루코네이트, 클로로쿼트(chloroquat), 안정화된 옥시클로로 복합체 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0041] 본 발명의 제제에 사용될 수 있는 버퍼링제는 이에 제한되지는 않지만, 나트륨, 칼륨 중탄산염, 포스페이트, 아세테이트, 시트레이트, 보레이트 염 및/또는 인산, 아세트산, 시트르산 또는 보론산으로부터 제조된 버퍼들을 포함한다. 예시적인 구체예에서, 버퍼는 나트륨 2수소 포스페이트 또는 2나트륨 포스페이트 또는 보론산/나트륨 보레이트이다. 본 발명의 버퍼들은, 약 5.7, 약 5.9, 약 6.1, 약 6.3, 약 6.5, 약 6.7, 약 6.9, 약 7.1, 약 7.3, 약 7.5, 약 7.7 또는 약 7.9의 pH를 포함하는, 약 5.5 내지 약 8.0, 예컨대 약 5.7 내지 약 7.7, 예컨대 약 6.0 내지 약 7.4, 예컨대 약 6.3 내지 약 7.1, 예컨대 약 6.6 내지 약 6.8의 제품 pH를 생성 및 유지하기에 충분한 양으로 존재하여야 한다.
- [0042] 계면활성제가 본 발명의 제제에 첨가될 수도 있을 것이다. 예시적인 구체예에서, 제제의 증진된 습윤 특징을 제공하기 위하여, 계면활성제는 약 0.001% 내지 약 0.3%, 예컨대 약 0.005% 내지 약 0.2%, 예컨대 약 0.01% 내지 약 0.1%, 예컨대 약 0.05% 내지 약 0.1%의 농도 범위로 존재한다. 계면활성제는 이에 제한되지는 않지만, 다음을 포함할 수 있다: 폴록사머(poloxamers), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 티록사폴(tyloxapol), 폴리옥시에틸렌, Brij 35, Brij 58, Brij 78, Aptet 100, G 1045, Spans 20, 40 및 85, Tweens 20, 40, 80 또는 81, 나트륨 라우로일 사르코시네이트, 라우로일-L-글루탐산 트리에탄올아민, 나트륨 미리스틸 사르코시네이트 및 나트륨 라우릴 숤페이트, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌수소화 피마자유, 폴리에틸렌글리콜 지방산 에스테르(예로서, 폴리옥실 스테아레이트), 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌 알킬 에테르, 폴리옥시알킬렌 알킬 페닐 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르(예로서, 데카글리세릴 모노라우레이트), 글리세롤 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌 글리콜(폴록사머), 데카글리세릴 모노라우레이트, 폴리옥실 스테아레이트 40, 및 폴리옥시에틸렌수소화 피마자유, 또는 이들의 임의의 조합물.
- [0043] 안정화제도 본 발명의 제제에 첨가될 수 있다. 적당한 안정화제들은 이에 제한되지는 않지만, 나트륨 메타아황산염, 나트륨 중황산염, 아세틸시스테인, 아스코르빈산, 나트륨 티오술페이트, 알파-토코페롤, 카르노신, 데티닐 팔미테이트, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)의 염들 (예로서, 2나트륨, 4나트륨, 칼슘 또는 칼슘 나트륨 에데테이트 염들), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0044] 상기 제제 중 존재하는 접액접착성제는 각막 접촉 시간을 증가시키고, 생체이용성의 증진 및/또는 유통 효과를 생성하고, 이에 제한되지는 않지만 아크릴산 중합체, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 카르보폴(Carbopol®) 중합체들(예로서, 카르보폴® 674, 676, 690, 980 NF, ETD-2691, ETD 2623, EZ-2, EZ-3, EZ-4, Aqua 30 및 Novethix™ L-10), 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 알지네이트, 젤라틴, 나트륨 콘드로이틴 숤페이트, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0045] 상기 설명된 제제들 중 존재하는 침투개선제는 이에 제한되지는 않지만, 라우로카프람(아존)(laurocapram (azone)), 담즙산 및 이들의 알칼리 금속염들을 포함하고, 이는 케노데옥시콜산(chenodeoxycholoc acid), 콜산

(cholic acid), 타우로콜산(taurocholic acid), 타우로데옥시콜산(taurodeoxycholic acid), 타우로우르소데옥시콜산(taurooursodeoxycholic acid) 또는 우르소데옥시콜산, 글리코콜레이트(glycocholate), n-도데실- β -D-말토사이드, 수크로오스 도데카노에이트, 옥틸 말토사이드, 데실 말토사이드, 트리데실 말토사이드, 테트라데실 말토사이드, 헥사메틸렌 라우르아미드, 헥사메틸렌 옥탄아미드, 글리세롤 모노라우레이트, PGML(폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트), 디메틸 술폭사이드, 메틸술포닐메탄, 나트륨 후시데이트(sodium fusidate), 사포닌 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0046] 추가적으로, 가용화제 또는 재현탁화제도 본 발명의 제제에 첨가될 수 있다. 적합한 가용화제 또는 재현탁화제들은 이에 제한되지는 않지만, 사이클로덱스트린(CDs), 예컨대 히드록시프로필 감마-CD(Cavasol®), 술포부틸 에테르 4 베타-CD(Captisol®), 및 히드록시프로필 베타-CD(Kleptose®), 폴리소르베이트 80(Tween80®) 또는 히알루론산 또는 히알루로네이트 염들을 포함한다. 특히 사이클로덱스트린도 침투 증진성을 나타낼 수 있다.

[0047] 스쿠알라민의 약학적으로 허용가능한 염들은 이에 제한되지는 않지만, 다음을 포함한다: 산 부가염들, 예컨대 아세테이트, 아디페이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 시트레이트, 캄포레이트, 데카노에이트, 도데실술레이트, 헵타노에이트, 염산염, 브롬화수소산염, 젖산염, 말리에이트, 메탄술포네이트, 질산염, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 인산염, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 황산염, 타르트레이트, 툴루엔-p-술포네이트; 및 운데카노에이트; 및 염기염들, 예컨대 암모늄염들, 나트륨염 및 칼륨염들과 같은 알칼리 금속염들, 칼슘염 및 마그네슘염들과 같은 알칼리 토금속염들, 다이시클로헥실아민염들과 같은 유기 염기와의 염들 및 아르기닌과 같은 아미노산과의 염들.

[0048] 스쿠알라민들의 모노-염 및 2-염은 모두 본 발명의 제제에 적합한 염들로서 포함되는 것으로 의도된다. 예로서, 스쿠알라민의 모노레이트 및 2젖산염들도 포함될 수 있다.

[0049] 특정 구체예에서, 상기 염은 2젖산염이다. 상기 스쿠알라민의 2젖산염은 무정형 또는 결정형으로 존재한다. 본 발명의 예시적인 구체예에서, 상기 2젖산염의 결정형은 용매화물로서 존재한다. 또다른 예시적인 구체예에서, 결정형은 수화물로서 존재하고, 추가의 구현예에서 2젖산염은 용매화물 및 수화물로서 존재한다. 스쿠알라민 2젖산염의 결정형은 용매화물로서 존재할 수 있으며, 여기에서 용매 분자들은 결정 구조 내에 통합된다. 예로서, 용매가 에탄올을 포함하는 경우, 결정은 에탄올 분자들일 수 있다. 또다른 구체예에서, 용매화물은 물을 포함할 수 있으며, 상기 결정은 결정 구조 중에 물을 포함하는 수화물일 수 있다. 또다른 구체예에서, 상기 결정은 용매화물 및 수화물 모두일 수 있다. 스쿠알라민 2젖산염의 각종 결정형들에 대한 설명은 미국특허 제7,981,876호에서 찾을 수 있으며, 이는 그 전체로서 본 명세서에 참고문헌으로서 통합된다.

[0050] 본 명세서에 설명된 안약 조성물에서 유용할 수 있는 당업자에게 알려진 전형적인 담체들, 안정화제 및 보조제의 예시적인 열거는, Gennaro (2005) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing, 21st 판 참조.

[0051] 본 발명의 스쿠알라민-함유 조성물들의 생체 내 투여는 치료 동안에 걸쳐 1회 투여, 다회 투여, 연속적 또는 간헐적으로 실행될 수 있다. 가장 효과적인 투여의 결정방법은 당업자에게 공지이며, 치료에 사용되는 조성물, 치료 목적 및 치료되는 대상에 따라 변경될 것이다. 단일 또는 다회 투여는 치료 의사에 의해 선택된 투여량 수준 및 양상을 따라 실시될 수 있다.

[0052] 특정 구체예에서, 용액의 pH는 약 7.0 내지 약 7.5의 범위이다. 예시적인 구체예에서, 용액은 바람직하게는 저장성(hypotonic) 용액이다. 특정 구체예에서, pH는 약 7.2 내지 약 7.4이다.

[0053] 각종 예시적인 구체예들에서, 본 발명의 국소 제제들은 이에 제한되지는 않지만, 연고, 젤, 크림 또는 점안액을 포함한다.

[0054] 각종 특정된 비제한적인 제제들이 다음과 같이 열거된다:

[0055] 스쿠알라민 2젖산염 + n-도데실- β -D-말토사이드 + 포비돈 K-30 + 인산염 버퍼;

[0056] 스쿠알라민 2젖산염 + n-도데실- β -D-말토사이드 + 3-히드록시프로필- β -사이클로덱스트린 + 포비돈 K-30 + 인산염 버퍼;

[0057] 스쿠알라민 2젖산염 + n-도데실- β -D-말토사이드 + 카르보풀 980 + 봉산염 버퍼;

[0058] 스쿠알라민 2젖산염 + n-도데실- β -D-말토사이드 + 카르보풀 980 + 인산염 버퍼;

[0059] 각종 특정된 비제한적인 제제들이 하기 실시예들에 기재된다. 이들 제제들은 단지 본 발명의 예시적인 것으로 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다.

도면의 간단한 설명

[0060] 도면은 본 발명의 범주의 예시적인 구체예일 뿐, 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니다.

도 1은 스쿠알라민에 의한 인간 혈관 상피세포(HUVEC) 관 형성의 억제를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0061] 실시예

[0062] 실시예 1

[0063] 제제 A

[0064] 이 제제는 활성약물로서 0.2% 스쿠알라민 2젖산염, 버퍼로서 67mM NaH₂PO₄ + Na₂HPO₄ (0.9%), 장성 변경제로서 NaCl (~0.4%), 퀼레이트화제/안정화제로서 에데테이트 2나트륨 (0.01%), 보존제로서 염화벤즈알코늄 (0.005%) 및 충분한 양의 주사용수 또는 정제수 USP를 포함하였다.

[0065] 제제 A는 다음과 같이 제조되었다: 50mL의 정제수를 교반 막대기와 함께 250mL 눈금 표시된 유리 비이커 내에 위치시켰다; 2.688g의 인산나트륨 7수화물을 이 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 1.24g의 인산나트륨 1염기성 1수화물을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.400g의 염화나트륨을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.005g의 염화벤즈알코늄을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.01g의 2나트륨 EDTA를 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.200g의 스쿠알라민 2젖산염을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 약 40mL의 정제 멸균수를 비이커에 첨가하였다; 2N NaOH 및 1N HCl을 이용하여 pH를 7.2로 조절하였다 (필요한 경우); 부피는 충분한 양의 주사용수 또는 정제수 USP 부피였다.

[0066] 실시예 2

[0067] 제제 B

[0068] 이 제제는 활성 약물로서 0.2% 스쿠알라민 2젖산염, 버퍼로서 67mM NaH₂PO₄ + Na₂HPO₄ (0.9%), 장성 변경제로서 NaCl (~0.4%), 퀼레이트화제/안정화제로서 에데테이트 2나트륨 (0.01%), 점액접착성제로서 카르보풀 980 NF (0.5%) 및 충분한 양의 주사용수 또는 정제수 USP를 포함하였다.

[0069] 제제 B는 다음과 같이 제조되었다: 50mL의 정제수를 교반막대와 함께 250mL 눈금표시된 유리 비이커에 위치시켰다; 2.688g의 인산나트륨 7수화물을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 1.24g의 인산나트륨 1염기성 1수화물을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.400g의 염화나트륨을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.01g의 2나트륨 EDTA를 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.200g의 스쿠알라민 2젖산염을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.500g의 카르보풀 980 NF를 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 약 40mL의 정제 멸균수를 비이커에 첨가하였다; 2N NaOH 및 1N HCl을 이용하여 pH를 7.2로 조정하였다 (필요한 경우); 부피를 100mL로 만들었다; 그리고 0.22미크론 필터를 이용하는 멸균 여과 어셈블리를 이용하여 용액을 여과하였다.

[0070] 실시예 3

[0071] 제제 C

[0072] 이 제제는 활성 약물로서 0.2% 스쿠알라민 2젖산염, 버퍼로서 67mM NaH₂PO₄ + Na₂HPO₄ (0.9%), 장성 변경제로서 만니톨 (~0.8%), 퀼레이트화제/안정화제로서 에데테이트 2나트륨(0.01%), 점액접착성제로서 카르보풀 980 NF (0.5%), 침투개선제로서 n-도데실-β-D-말토사이드 (0.05~0.1%), 보존제로서 염화벤즈알코늄 (0.005%) 및 충분한 양의 주사용수 또는 정제수 USP를 포함하였다.

[0073] 제제 C는 다음과 같이 제조되었다: 50mL의 정제수를 교반막대와 함께 250mL 눈금표시된 유리 비이커에 위치시켰다; 2.688g의 인산나트륨 7수화물을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 1.24g의 인산나트륨 1염기성 1수화물을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.800g의 만니톨을 비이커에 첨가하고,

이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.005g의 염화벤즈알코늄을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.01g의 EDTA 2나트륨을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.500g의 카르보풀 980 NF를 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.200g의 스쿠알라민 2젖산염을 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 0.05g의 n-도데실- β -D-말토사이드를 비이커에 첨가하고, 이를 용해될 때까지 교반하였다; 약 40mL의 정제 멸균수를 비이커에 첨가하였다; 2N NaOH 및 1N HCl을 이용하여 pH를 7.2로 조정하였다 (필요한 경우); 부피를 100mL로 만들었다; 그리고 0.22미크론 필터를 이용하는 멸균 여과 어셈블리를 이용하여 용액을 여과하였다.

[0074] **실시예 4**

[0075] 제제 D

이 제제는 활성 약물로서 0.1% 스쿠알라민 2젖산염, 버퍼로서 50mM NaH₂PO₄ + Na₂HPO₄ (0.9%), 장성 변경제로서 NaCl (~0.9%), 퀼레이트화제/안정화제로서 에데테이트 2나트륨 (0.01%), 점액접착성제로서 히드록시프로필-메틸셀룰로오스, 침투개선제로서 케노데옥시콜산 (0.005%), 보존제로서 염화벤즈알코늄 (0.005%) 및 충분한 양의 주사용수 또는 정제수 USP를 포함하였다. 이 제제는 상기 제제들과 유사한 방식으로 제조되었다.

[0077] **실시예 5**

[0078] 제제 E

이 제제는 활성 약물로서 0.2% 스쿠알라민 2젖산염, 버퍼로서 67mM NaH₂PO₄ + Na₂HPO₄ (0.9%), 장성 변경제로서 NaCl (~0.4%), 퀼레이트화제/안정화제로서 에데테이트 2나트륨 (0.01%), 점액접착성제로서 히드록시프로필-메틸셀룰로오스 및 충분한 양의 주사용수 또는 정제수 USP를 포함하였다.

[0080] 이 제제는 상기 제제들과 유사한 방식으로 제조되었다.

[0081] **실시예 6**

[0082] 제제 F

이 제제는 활성 약물로서 0.1% 스쿠알라민 2젖산염, 버퍼로서 보론산 (0.8%) + 나트륨 보레이트 (0.12%), 장성 변경제로서 만니톨 (~0.8%), 퀼레이트화제/안정화제로서 알파-토코페롤 (0.005%), 점액접착성제로서 카르보풀 980 NF (0.5%), 침투개선제로서 n-도데실- β -D-말토사이드 (0.05~0.1%), 보존제로서 염화벤즈알코늄 (0.005%) 및 충분한 양의 주사용수 또는 정제수 USP를 포함하였다.

[0084] 이 제제는 상기 제제들과 유사한 방식으로 제조되었다.

[0085] **실시예 7**

[0086] 제제 G

이 제제는 활성 약물로서 0.2% 스쿠알라민 2젖산염, 버퍼로서 인산나트륨 7수화물 1.88% 중량/부피(w/v) 및 인산나트륨 1염기성 1수화물 1.0% 중량/부피, 연화제로서 포비돈 K-30 1.2% 중량/부피, 안정화제로서 에데테이트 2나트륨 0.01%, 침투 중진제로서 n-도데실- β -D-말토사이드 0.005% 중량/부피, 보존제로서 염화벤즈알코늄 0.005% 중량/부피, 가용화제로서 3-히드록시프로필- β -사이클로덱스트린 0.9% 중량/부피 및 충분량의 정제수를 포함하였다. pH = 6.70 및 삼투몰농도 = 315 mOsm/kg. 이 용액을 사용 전, 0.22미크론 필터를 통해 멸균여과시켰다.

[0088] 이 제제는 상기 제제들과 유사한 방식으로 제조되었다.

[0089] **실시예 8**

[0090] 제제 H

이 제제는 활성 약물로서 0.2% 스쿠알라민 2젖산염, 연화제로서 글리세린 1% 중량/부피, 버퍼로서 보론산 1.18% 중량/부피 및 나트륨 보레이트 0.12% 중량/부피, 침투 중진제로서 n-도데실- β -D-말토사이드 0.005% 중량/부피, 보존제로서 염화벤즈알코늄 0.005% 및 충분량의 정제수를 포함하였다. pH = 6.90 및 삼투몰농도 = 305mOsm/kg. 이 용액을 사용 전, 0.22미크론 필터를 통해 멸균여과시켰다.

[0092] 이 제제는 상기 제제들과 유사한 방식으로 제조되었다.

[0093] 실시예 9

[0094] 제제 I

이 제제는 활성 약물로서 0.2% 스쿠알라민 2젖산염, 벼피로서 인산나트륨 7수화물 1.88% 중량/부피 및 인산나트륨 1염기성 1수화물 0.87% 중량/부피, 장성 변경제로서 염화나트륨 0.3% 중량/부피, 안정화제로서 에데테이트 2나트륨 0.01%, 보존제로서 염화벤즈알코늄 0.005% 중량/부피, 가용화제로서 3-히드록시프로필-β-사이클로덱스트린 0.9% 중량/부피 및 충분량의 정제수를 포함하였다. pH = 6.72 및 삼투몰농도 = 325m0sm/kg. 이 용액을 사용 전, 0.22미크론 필터를 통해 멸균여과시켰다.

이 제제는 상기 제제들과 유사한 방식으로 제조되었다.

[0097] 실시예 10

[0098] 제제 J

이 제제는 활성 약물로서 0.2% 스쿠알라민 2젖산염, 인산나트륨 7수화물 1.88% 중량/부피 및 벼피로서 인산나트륨 1염기성 1수화물 1.0% 중량/부피, 연화제로서 포비돈 K-30 0.6% 중량/부피, 안정화제로서 에데테이트 2나트륨 0.01%, 침투 증진제로서 n-도데실-β-D-말토사이드 0.005% 중량/부피, 보존제로서 염화벤즈알코늄 0.005% 중량/부피 및 충분량의 정제수를 포함하였다. pH = 6.70 및 삼투몰농도 = 295m0sm/kg. 이 용액을 사용 전, 0.22미크론 필터를 통해 멸균여과시켰다.

이 제제는 상기 제제들과 유사한 방식으로 제조되었다.

[0101] 실시예 11

[0102] 제제 K

이 제제는 활성 약물로서 0.2% 스쿠알라민 2젖산염, 연화제로서 글리세린 1.0% 중량/부피, 장성 변경제로서 만니톨 0.05% 중량/부피, 벼피로서 보론산 1.18% 중량/부피 및 나트륨 보레이트 0.12% 중량/부피, 장성 변경제로서 염화나트륨 0.4% 중량/부피, 침투 증진제로서 n-도데실-β-D-말토사이드 0.005% 중량/부피, 보존제로서 염화벤즈알코늄 0.005% 중량/부피 및 충분량의 정제수를 포함하였다. pH = 5.86 및 삼투몰농도 = 285m0sm/kg. 이 용액을 사용 전, 0.22미크론 필터를 통해 멸균여과시켰다.

이 제제는 상기 제제들과 유사한 방식으로 제조되었다.

[0105] 실시예 12

[0106] 스쿠알라민 젖산염 제제들에 대한 안정성 연구

제제 G 및 제제 H(상기 참조)를 실온 및 40°C에서 2주, 1달, 3달 및 6달 동안 안정성에 대해 시험하였다. 스쿠알라민 젖산염 농도를 각 시점에서 HPLC에 의해 평가하였으며(표 1), 제제의 안정성은 시각적 관찰 및 pH에 의해 평가되었다(표 2). 스쿠알라민 젖산염 및 제제들은 모든 시점에서 안정한 것으로 발견되었다.

표 1

스쿠알라민 젖산염 함량의 HPLC 분석									
제제	스쿠알라민의 초기 농도 (mg/ml)	실온에서 2주째의 스쿠알라민 양 (mg/ml)	40°C에서 2주째의 스쿠알라민 양 (mg/ml)	실온에서 1달째의 스쿠알라민 양 (mg/ml)	40°C에서 1달째의 스쿠알라민 양 (mg/ml)	실온에서 3달째의 스쿠알라민 양 (mg/ml)	40°C에서 3달째의 스쿠알라민 양 (mg/ml)	실온에서 6달째의 스쿠알라민 양 (mg/ml)	40°C에서 6달째의 스쿠알라민 양 (mg/ml)
G	1.92	1.93	1.93	1.96	1.92	1.98	1.90	1.96	1.98
H	1.95	1.96	1.94	1.95	1.95	1.97	1.93	1.98	1.98

표 2

스쿠알라민 젖산염 제제의 안정성									
제제	초기	2주, 실온	2주, 40°C	1달, 실온	1달, 40°C	3달, 실온	3달, 40°C	6달, 실온	6달, 40°C
G									

외관	미립자들이 없는 무색투명한 용액								
pH	6.72	6.74	6.75	6.71	6.74	6.73	6.75	6.72	6.74
H									
외관	미립자들이 없는 무색투명한 용액								
pH	6.90	6.88	6.91	6.86	6.90	6.91	6.92	6.88	6.93

[0110]

실시예 13

[0111]

토끼 눈에의 국소 적용에 의한 스쿠알라민 젖산염 제제들의 내성 연구

[0112]

스쿠알라민 젖산염 제제 G 및 스쿠알라민 젖산염 제제 H (상기 제제들 참조)를, 더치벨티드(Dutch-Belted) 토끼에 대해 28일 연속으로 국소 눈 적하에 의한 매일 일회 투여로서 제공한 경우, 눈 내성에 대하여 평가하였다. 비히를 대조구는 스쿠알라민 젖산염이 없는 스쿠알라민 젖산염 제제였다.

[0113]

본 연구는 다음과 같이 설계되었다:

[0114]

실험 설계

구분	투여량 수준 (ug/kg) ^a	농도 (mg/mL)	투여량 부피 (μL/눈) ^b	동물들 수
비히를 대조구 A	0	0	50	3
스쿠알라민 젖산염 제제 G	38.4	1.92	20	3
스쿠알라민 젖산염 제제 G	57.6	1.92	30	3
스쿠알라민 젖산염 제제 G	96	1.92	50	3
비히를 대조구 B	0	0	50	3
스쿠알라민 젖산염 제제 H	39	1.95	20	3
스쿠알라민 젖산염 제제 H	58.5	1.95	30	3
스쿠알라민 젖산염 제제 H	97.5	1.95	50	3

[0115]

^a 2kg 토끼 기준.

^b 각 눈에 대해 매일 1회 국소 눈 적하로서 제공된 투여량.

[0116]

하기 파라미터들 및 종말점이 본 연구에서 평가되었다: 임상 징후, 체중, 체중 변화, 안과학, 눈 내압, 총 눈검사(gross ocular examinations), 총 부검 소견(gross necropsy findings) 및 병리조직학적 검사. 관찰된 사망 및 체중 및 체중 증가에 대한 치료-관련 효과는 없었다. 치료-관련된 안과학적 소견도 없었으며, 눈 내압에 대한 영향 및 거시적 또는 미시적 소견에 대한 영향은 없었다, 이들 관찰에 근거하여, 제제들은 안전하였으며, 눈 독성의 징후도 나타나지 않았다.

[0117]

$\geq 38.4\text{ug/kg/day}$ 스쿠알라민 젖산염 제제 G 및/또는 $\geq 39\text{ug/kg/day}$ 스쿠알라민 젖산염 제제 H 및/또는 비히를 대조구 B가 제공된 동물의 눈(들)에서, 치료-관련된 눈 충혈 및/또는 눈곱(discharge) 및 드물게는 팽창(swelling)이 관찰되었으며, 이는 스쿠알라민 젖산염 제제 H를 제공받은 동물들에서 일반적으로 증가된 빈도로 관찰되었다. 투명한 눈곱의 미약한(minor) 임상적 징후와 상관된 눈곱이 두 스쿠알라민 젖산염 제제를 모두 제공받은 동물들 및 비히를 대조구 B를 제공받은 동물들에서 14일째에 관찰되었다. 이들의 낮은 심각성(일반적으로, 정상에서 매우 조금 또는 약간 벗어남) 및 안과학적, 거시적 또는 미시적 상관성의 부재를 고려시, 이들 관찰 결과들은 불리하지 않은 것으로 간주되었다.

[0118]

결과적으로, 0, 38.4, 57.6 및 96ug/kg/일의 스쿠알라민 젖산염 제제 G 및 0, 39, 58.5 및 97.5ug/kg/일의 스

쿠알라민 젖산염 제제 H의, 매일 1회 국소 안내 점액에 의한 투여는 일반적으로 더치-벨티드 토끼에서 비교적 잘 감내되었다(well-tolerated). 이들 결과들에 근거하여, 불리한 효과가 관찰되지 않는 수준(no-observed-adverse-effect level: NOAEL)은 96ug/kg/일 (스쿠알라민 젖산염 제제 G) 또는 97.5ug/kg/일 (스쿠알라민 젖산염 제제 H)인 것으로 생각되며, 스쿠알라민 젖산염 제제 H의 모든 투여량에서 및 때때로 비히를 대조구 B가 제공된 동물들의 눈에서의 충혈 및 눈곱의 미약한 정도의 발생빈도에 근거하여, 스쿠알라민 젖산염 제제 G 및 비히를 대조구 A는 스쿠알라민 젖산염 제제 H 및 비히를 대조구 B보다 더욱 잘 감내되는 것으로 생각되었다.

[0121] **실시예 14**

[0122] 눈 투여 후 더치-벨티드 토끼에서 스쿠알라민 젖산염 제제의 눈의 생체분포 연구

[0123] 본 연구의 목적은, 수컷 더치-벨티드 토끼에게 눈 투여에 의해 1회 제공한 경우, 스쿠알라민 젖산염 제제 G (상기 조성 참조)의 눈 생체분포를 결정하기 위한 것이다.

[0124] 본 연구 설계는 다음과 같았다:

[0125] 실험 설계

시점	투여 경로	투여량 수준	농도(mg/mL)	투여량 부피	동물들 수
15분	눈 적하	0.08mg/눈	1.92	40uL/눈 ^a	3
30분	눈 적하	0.08mg/눈	1.92	40uL/눈 ^a	3
3시간	눈 적하	0.08mg/눈	1.92	40uL/눈 ^a	3

[0126]

[0127] ^a 투여량은 각 눈에 대해 매일 1회 국소 눈 적하로서 제공되었다.

[0128] 체중 측정은 무작위화(randomization)/투여량 계산의 목적을 위해 실시하였다. 치료-관련 임상 정후가 눈 적용 후 관찰되지 않았다. 투여량 투여 후, 혈액 샘플들을 특정 시점에서 채집하고, 혈장을 준비하였다. 혈액 샘플 채집 후, 동물을 안락사시키고, 부검을 수행하여 다음의 눈 조직들을 채집하였다: 수성 체액, 유리질 체액, 감각 망막 및 맥락막/공막. 혈장 및 눈 조직을 분석하고, 이들 분석 결과들을 하기 표에 나타내었다.

토끼 조직 중 스쿠알라민 결과(ng/gm)						
공막 및 맥락막 배면						
1군 공막 (0.08 mg/눈) 15분						
An# 101	An# 102	An# 103	평균			
왼쪽	오른쪽	왼쪽	오른쪽	왼쪽	오른쪽	
101	26.6	44.2	145	195	31.7	90.6
1군 공막 (0.08 mg/눈) 30분						
An# 104	An# 105	An# 106				
왼쪽	오른쪽	왼쪽	오른쪽	왼쪽	오른쪽	
54.4	121	BQL	78.9	96.7	94.1	89.0
1군 공막 (0.08 mg/눈) 3시간						
An# 107	An# 108	An# 109				
왼쪽	오른쪽	왼쪽	오른쪽	왼쪽	오른쪽	
23.9	149	26.0	34.6	71.8	51.1	59.4

[0129]

[0130] 어떤 동물들의 수성 또는 유리질 체액에서도 정량가능한 수준의 스쿠알라민은 검출되지 않아, 스쿠알라민이 각 막의 모든 층을 통하여 현저히 투과하거나 또는 수정체에 접촉하지 않는다는 것을 확인하여주었다. 결과적으로, 존재하는 스쿠알라민 젖산염의 양에 대한 눈 조직 분석 결과들은 공막 및 맥락막 배면에서 3시간 시점에서도 HUVEC 관 형성을 억제하기에 충분한 농도를 보여주었다 (하기 도 1 및 실시예 15 참조). 따라서, 이는 이들 농도들이 습성-AMD에서 일어나는 유해한 맥락막 신생혈관(CNV)을 차단하기에 충분하다는 것을 나타내었다(예로서, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005년 2월. vol. 46, no. 2 454~460 및 미국 특허출원공보# 2010/0272719 참조).

[0131] **실시예 15**

[0132] 스쿠알라민을 이용하여 HUVEC에 의해 VEGF 유도된 관 형성의 저해

[0133] 스쿠알라민 젖산염을 인간 혈관내피세포(HUVEC)의 혼탁액으로 50, 100 또는 200nM 농도로 용액 중 혼합하였다.

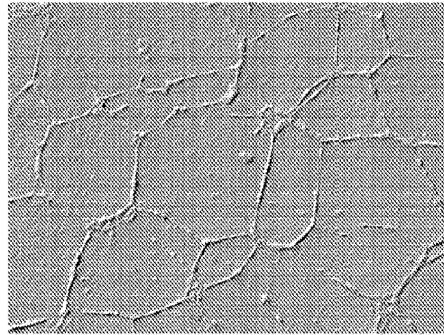
이 혼탁액을 혈관내피세포 성장인자(VEGF)를 포함하는 다중 성장 인자들을 포함한 마트리겔(Matrigel) 상에 즉시 도말하였다. 플레이트들을 95% O₂/5% CO₂의 대기 중에서 37℃에서 24시간 동안 인큐베이션하였으며, 플레이트들을 사진찍었다. 결과를 도 1에 나타내었으며, 이는 스쿠알라민이 50nM 농도에서도 관 형성을 억제시켰음을 나타낸다.

[0134]

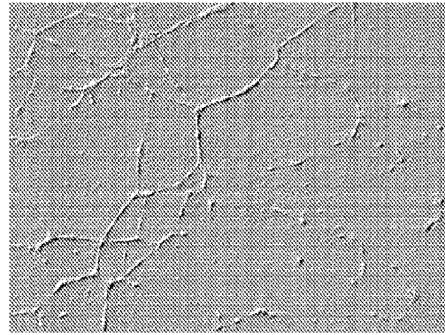
다수의 참고문헌들이 언급되었으며, 이들의 전체 개시내용은 그 전체로서 본 명세서에 참고로서 통합된다.

도면

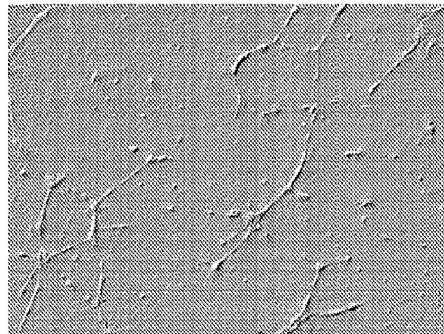
도면1



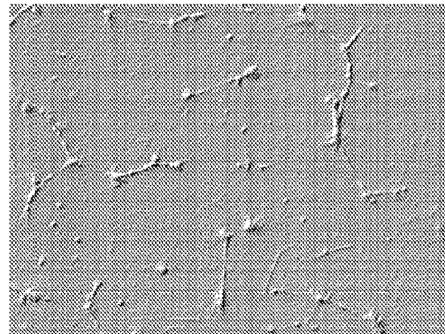
대조구



50 nM 스쿠알라민 (35 ng/g)



100 nM 스쿠알라민 (70 ng/g)



200 nM 스쿠알라민 (140 ng/g)