



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0065422
(43) 공개일자 2025년05월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/42 (2006.01) A61K 31/422 (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 33/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/42 (2013.01)
A61K 31/422 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7013310(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2018년12월14일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2020-7020368
원출원일자(국제) 2018년12월14일
심사청구일자 2021년12월14일
- (85) 번역문제출일자 2025년04월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/065849
- (87) 국제공개번호 WO 2019/118928
국제공개일자 2019년06월20일
- (30) 우선권주장
62/599,213 2017년12월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
타르서스 파마슈티칼스, 아이엔씨.
미국 캘리포니아 앨바인 라구나 캐년 로드 15440
스위트 160 92618
- (72) 발명자
히콕, 션, 디
미국 캘리포니아 앨바인 라구나 캐년 로드 15444
스위트 130 92618
아자미안, 보박, 로버트
미국 캘리포니아 앨바인 라구나 캐년 로드 15444
스위트 130 92618
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
한상수

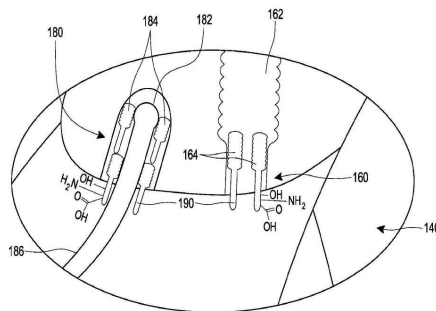
전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 안검염을 치료하기 위한 이속사졸린 구충제 제제 및 방법

(57) 요약

환자에서 안검염과 같은 안구 표면 질환을 포함한 안과 및 피부과 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 개시된다. 상기 방법은 안과 조성물로 제제화된 유효량의 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제 또는 다른 활성 성분을, 안검염의 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈의 안구 표면에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 상기 안과 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함한다.

대표도 - 도1b



(52) CPC특허분류

A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
A61P 33/14 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/615,855	2018년01월10일	미국(US)
62/626,612	2018년02월05일	미국(US)
62/689,787	2018년06월25일	미국(US)
62/746,498	2018년10월16일	미국(US)

(72) 발명자

베히지, 조셉, 지

미국 캘리포니아 얼바인 라구나 캐년 로드 15444
스위트 130 92618

에커맨, 더글라스, 마이클

미국 캘리포니아 얼바인 라구나 캐년 로드 15444
스위트 130 92618

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 안검염을 치료하는 방법으로서,

안과 조성물로 제제화된 유효량의 이속사졸린 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈(eye)의 안구 표면에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고,

상기 안과 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하며,

상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며,

상기 이속사졸린 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분인 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01% 내지 약 1%의 이속사졸린 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.03%의 이속사졸린 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.10%의 이속사졸린 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 안과 조성물은 점안액을 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 안과 조성물은 임의의 정유(essential oil)를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 이속사졸린 구충제는 플루랄라너(fluralaner), 사롤라너(sarolaner), 로틸라너(lotilaner), 아폭솔라너(afoxolaner) 및 플록사메타마이드(fluxametamide)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 안구 표면은 환자의 하나 이상의 눈의 결막 또는 각막 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 안과 조성물은 폴리소르베이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 10

환자의 안검염을 치료하는 방법으로서,

약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하는 안과 조성물로 제제화된 유효량의 이속사졸린 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 눈, 눈꺼풀 또는 속눈썹 중 하나 이상에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고,

상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며,

상기 이속사졸린 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분인 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 환자의 눈은 안과 조성물의 국소 투여 시 감겨 있어서, 조성물은 환자의 마이봄샘(Meibomian gland)의 구멍(orifice) 및 환자의 눈꺼풀 경계의 외부와 접촉하게 되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 조성물을 속눈썹 및 상기 속눈썹의 모낭 상으로 확산시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 조성물을 속눈썹 및 상기 속눈썹의 모낭 상으로 어플리케이터(applicator)를 이용하여 확산시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 14

제10항에 있어서,

약 0.001% 내지 약 1%의 이속사졸린 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 15

제10항에 있어서,

약 0.001% 내지 약 1%의 이속사졸린 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 16

제10항에 있어서,

적어도 약 2주 동안 적어도 일일 1회 상기 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 17

제10항에 있어서,

적어도 약 4주 동안 적어도 일일 1회 상기 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 18

환자의 안구 *데모텍스* 침입(ocular *Demodex* infestation)을 치료하는 방법으로서,

약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하는 안과 조성물로 제제화된 유효량의 이속사졸린 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈의 눈, 눈꺼풀 또는 속눈썹 중 하나 이상에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고,

상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며,

상기 이속사졸린 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분인 것을 특징으로 하는 환자의 안구 *데모텍스* 침입을 치료하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

환자의 해부학적 구조 상에서 *데모텍스* 진드기(*Demodex* mite)의 양의 제1 평가를 받는 단계 및 *데모텍스* 진드기의 양이 사전결정된 값보다 크다면 상기 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안구 *데모텍스* 침입을 치료하는 방법.

청구항 20

제18항에 있어서,

안과 제제는 환자 상의 *데모텍스* 진드기의 복부 및 꼬리가 상기 *데모텍스* 진드기의 두흉부(cephalothorax)에 비해 더 빠르게 이동하는 것을 중단하도록 유발하는 것을 특징으로 하는 환자의 안구 *데모텍스* 침입을 치료하는 방법.

청구항 21

안검염 및/또는 주사비(rosacea)를 치료하는 방법으로서,

이속사졸린 구충제를 하나 이상의 속눈썹에 근접한 국소 투여하는 단계를 포함하고,

상기 국소 투여는 *데모텍스* 진드기의 머리에 대해 *데모텍스* 진드기의 몸체의 감소된 운동을 유발하기에 충분한 *데모텍스* 진드기에 의한 섭취(ingestion)에 관하여 *데모텍스* 진드기의 몸체에 의해 우선적으로 흡수되기에 치료적으로 효과적이고, 상기 방법은 속눈썹에 근접한 *데모텍스* 진드기를 감소시키거나 박멸시키기에 충분하여, 안검염 및/또는 주사비의 징후(manifestation)의 향상을 초래하는 것을 특징으로 하는 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법.

청구항 22

환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제로서,

유효량의 이속사졸린 구충제 및 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하고,

상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며,

상기 이속사졸린 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분인 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 이속사졸린 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 24

제22항에 있어서,

상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.03 중량%의 이속사졸린 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 25

제22항에 있어서,

상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.10 중량%의 이속사졸린 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 26

제22항에 있어서,

상기 안과 조성물은 점안액을 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 27

제22항에 있어서,

상기 안과 조성물은 임의의 정유를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 28

제22항에 있어서,

상기 이속사졸린 구충제는 플루랄라너, 사롤라너, 로틸라너, 아폭솔라너 및 플룩사메타마이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 29

안구 표면 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 국소 제제로서

이속사졸린 구충제;

페물렌(Pemulen) 및 HPMC 중 적어도 하나;

폴리소르베이트 80;

글리세린;

완충제; 및

라우랄코늄(lauralkonium) 클로라이드를 포함하고,

상기 국소 제제는 속눈썹에 근접한 데모텍스 진드기를 감소시키거나 박멸시켜, 안검염 및/또는 주사비의 징후의 향상을 초래하기에 치료적으로 효과적인 것을 특징으로 하는 안구 표면 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 국소 제제.

청구항 30

제29항에 있어서,

안검염을 치료하는 데 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 안구 표면 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 국소 제제.

청구항 31

제29항에 있어서,

전방(anterior) 안검염을 치료하는 데 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 안구 표면 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 국소 제제.

청구항 32

제29항에 있어서,

후방(posterior) 안검염을 치료하는 데 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 안구 표면 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 국소 제제.

청구항 33

제29항에 있어서,

안구 주사비를 치료하는 데 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 안구 표면 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 국소 제제.

청구항 34

환자의 안검염을 치료하는 방법으로서,

안과 조성물로 제제화되는 유효량의 포름아미딘(formamidine) 구충제를 안검염의 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈의 안구 표면에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고,

상기 안과 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하며,

상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며,

상기 포름아미딘 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분인 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서,

상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 36

제34항에 있어서,

상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.03 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 37

제34항에 있어서,

상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 38

제34항에 있어서,

상기 안과 조성물은 점안액을 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 39

제34항에 있어서,

상기 안과 조성물은 연고 또는 크림을 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 40

제34항에 있어서,

상기 안과 조성물은 임의의 정유를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 41

제34항에 있어서,

상기 포름아미딘 구충제는 아미트라즈(amitraz), N-(2,4-디메틸페닐)-N-메틸포름아미딘(DPMF) 및 2,4-디메틸아날린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 42

제34항에 있어서,

상기 안구 표면은 환자의 하나 이상의 눈의 결막 또는 각막 중 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 43

제34항에 있어서,

상기 안과 조성물은 폴리소르베이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 44

환자의 안검염을 치료하는 방법으로서,

약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하는 안과 조성물로 제제화된 유효량의 포름아미딘 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 눈, 눈꺼풀 또는 속눈썹 중 하나 이상에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고,

상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며,

상기 포름아미딘 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분인 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 45

제44항에 있어서,

상기 환자의 눈은 안과 조성물의 국소 투여 시 감겨 있어서, 조성물은 환자의 마이봄샘의 구멍 및 환자의 눈꺼풀 경계의 외부와 접촉하게 되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 46

제44항에 있어서,

상기 조성물을 속눈썹 및 상기 속눈썹의 모낭 상으로 확산시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 47

제44항에 있어서,

상기 조성물을 속눈썹 및 상기 속눈썹의 모낭 상으로 어플리케이터를 이용하여 확산시키는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 48

제44항에 있어서,
 약 0.001% 내지 약 1%의 포름아미딘 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 49

제44항에 있어서,
 약 0.001% 내지 약 1%의 포름아미딘 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 50

제44항에 있어서,
 적어도 약 2주 동안 적어도 일일 1회 상기 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 51

제44항에 있어서,
 적어도 약 4주 동안 적어도 일일 1회 상기 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하는 방법.

청구항 52

환자의 안구 데모텍스 침입을 치료하는 방법으로서,
 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하는 안과 조성물로 제제화된 유효량의 포름아미딘 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈의 눈, 눈꺼풀 또는 속눈썹 중 하나 이상에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고,
 상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며,
 상기 포름아미딘 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분인 것을 특징으로 하는 환자의 안구 데모텍스 침입을 치료하는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서,
 환자의 해부학적 구조 상에서 데모텍스 진드기의 양의 제1 평가를 받는 단계 및 데모텍스 진드기의 양이 사전결정된 값보다 크다면 상기 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안구 데모텍스 침입을 치료하는 방법.

청구항 54

제52항에 있어서,
 안과 제제는 환자 상의 데모텍스 진드기의 복부 및 꼬리가 상기 데모텍스 진드기의 두흉부에 비해 더 빠르게 이동하는 것을 중단하도록 유발하는 것을 특징으로 하는 환자의 안구 데모텍스 침입을 치료하는 방법.

청구항 55

안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법으로서,
 하나 이상의 속눈썹에 근접하여 포름아미딘 구충제를 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 국소 투여는 데모텍스 진드기의 머리에 대해 데모텍스 진드기의 몸체의 감소된 운동을 유발하기에 충분한 데모텍스 진드기에 의한 섭취에 관하여 데모텍스 진드기의 몸체에 의해 우선적으로 흡수되기에 치료적으로 효과적이고, 상기 방법은 속눈썹에 근접한 데모텍스 진드기를 감소시키거나 박멸시키기에 충분하여, 안검염 및/또는 주사비의 징후의 향상을 초래하는 것을 특징으로 하는 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법.

청구항 56

환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제로서,
 유효량의 포름아미딘 구충제 및 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하고,
 상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며,
 상기 포름아미딘 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분인 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 57

제56항에 있어서,
 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 58

제56항에 있어서,
 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.03 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 59

제56항에 있어서,
 상기 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 60

제56항에 있어서,
 상기 안과 조성물은 점안액, 크림 또는 연고를 포함하는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 61

제56항에 있어서,
 상기 안과 조성물은 임의의 정유를 포함하지 않는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제.

청구항 62

제56항에 있어서,
 상기 포름아미딘 구충제는 아미트라즈, N-(2,4-디메틸페닐)-N-메틸포름아미딘(DPMF) 및 2,4-디메틸아날린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 환자의 안검염을 치료하기 위한 방법.

발명의 설명

기술 분야

우선권 주장

본 출원은 2017년 12월 15일에 출원된 미국 가출원 제62/599,213호, 2018년 1월 10일에 출원된 제62/615,855호, 2018년 2월 5일에 출원된 제62/626,612호, 2018년 6월 25일에 출원된 제62/689,787호, 및 2018년 10월 16일에 출원된 제62/746,498호 각각의 정규 출원(nonprovisional application)으로서 35 U.S.C.

[0001]

[0002]

§ 119(e) 하에 그 이익을 주장하고, 이들은 각각 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

배경 기술

- [0003] 안검염(BLEPHARITIS), 또는 눈꺼풀의 염증은 흔하며, 종종 치료하기 힘든 만성 질환이고, 임의의 연령 그룹에 영향을 줄 수 있다. 안검염은 전방(속눈썹이 붙어 있는, 영향을 받는 눈꺼풀의 외부 표면) 및/또는 후방(영향을 받는 눈꺼풀의 내부 표면) 둘 모두일 수 있다. 안검염은 주사비 및 지루성 피부염을 포함한 진균 질환과 연관이 있을 수 있고, 산립종(chalazion), 결막염, 각막염 및 건성안(dry eye)을 포함한 다른 안과 질병과 관련이 있을 수 있다.
- [0004] 데모텍스 폴리쿨로룸(*Demodex folliculorum*) 및 데모텍스 브레비스(*Demodex brevis*)는 인간 및 동물의 모낭 및 피지샘에 서식하는 가장 흔한 영구적 피내 기생충인 현미경 수준의, 절대(obligate), 길쭉한 진드기이다. 11가지 목(order)의 포유류에 기생하고 아라츠니다(*Arachnida*) 강(class), 아카리나(*Acarina*) 목의 데모디시데(*Demodicidae*) 과(family)에 속하는 총 65가지의 데모텍스 종이 기재되었다. 교미(mating)는 모공에서 발생하고, 알(egg)은 모낭 또는 피지샘 내부에 놓인다. 다리 6개의 유충은 3일 내지 4일 후에 부화하고, 유충은 약 7일 이내에 성체로 발달한다. 데모텍스는 약 14일의 생활 주기를 가진다. 데모텍스 진드기의 총 수명은 수주(several weeks)이다. 죽은 진드기는 모낭 또는 피지샘 내부에서 부패된다.
- [0005] 데모텍스는 뺨, 코, 턱, 이마, 관자놀이, 속눈썹, 눈썹을 포함한 얼굴, 및 또한 두피, 목 및 귀 상에서 발견될 수 있다. 다른 지루성 장소, 예컨대 코-입술 주름(naso-labial fold), 안와-주위 영역(peri-orbital area), 및 덜 흔하게는 가슴 및 등(back)의 상부 및 중앙 영역이 또한, 침입될 수 있다. 데모텍스는 또한, 음경, 여자의 치구(mons veneris), 엉덩이 상에서, 그리고 볼점막 내의 이소성(ectopic) 피지샘에서 발견될 수 있다. 일부 경우, 모발-피지샘(pilo-sebaceous) 단위에서 5개 진드기/cm² 초과 또는 모낭 당 5개 이상의 진드기의 진드기 밀도는 데모텍스 침입(infestation)과 상관관계가 있다.
- [0006] 보고된 광범위한 종들 중에서, 단지 2 가지, 데모텍스 폴리쿨로룸(*Demodex folliculorum*) 및 데모텍스 브레비스(*Demodex brevis*)만 인체 표면에 기생하는 것으로 발견된다. 데모텍스 폴리쿨로룸은 예를 들어, 속눈썹 모낭 상에서 발견되어 온 한편, 데모텍스 브레비스는 예를 들어, 눈 주위의 마이봄(meibomian)(안검관(tarsal))샘 및 피부의 피지샘에 근접하여 발견되어 왔다. 마이봄샘은 마이봄(meibum), 및 눈물막(eye's tear film)의 증발을 예방하는 유성 성분의 공급에 관여하는, 안검관 플레이트 내부의 눈꺼풀의 테두리(rim)에서 온분비(holocrine) 유형의 외분비샘이다. 마이봄은 눈물이 뺨 상으로 흐르는 것을 방지하여 눈물을 유성 가장자리(edge)와 안구 사이에 가둬두고, 감긴 눈꺼풀을 기밀(airtight)하게 만든다. 윗눈꺼풀 상에는 대략 50개의 샘이 있고, 아래눈꺼풀 상에는 25개의 샘이 있다. 진드기 상의 공생 박테리아 또한, 병태에 기여할 수 있다. 증가된 피지 분비 및 증가된 피지샘 수는 진드기에 선호할 만한 서식지를 제공할 수 있다. 일부 수준의 데모텍스는 무증상(asymptomatic)일 수 있는 한편, 데모텍스 진드기의 고밀도 증식(multiplication) 및/또는 공존하는 면역 불균형은 통상 피부 손상을 야기한다. 증가된 수의 문헌은 전방 안검염 및 후방 안검염에서 데모텍스 진드기와 연루되어 있다. 예를 들어, 데모텍스는 45%의 안검염 사례에 연루되어 왔다. 안구 표면 질병의 유병률(prevalence)은 약 3,000만명 환자이며, 이 중 1,900만명은 마이봄샘 기능이상/후방 안검염을 가지며, 900만명은 데모텍스 침입을 갖고, 400만명은 데모텍스의 명백한 징후를 갖는 것으로 추정되었다. 안검염은 유의한 진단이며, 현재 미국에서는 승인된 치료법이 없다. 안검염 및 다른 안과 및 피부과 질환을 치료하기 위한 안전하고 효과적인 치료법이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) US 2013/0344128 A1
 (특허문헌 0002) US 2017/0020849 A1
 (특허문헌 0003) US 2013/0053374 A1
 (특허문헌 0004) US 2013/0109642 A1
 (특허문헌 0005) US 2013/0023490 A1

(특허문헌 0006) WO 94/15597 A1

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 환자에서 안검염과 같은 안구 표면 질환을 포함한 안과 및 피부과 질환을 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 개시된다.

과제의 해결 수단

- [0009] 일부 구현예에서, 비제한적으로 하나 이상의 이속사졸린 구충제(ISOXAZOLINE PARASITICIDE), 포름아미딘 구충제, 페닐피라졸 구충제, 알츠하이머병의 치료에 일반적으로 사용되는 약물(예를 들어, 갈란타민(galantamine) 및 다른 것들)을 포함한 국소 억제학적 작용제, 및 다양한 안과 및 피부과 질환의 치료를 위한 다른 작용제를 포함한 국소 치료제가 본원에 개시된다.
- [0010] 일부 구성에서, 환자에서 안검염을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 안과 조성물로 제제화된 유효량의 이속사졸린 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈(eye)의 안구 표면에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 안과 조성물은 억제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함한다.
- [0011] 일부 구성에서, 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이다.
- [0012] 일부 구성에서, 이속사졸린 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분일 수 있다.
- [0013] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01% 내지 약 1%의 이속사졸린 구충제가 투여된다.
- [0014] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.03 중량%의 이속사졸린 구충제가 투여된다.
- [0015] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.10 중량%의 이속사졸린 구충제가 투여된다.
- [0016] 일부 구성에서, 안과 조성물은 점안액을 포함한다.
- [0017] 일부 구성에서, 안과 조성물은 임의의 정유를 포함하지 않는다.
- [0018] 일부 구성에서, 이속사졸린 구충제는 플루랄라너(fluralaner), 사롤라너(sarolaner), 로틸라너(lotilaner), 아폭솔라너(afoxolaner) 및 플룩사메타마이드(fluxametamide)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0019] 일부 구성에서, 안구 표면은 환자의 하나 이상의 눈의 결막 또는 각막 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0020] 일부 구성에서, 안과 조성물은 폴리소르베이트를 포함한다.
- [0021] 일부 구성에서, 환자에서 안검염을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 억제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하는 안과 조성물로 제제화된 유효량의 이속사졸린 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 눈, 눈꺼풀 또는 속눈썹 중 하나 이상에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며, 상기 이속사졸린 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분이다.
- [0022] 일부 구성에서, 환자의 눈은 안과 조성물의 국소 투여 시 감겨 있어서, 조성물은 환자의 마이봄샘(Meibomian gland)의 구멍(orifice) 및 환자의 눈꺼풀 경계의 외부와 접촉하게 된다.
- [0023] 일부 구성에서, 상기 방법은 상기 조성물을 속눈썹 및 상기 속눈썹의 모낭 상으로 확산시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0024] 일부 구성에서, 상기 방법은 상기 조성물을 속눈썹 및 상기 속눈썹의 모낭 상으로 어플리케이터(applicator)를 이용하여 확산시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0025] 일부 구성에서, 약 0.001% 내지 약 1%의 이속사졸린 구충제가 투여된다.
- [0026] 일부 구성에서, 약 0.001% 내지 약 1%의 이속사졸린 구충제가 투여된다.
- [0027] 일부 구성에서, 상기 방법은 적어도 약 2주 동안 적어도 일일 1회 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 포함한다.

- [0028] 일부 구성에서, 상기 방법은 적어도 약 4주 동안 적어도 일일 1회 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 포함한다.
- [0029] 일부 구성에서, 환자에서 안구 *데모텍스* 침입(ocular *Demodex* infestation)을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하는 안과 조성물로 제제화된 유효량의 이속사졸린 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈의 눈, 눈꺼풀 또는 속눈썹 중 하나 이상에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며, 상기 이속사졸린 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분이다.
- [0030] 일부 구성에서, 상기 방법은 환자의 해부학적 구조 상에서 *데모텍스* 진드기(*Demodex* mite)의 양의 제1 평가를 받는 단계, 및 *데모텍스* 진드기의 양이 사전결정된 값보다 크다면 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0031] 일부 구성에서, 안과 제제는 환자 상의 *데모텍스* 진드기의 복부 및 꼬리가 상기 *데모텍스* 진드기의 두흉부(cephalothorax)에 비해 더 빠르게 이동하는 것을 중단하도록 유발한다.
- [0032] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비(rosacea)를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 이속사졸린 구충제를 하나 이상의 속눈썹에 근접한 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 국소 투여는 *데모텍스* 진드기의 머리에 대해 *데모텍스* 진드기의 몸체의 감소된 운동을 유발하기에 충분한 *데모텍스* 진드기에 의한 섭취(ingestion)에 관하여 *데모텍스* 진드기의 몸체에 의해 우선적으로 흡수되기에 치료적으로 효과적이고, 상기 방법은 속눈썹에 근접한 *데모텍스* 진드기를 감소시키거나 박멸시키기에 충분하여, 안검염 및/또는 주사비의 징후(manifestation)의 향상을 초래한다.
- [0033] 일부 구성에서, 환자에서 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제가 본원에 개시되며, 상기 국소 안과 제제는 유효량의 이속사졸린 구충제 및 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하고, 상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며, 상기 이속사졸린 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분이다.
- [0034] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01% 내지 약 1%의 이속사졸린 구충제가 투여된다.
- [0035] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.03 중량%의 이속사졸린 구충제가 투여된다.
- [0036] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.10 중량%의 이속사졸린 구충제가 투여된다.
- [0037] 일부 구성에서, 안과 조성물은 점안액을 포함한다.
- [0038] 일부 구성에서, 안과 조성물은 임의의 정유를 포함하지 않는다.
- [0039] 일부 구성에서, 이속사졸린 구충제는 플루랄라너(fluralaner), 사롤라너(sarolaner), 로틸라너(lotilaner), 아폭솔라너(afoxolaner) 및 플룩사메타마이드(fluxametamide)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0040] 일부 구성에서, 안구 표면 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 국소 제제가 본원에 개시되며, 상기 국소 제제는 이속사졸린 구충제; 페물렌(Pemulen) 및 HPMC 중 적어도 하나; 폴리소르베이트 80; 글리세린; 완충제; 및 라우랄코늄(lauralkonium) 클로라이드를 포함하고, 상기 국소 제제는 속눈썹에 근접한 *데모텍스* 진드기를 감소시키거나 박멸시켜, 안검염 및/또는 주사비의 징후의 향상을 초래하기에 치료적으로 효과적이다.
- [0041] 일부 구성에서, 상기 제제는 안검염을 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.
- [0042] 일부 구성에서, 상기 제제는 전방(anterior) 안검염을 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.
- [0043] 일부 구성에서, 상기 제제는 후방(posterior) 안검염을 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.
- [0044] 일부 구성에서, 상기 제제는 안구 주사비를 치료하는 데 사용하기 위한 것이다.
- [0045] 일부 구성에서, 환자에서 안검염을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 안과 조성물로 제제화되는 유효량의 포름아미딘(formamidine) 구충제를 안검염의 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈의 안구 표면에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 안과 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하며, 상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며, 상기 포름아미딘 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분이다.
- [0046] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.

- [0047] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.03 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0048] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0049] 일부 구성에서, 안과 조성물은 점안액을 포함한다.
- [0050] 일부 구성에서, 안과 조성물은 연고 또는 크림을 포함한다.
- [0051] 일부 구성에서, 안과 조성물은 임의의 정유를 포함하지 않는다.
- [0052] 일부 구성에서, 포름아미딘 구충제는 아미트라즈, N-(2,4-디메틸페닐)-N-메틸포름아미딘(DPMF) 및 2,4-디메틸아날린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0053] 일부 구성에서, 안구 표면은 환자의 하나 이상의 눈의 결막 또는 각막 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0054] 일부 구성에서, 안과 조성물은 폴리소르베이트를 포함한다.
- [0055] 일부 구성에서, 환자에서 안검염을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하는 안과 조성물로 제제화된 유효량의 포름아미딘 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 눈, 눈꺼풀 또는 속눈썹 중 하나 이상에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며, 상기 포름아미딘 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분이다.
- [0056] 일부 구성에서, 환자의 눈은 안과 조성물의 국소 투여 시 감겨 있어서, 조성물은 환자의 마이봄샘의 구멍 및 환자의 눈꺼풀 경계의 외부와 접촉하게 된다.
- [0057] 일부 구성에서, 상기 방법은 상기 조성물을 속눈썹 및 상기 속눈썹의 모낭 상으로 확산시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0058] 일부 구성에서, 상기 방법은 상기 조성물을 속눈썹 및 상기 속눈썹의 모낭 상으로 어플리케이터(applicator)를 이용하여 확산시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0059] 일부 구성에서, 약 0.001% 내지 약 1%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0060] 일부 구성에서, 약 0.001% 내지 약 1%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0061] 일부 구성에서, 상기 방법은 적어도 약 2주 동안 적어도 일일 1회 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 포함한다.
- [0062] 일부 구성에서, 상기 방법은 적어도 약 4주 동안 적어도 일일 1회 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 포함한다.
- [0063] 일부 구성에서, 환자에서 안구 데모텍스 침입을 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함하는 안과 조성물로 제제화된 유효량의 포름아미딘 구충제를, 안검염 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈의 눈, 눈꺼풀 또는 속눈썹 중 하나 이상에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며, 상기 포름아미딘 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분이다.
- [0064] 일부 구성에서, 상기 방법은 환자의 해부학적 구조 상에서 *데모텍스* 진드기의 양의 제1 평가를 받는 단계, 및 *데모텍스* 진드기의 양이 사전결정된 값보다 크다면 안과 조성물을 국소 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0065] 일부 구성에서, 안과 제제는 환자 상의 *데모텍스* 진드기의 복부 및 꼬리가 상기 *데모텍스* 진드기의 두흉부에 비해 더 빠르게 이동하는 것을 중단하도록 유발한다.
- [0066] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 하나 이상의 속눈썹에 근접하여 포름아미딘 구충제를 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 국소 투여는 *데모텍스* 진드기의 머리에 대해 *데모텍스* 진드기의 몸체의 감소된 운동을 유발하기에 충분한 *데모텍스* 진드기에 의한 섭취에 관하여 *데모텍스* 진드기의 몸체에 의해 우선적으로 흡수되기에 치료적으로 효과적이고, 상기 방법은 속눈썹에 근접한 *데모텍스* 진드기를 감소시키거나 박멸시키기에 충분하여, 안검염 및/또는 주사비의 징후의 향상을 초래한다.
- [0067] 일부 구성에서, 환자에서 안검염을 치료하기 위한 국소 안과 제제가 본원에 개시되며, 상기 국소 안과 제제는 유효량의 포름아미딘 구충제 및 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하고, 상기 안과 조성물은 살균되고 눈에 비-자극적이며, 상기 포름아미딘 구충제는 안과 조성물의 단독 활성 성분이다.

- [0068] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.01 중량% 내지 약 1 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0069] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.03 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0070] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0071] 일부 구성에서, 안과 조성물은 점안액, 크림 또는 연고를 포함한다.
- [0072] 일부 구성에서, 안과 조성물은 임의의 정유를 포함하지 않는다.
- [0073] 일부 구성에서, 포름아미딘 구충제는 아미트라즈, N-(2,4-디메틸페닐)-N-메틸포름아미딘(DPMF) 및 2,4-디메틸아날린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0074] 일부 구성에서, 눈(들)에서 안검염 및/또는 안구 주사비의 증상의 치료 방법이 본원에 개시되며, 상기 증상은 눈의 작열감, 눈의 따끔거리는 느낌, 눈의 건조한 느낌, 증가된 감광성(sensitivity to light), 흐릿한 시야, 및 각막에서 안구 주사비의 합병증으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 방법은 세안약(eyewash) 조성물에 대한 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 상기 세안약 조성물로 제제화되는 유효량의 포름아미딘 구충제를, 이러한 치료를 필요로 하는 개체의 눈(들)의 결막 및/또는 각막(들)에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 세안약 조성물은 살균되며, 비-자극적이고, 눈 조직과 용화성이다.
- [0075] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.001 중량% 내지 10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0076] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 내지 5 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0077] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.03 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0078] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0079] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 하나 이상의 해부학적 장소를 채우고 그 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 포름아미딘 구충제를 경구-투여하거나 국소 적용하는 단계에 의한 것이다.
- [0080] 일부 구성에서, 포름아미딘 구충제의 상기 투약은 이들 투약 사이에 3일 내지 7일의 간격을 두고 약 2회 내지 4회 반복된다.
- [0081] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 담체 로션, 크림 또는 젤에서 제제화된다.
- [0082] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 로션, 크림 또는 젤 내 포름아미딘 구충제의 농도는 약 1 내지 5 중량%이다.
- [0083] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 눈꺼풀에 적용된다.
- [0084] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 영향을 받는 피부 영역에 약 2주 내지 4주의 기간 동안 일일 적어도 1회 내지 2회 이하 적용된다.
- [0085] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 상기 담체 로션, 크림 또는 젤 내로 제제화되기 전에 마이크로리포솜 내부에 캡슐화된다.
- [0086] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 조성물이 본원에 개시되며, 상기 조성물은 하나 이상의 해부학적 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 경구 또는 국소 약제학적 제제 포름아미딘 구충제를 포함한다.
- [0087] 일부 구성에서, 눈(들)에서 안검염 및/또는 안구 주사비와 연관된 원통형 속눈썹 비듬의 치료 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 세안약 조성물에 대한 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 상기 세안약 조성물로 제제화되는 유효량의 포름아미딘 구충제를, 이러한 치료를 필요로 하는 개체의 눈(들)의 결막 및/또는 각막(들)에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 세안약 조성물은 살균되며, 비-자극적이고, 눈 조직과 용화성이다.
- [0088] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.001 중량% 내지 10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0089] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 내지 5 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0090] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.03 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.

- [0091] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0092] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 하나 이상의 해부학적 장소를 채우고 그 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 포름아미딘 구충제를 경구-투여하거나 국소 적용하는 단계에 의한 것이다.
- [0093] 일부 구성에서, 포름아미딘 구충제의 상기 투약은 이들 투약 사이에 3일 내지 7일의 간격을 두고 약 2회 내지 4회 반복된다.
- [0094] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 담체 로션, 크림 또는 젤에서 제제화된다.
- [0095] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 로션, 크림 또는 젤 내 포름아미딘 구충제의 농도는 약 1 내지 5 중량%이다.
- [0096] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 눈꺼풀에 적용된다.
- [0097] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 영향을 받는 피부 영역에 약 2주 내지 4주의 기간 동안 일일 적어도 1회 내지 2회 이하 적용된다.
- [0098] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 상기 담체 로션, 크림 또는 젤 내로 제제화되기 전에 마이크로리포좀 내부에 캡슐화된다.
- [0099] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 조성물이 본원에 개시되며, 상기 조성물은 하나 이상의 해부학적 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 경구 또는 국소 약제학적 제제 포름아미딘 구충제를 포함한다.
- [0100] 일부 구성에서, 눈(들)에서 안검염 및/또는 안구 주사비의 증상의 치료 방법이 본원에 개시되며, 상기 증상은 눈의 작열감, 눈의 따끔거리는 느낌, 눈의 건조한 느낌, 증가된 감광성, 흐릿한 시야, 및 각막에서 안구 주사비의 합병증으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 방법은 세안약 조성물에 대한 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 상기 세안약 조성물로 제제화되는 유효량의 포름아미딘 구충제를, 이러한 치료를 필요로 하는 개체의 눈(들)의 결막 및/또는 각막(들)에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 세안약 조성물은 살균되며, 비-자극적이고, 눈 조직과 용화성이다.
- [0101] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.001 중량% 내지 10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0102] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 내지 5 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0103] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.03 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0104] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0105] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 하나 이상의 해부학적 장소를 채우고 그 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 포름아미딘 구충제를 경구-투여하거나 국소 적용하는 단계에 의한 것이다.
- [0106] 일부 구성에서, 포름아미딘 구충제의 상기 투약은 이들 투약 사이에 3일 내지 7일의 간격을 두고 약 2회 내지 4회 반복된다.
- [0107] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 담체 로션, 크림 또는 젤에서 제제화된다.
- [0108] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 로션, 크림 또는 젤 내 포름아미딘 구충제의 농도는 약 1 내지 5 중량%이다.
- [0109] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 눈꺼풀에 적용된다.
- [0110] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 영향을 받는 피부 영역에 약 2주 내지 4주의 기간 동안 일일 적어도 1회 내지 2회 이하 적용된다.
- [0111] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 상기 담체 로션, 크림 또는 젤 내로 제제화되기 전에 마이크로리포좀 내부에 캡슐화된다.
- [0112] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 조성물이 본원에 개시되며, 상기 조성물은 하나 이상의 해부학적 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량

으로 경구 또는 국소 약제학적 제제 포름아미딘 구충제를 포함한다.

- [0113] 일부 구성에서, 눈(들)에서 안검염 및/또는 안구 주사비와 연관된 원통형 속눈썹 비듬의 치료 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 세안약 조성물에 대한 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 상기 세안약 조성물로 제제화되는 유효량의 포름아미딘 구충제를, 이러한 치료를 필요로 하는 개체의 눈(들)의 결막 및/또는 각막(들)에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 세안약 조성물은 살균되며, 비-자극적이고, 눈 조직과 용화성이다.
- [0114] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.001 중량% 내지 10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0115] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 내지 5 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0116] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.03 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0117] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.10 중량%의 포름아미딘 구충제가 투여된다.
- [0118] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 하나 이상의 해부학적 장소를 채우고 그 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 포름아미딘 구충제를 경구-투여하거나 국소 적용하는 단계에 의한 것이다.
- [0119] 일부 구성에서, 포름아미딘 구충제의 상기 투약은 이들 투약 사이에 3일 내지 7일의 간격을 두고 약 2회 내지 4회 반복된다.
- [0120] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 담체 로션, 크림 또는 젤에서 제제화된다.
- [0121] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 로션, 크림 또는 젤 내 포름아미딘 구충제의 농도는 약 1 내지 5 중량%이다.
- [0122] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 눈꺼풀에 적용된다.
- [0123] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 영향을 받는 피부 영역에 약 2주 내지 4주의 기간 동안 일일 적어도 1회 내지 2회 이하 적용된다.
- [0124] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 포름아미딘 구충제는 상기 담체 로션, 크림 또는 젤 내로 제제화되기 전에 마이크로리포좀 내부에 캡슐화된다.
- [0125] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 조성물이 본원에 개시되며, 상기 조성물은 하나 이상의 해부학적 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 경구 또는 국소 약제학적 제제 포름아미딘 구충제를 포함한다.
- [0126] 일부 구성에서, 눈(들)에서 안검염 및/또는 안구 주사비의 증상의 치료 방법이 본원에 개시되며, 상기 증상은 눈의 작열감, 눈의 따끔거리는 느낌, 눈의 건조한 느낌, 증가된 감광성, 흐릿한 시야, 및 각막에서 안구 주사비의 합병증으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 방법은 세안약 조성물에 대한 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 상기 세안약 조성물로 제제화되는 유효량의 페닐피라졸 구충제를, 이러한 치료를 필요로 하는 개체의 눈(들)의 결막 및/또는 각막(들)에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 세안약 조성물은 살균되며, 비-자극적이고, 눈 조직과 용화성이다.
- [0127] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.001 중량% 내지 10 중량%의 페닐피라졸 구충제가 투여된다.
- [0128] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 내지 5 중량%의 페닐피라졸 구충제가 투여된다.
- [0129] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.03 중량%의 페닐피라졸 구충제가 투여된다.
- [0130] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.10 중량%의 페닐피라졸 구충제가 투여된다.
- [0131] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 하나 이상의 해부학적 장소를 채우고 그 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 페닐피라졸 구충제를 경구-투여하거나 국소 적용하는 단계에 의한 것이다.
- [0132] 일부 구성에서, 페닐피라졸 구충제의 상기 투약은 이들 투약 사이에 3일 내지 7일의 간격을 두고 약 2회 내지 4회 반복된다.
- [0133] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 페닐피라졸 구충제는 담체 로션, 크림 또는 젤에서 제제화된다.

- [0134] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 로션, 크림 또는 젤 내 페닐피라졸 구충제의 농도는 약 1 내지 5 중량%이다.
- [0135] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 페닐피라졸 구충제는 눈꺼풀에 적용된다.
- [0136] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 페닐피라졸 구충제는 영향을 받는 피부 영역에 약 2주 내지 4주의 기간 동안 일일 적어도 1회 내지 2회 이하 적용된다.
- [0137] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 페닐피라졸 구충제는 상기 담체 로션, 크림 또는 젤 내로 제제화되기 전에 마이크로리포솜 내부에 캡슐화된다.
- [0138] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 조성물이 본원에 개시되며, 상기 조성물은 하나 이상의 해부학적 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 경구 또는 국소 약제학적 제제 페닐피라졸 구충제를 포함한다.
- [0139] 일부 구성에서, 눈(들)에서 안검염 및/또는 안구 주사비와 연관된 원통형 속눈썹 비듬의 치료 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 세안약 조성물에 대한 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 상기 세안약 조성물로 제제화되는 유효량의 페닐피라졸 구충제를, 이러한 치료를 필요로 하는 개체의 눈(들)의 결막 및/또는 각막(들)에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 세안약 조성물은 살균되며, 비-자극적이고, 눈 조직과 용화성이다.
- [0140] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.001 중량% 내지 10 중량%의 페닐피라졸 구충제가 투여된다.
- [0141] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 내지 5 중량%의 페닐피라졸 구충제가 투여된다.
- [0142] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.03 중량%의 페닐피라졸 구충제가 투여된다.
- [0143] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.10 중량%의 페닐피라졸 구충제가 투여된다.
- [0144] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 하나 이상의 해부학적 장소를 채우고 그 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 페닐피라졸 구충제를 경구-투여하거나 국소 적용하는 단계에 의한 것이다.
- [0145] 일부 구성에서, 페닐피라졸 구충제의 상기 투약은 이들 투약 사이에 3일 내지 7일의 간격을 두고 약 2회 내지 4회 반복된다.
- [0146] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 페닐피라졸 구충제는 담체 로션, 크림 또는 젤에서 제제화된다.
- [0147] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 로션, 크림 또는 젤 내 페닐피라졸 구충제의 농도는 약 1 내지 5 중량%이다.
- [0148] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 페닐피라졸 구충제는 눈꺼풀에 적용된다.
- [0149] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 페닐피라졸 구충제는 영향을 받는 피부 영역에 약 2주 내지 4주의 기간 동안 일일 적어도 1회 내지 2회 이하 적용된다.
- [0150] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 페닐피라졸 구충제는 상기 담체 로션, 크림 또는 젤 내로 제제화되기 전에 마이크로리포솜 내부에 캡슐화된다.
- [0151] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 조성물이 본원에 개시되며, 상기 조성물은 하나 이상의 해부학적 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 경구 또는 국소 약제학적 제제 페닐피라졸 구충제를 포함한다.
- [0152] 일부 배치에서, 눈(들)에서 안검염 및/또는 안구 주사비의 증상의 치료 방법이 본원에 개시되며, 상기 증상은 눈의 작열감, 눈의 따끔거리는 느낌, 눈의 건조한 느낌, 증가된 감광성, 흐릿한 시야, 및 각막에서 안구 주사비의 합병증으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 방법은 세안약 조성물에 대한 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 상기 세안약 조성물로 제제화되는 유효량의 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물을, 이러한 치료를 필요로 하는 개체의 눈(들)의 결막 및/또는 각막(들)에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함하고, 상기 세안약 조성물은 살균되며, 비-자극적이고, 눈 조직과 용화성이다.
- [0153] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.001 중량% 내지 10 중량%의 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물

이 투여된다.

- [0154] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 내지 5 중량%의 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물이 투여된다.
- [0155] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.03 중량%의 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물이 투여된다.
- [0156] 일부 구성에서, 조성물의 총 중량을 기준으로 0.10 중량%의 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물이 투여된다.
- [0157] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 하나 이상의 해부학적 장소를 채우고 그 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물을 경구-투여하거나 국소 적용하는 단계에 의한 것이다.
- [0158] 일부 구성에서, 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물의 상기 투약은 이들 투약 사이에 3일 내지 7일의 간격을 두고 약 2회 내지 4회 반복된다.
- [0159] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물은 담체 로션, 크림 또는 젤에서 제제화된다.
- [0160] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 로션, 크림 또는 젤 내 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물의 농도는 약 1 내지 5 중량%이다.
- [0161] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물은 눈꺼풀에 적용된다.
- [0162] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물은 영향을 받는 피부 영역에 약 2주 내지 4주의 기간 동안 일일 적어도 1회 내지 2회 이하 적용된다.
- [0163] 일부 구성에서, 상기 국소-적용되는 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물은 상기 담체 로션, 크림 또는 젤 내로 제제화되기 전에 마이크로리포좀 내부에 캡슐화된다.
- [0164] 일부 구성에서, 안검염 및/또는 주사비를 치료하는 조성물이 본원에 개시되며, 상기 조성물은 하나 이상의 해부학적 장소 상에서 데모텍스 진드기를 박멸시켜 안검염 및/또는 주사비의 징후의 중단을 초래하기에 충분한 용량으로 경구 또는 국소 약제학적 제제 알츠하이머병 치료에 사용되는 약물을 포함한다.

발명의 효과

- [0165] 상기 방법은 안과 조성물로 제제화된 유효량의 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제 또는 다른 활성 성분을, 안검염의 치료를 필요로 하는 환자의 하나 이상의 눈의 안구 표면에 직접적으로 국소 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 상기 안과 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 비히클을 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0166] 도 1a 및 1b는 데모텍스 침입을 갖는 눈 상으로 안과 제제를 적용하는 것을 개략적으로 예시한다.
- 도 2는 국소 제제를 이용한 치료법 후 데모텍스 진드기의 선택된 해부학의 활성을 예시하는 데이터를 예시한다.
- 도 3a 및 도 3b는 아미트라즈 및 플루랄라너를 이용한 제제의 예를 도시한다.
- 도 4a 내지 도 4c는 제모(epilation)를 본질적으로 필요로 하지 않는 데모텍스에 대한 다양한 진단 기법의 구현 예를 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0167] 일부 구현예에서, 비제한적으로 하나 이상의 이속사졸린(isoxazoline) 구충제, 포름아미딘(formanidine) 구충제, 알츠하이머병의 치료에 사용되는 작용제, 및 다양한 안과 및 피부과 질환의 치료를 위한 본원에 개시된 바와 같은 다른 작용제를 포함한 국소 약제학적 작용제를 포함한 국소 치료제가 본원에 개시된다. 또한, 치료를 필요로 하는 환자에서 안검염, 안구 주사비, 및 데모텍스 침입을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 환자는 이속사졸린-치환 벤자미드 유도체를 포함하는 이속사졸린 구충제 계통(family)의 화합물질로부터의 활성제로 치료될 수 있다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 이속사졸린 구충제는 비제한적으로 데모텍스를 포함한 소정의 유기체의 신경계를 선택적으로 표적화하기 위해 GABA-클로라이드 길항제로서 작용할 수 있다. GABA-매개 클로라이드 유입은 세포막의 과분극을 야기할 수 있고 저해성 시

냅스후 전위를 발생시키며, 이러한 전위는 활동 전위의 확률을 저하시키고, 데모텍스 진드기의 마비 및 결국엔 사망을 야기할 수 있다. 이속사졸린 구충제는 예를 들어, 임의의 수의 플루랄라너, 사롤라너, 로틸라너, 아폭솔라너, 및/또는 플록사메타마이드를 포함할 수 있으며 비제한적으로 거울상이성질체를 포함하여 이들의 유도체, 유사체, L-이성질체 및 D-이성질체, 라세미 혼합물을 포함하는 조성물 및 거울상이성질체적으로 순수한 조성물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 또는 본원에 개시된 바와 같은 다른 활성 성분은 제제 및/또는 방법에 이용되는 유일한 활성 성분이다. 일부 구현예에서, 이속사졸린 구충제는 이속사졸린-치환 벤자미드 유도체이다. 일부 구현예에서, 이속사졸린 구충제는 1, 2, 3개 이상의 불소 기, 예컨대 트리불소(trifluorine) 기를 이의 화학 구조에 갖는다(예를 들어, R-CF₃).

[0168] 이속사졸린 구충제는 본 발명자들이 알기에 인간 제제는 아직 개발되지 않긴 하였지만, 츄(chews) 및 비-안과적 국소 "푸어 온(pour on)" 용액을 포함하여 수의학 적용에 통상적으로 이용되어 왔다. 이속사졸린 구충제의 비제한적인 예는 예를 들어, Mita 등의 미국 특허 제7,662,972호, Curtis 등의 미국 특허 제8,466,115호, Lahm 등의 미국 특허 제7,964,204호, 및 Nanchen 등의 미국 특허 제8,383,659호에서 발견할 수 있으며, 이들은 각각 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 부가적으로, 미국 공개 제2010/0254960 A1호, PCT 공개 WO 2007/070606 A2호, PCT 공개 WO 2007/123855 A2호, PCT 공개 WO 2010/003923 A1호, 미국 특허 제7,951,828호, 미국 특허 제7,662,972호, 미국 공개 제2010/0137372 A1호, 미국 공개 제2010/0179194 A2호, 미국 공개 제2011/0086886 A2호, 미국 공개 제2011/0059988 A1호, US 2010/0179195 A1, PCT 공개 WO 2007/075459 A2호 및 미국 특허 제7,951,828호는 다양한 다른 구충(parasitocidal) 이속사졸린 화합물을 기재하고 있으며, 이들은 모두 그 전문이 참조에 의해 포함된다. 수의학적 경구 제제, 예컨대 츄는 초회 통과 간 대사(first pass liver metabolism)뿐만 아니라 전신 효과를 초래하며, 이는 일부 경우에 표적화된 국소 적용에 바람직하지 않을 수 있다. 유의한 과제(challenge)는, 소정의 이속사졸린 구충제의 불소화된 및/또는 염소화된 기(group)가 이들 분자를 오일계 및 수계(water-based) 용액을 포함하고 약 1 mg/kg 미만의 용해도 또는 1 mg/mL 이하의 농도를 갖는 임의의 약제학적-기초 용액에서 고도로 불용성으로 되게 유발한다는 것이다. 이속사졸린 구충제의 수의학적 국소 용액은 예를 들어, 디메틸아세타미드, 글리코푸롤, 디에틸톨루아미드 및/또는 아세톤을 포함하였다. 그러나, 이러한 용액은 동물, 예컨대 고양이 또는 개의 목위 상에서 "푸어 온" 용액으로서만 지시되며, 안과적 용도에 부적합하고(그리고 잠재적으로 독성이고), 용액을 눈에 또는 눈 주위에 투여하지 말라는 설명서를 포함한다. 이러한 "푸어 온" 용액은 동물에 의해 전신적으로 흡수되고, 표적화된 국소 활성만 초래하지 않는다. 본 발명자들이 알기에, 어떠한 이속사졸린 구충제 또는 포름아미딘 구충제 국소 안과 제제도 이전에 개발되지 않았다. 안구 용도에 안전하고 무독성이며, 예를 들어 안구 데모텍스 및 관련 질환, 예컨대 안검염을 치료하기 위해 치료적으로 효과적으로 되도록 충분히 가용성인 치료 제제가 필요하다.

[0169] 현재, 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제 계통의 화합물은 임의의 기원의 안과적 병태, 특히 데모텍스 폴리콜로룸으로 인한 안과적 병태, 보다 특히 안검염 및/또는 안구 주사비의 치료에 적합할 수 있는 것으로 결정되었다. 본원에 개시된 바와 같은 제제 및 방법을 통해 치료될 수 있는 다른 질환은 예를 들어, 주사비, 모낭 비강진(pityriasis folliculorum), 주사비-유사 모낭충증, 및 중증 모낭충증(demodicosis gravis), 비특이적 안면 피부염(nonspecific facial dermatitis), 스테로이드 주사비, 안드로젠성 탈모(androgenetic alopecia), 눈썹탈락증(madarosis), 안면 과중상 속립성 루푸스(lupus miliaris disseminates faciei), 박리성 모낭염(dissecting folliculitis), 입주위 피부염(perioral dermatitis), 아카리카 눈꺼풀-결막염(acarica blepharoconjunctivitis), 구진농포성 두피 발진(papulopustular scalp eruption), 호산구증가 모낭염(eosinophilic folliculitis), 농포성 모낭염(pustular folliculitis), 그로버병(grover's disease), 및 데모텍스 종기를 포함한다.

[0170] 이베르멕틴(ivermectin)은 데모텍스를 치료하는 데 사용되어 온 다른 약물이고, 일반적으로 용액 중 이속사졸린 구충제보다 더 가용성이다. 그러나, 어떠한 기지의(known) 제제도 안구 용도(예를 들어, 안검염)용으로 승인되지 않고, 더 효과적인 치료제가 필요하다. 일부 구현예에서, 제제 및/또는 방법은 아베르멕틴(ivermectin), 예컨대 이베르멕틴 또는 다른 대환식(macrocyclic) 락톤 유도체를 수반하지 않는다. 그러나, 제제는 다른 구현예에서 아베르멕틴을 포함할 수 있다.

[0171] 비제한적으로 안검염을 포함하여 다양한 안질환의 치료, 및 (예를 들어, 대상체, 예컨대 인간의 눈꺼풀 상에서) 데모텍스 침입의 치료를 위한 시스템, 방법 및 제제의 다양한 구현예가 본원에 개시된다. 구현예는 본원에 개시된 바와 같은 임의의 수의 특징을 포함할 수 있다. 일부 구현예는 디메틸아세타미드, 글리코푸롤, 디에틸톨루아미드 및/또는 아세톤을 포함하지 않으며, 이들 중 적어도 일부는 일부 경우에 눈에 독성이거나 자극적일 수 있

다.

- [0172] 치료를 필요로 하는 환자에서 안검염의 치료 및 데모텍스 침입과 안검염을 치료하는 방법을 위한 국소 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제의 용도가 또한, 본원에 개시된다.
- [0173] 치료를 필요로 하는 환자에서 주사비 및/또는 안구 주사비의 치료 및 데모텍스 침입과 주사비 및/또는 안구 주사비를 치료하는 방법을 위한 (예를 들어, 이속사졸린 구충제 계통의 화학물질로부터의) 국소 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제가 추가로 개시된다. 환자의 눈 및 원통형 속눈썹 비듬에 근접한 데모텍스 진드기 카운트(count)를 감소시키는 제제 및 방법이 또한 개시된다.
- [0174] 치료를 필요로 하는 환자에서 주사비 및/또는 안구 주사비의 치료 및 데모텍스 침입과 주사비 및/또는 안구 주사비를 치료하는 방법을 위한 국소 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제가 또한 본원에 개시된다.
- [0175] 일부 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 예를 들어, 플루랄라너, 사롤라너, 로틸라너, 아폭솔라너 및/또는 플룩사메타마이드를 포함한 이속사졸린 구충제 계통으로부터 선택되는 적어도 하나, 둘, 또는 그 이상의 화합물을 포함할 수 있고, 특히 결막염, 안검염, 안구 주사비, 또는 다른 안구 표면 질병, 예컨대 마이봄샘 기능이상 또는 건성안 질병을 포함하는 다른 적응증의 치료를 위해 투여된다.
- [0176] 일부 구현예는 비제한적으로 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제 또는 본원 어디에서나 개시된 바와 같은 다른 활성 치료제의 거울상이성질체를 포함하여 유도체, 유사체, L-이성질체 및 D-이성질체, 라세미 혼합물을 포함하는 조성물 및 거울상이성질체적으로 순수한 조성물을 포함할 수 있다.
- [0177] 일부 구현예에서, 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제의 투약은 놀랍게도, 국소 행균 또는 세척을 통한 전신 흡수를 통해 작용하는 수의학 의약에서 임상적으로 효과적인 것으로 제시되었던 것보다 낮게(예를 들어, 1 내지 10 nM, 또는 100 pM 내지 1 nM 범위의 농도에서) 사용될 수 있거나 상기 값들 중 임의의 2개 값을 포함한 범위에서 사용될 수 있다. 이들 더 낮은 유효 농도는 비제한적으로, 진드기에 의한 약물의 섭취보다는, 진드기의 복부가 더 얇아 (약 0.5 um) 진드기의 두흉부(약 2 um)보다 약물을 흡수하는 경향이 더 큰, 진드기 몸체에 의한 약물의 직접 흡수로 인해서일 수 있다. 일부 구현예에서, 진드기 몸체에 의한 약물의 직접 흡수는 진드기에 의한 약물의 총 흡수의 적어도 약 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상에 관여하는 기전일 수 있다.
- [0178] 일부 구현예에서, 큰 장기-작용성 전신 투약보다는 일일 및 국소 치료가 투여된다(수의학 의약에서 1개월, 8주마다, 12주마다, 16주마다 1회 또는 덜 빈번하게 수행된 것과 같음). 그러나, 장기-작용성 전신 또는 국소 투약은 다른 구현예에서 사용될 수 있을 것이다.
- [0179] 일부 구현예에서, 투약(dosing)은 예를 들어, 일일 약 또는 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상, 예컨대 1일 1 내지 2회일 수 있을 것이다. 일부 구현예에서, 치료법은 또한, 매주, 단일 투약 또는 제한된 경로의 치료일 수 있을 것이다. 일부 구현예에서, 제제는 교미 시간 동안 진드기의 노출을 표적화하기 위해 아침에, 밤에 또는 밤에만 우선적으로 사용될 수 있다.
- [0180] 일부 구현예에서, 제제는 부분적으로는 이속사졸린 구충제와 같은 분자의 느린 제거 속도로 인해 유리할 수 있으나, 작은 국소 투약은 반복되고 빈번한 투약을 가능하게 하며, 이는 연관된 전신 위험 및 부작용 없이, 더 취약한 유약형(juvenile form) 상에서의 효과를 통해 데모텍스 생활 주기를 교란하는 데 유리할 수 있다.
- [0181] 일부 구현예에서, 활성 분자는 우선적으로 소수성일 수 있어서, 상기 활성 분자는 피지 또는 마이봄 오일을 갖는 영역(예를 들어, 속눈썹 모낭 및/또는 마이봄샘)에서 농축된다. 제제는 우선적으로 수계일 수 있어서, 데모텍스 진드기의 친수성 키틴성 키토산 외부로의 전달 및 이에 의한 흡수를 용이하게 할 수 있다.
- [0182] 일부 구현예에서, 치료제는 점안액, 크림, 연고, 세안약, 와이프(wipe), 연고(salve) 또는 젤, 또는 즉시 또는 지속 방출 제제 형태로 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료제는 눈물점(punctal) 또는 소관(canalicular) 마개 또는 에멀전 형태로 전달될 수 있다. 일부 경우, 유성, 젤-유사, 점성 연고 형태 또한, 교미 동안 피부 표면을 가로질러 데모텍스 진드기 운동을 지연시킬 수 있다.
- [0183] 일부 구현예에서, 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제 제제는 척추동물/포유류/인간 수용체를 증가하여 곤충/진드기/진드기

(acaricidal)의 수용체에 대한 우선적인 선택성을 가질 수 있다.

- [0184] 일부 구현예에서, 활성제는 경구 제제(예를 들어, 정제, 캡슐, 용액 등)에서 전달되고, 매우 작은 투약은 (수의 학 교시와는 대조적으로) 중요한 전신 노출 또는 비-국소 피부 노출을 피하기 위해 전달될 수 있다. 그러나 일부 구현예에서, 활성제는 비-경구 제제, 예컨대 국소 제제, 예를 들어, 국소 안과 제제에서 전달된다.
- [0185] 일부 구현예에서, 예를 들어, 1 마이크로그램 내지 1 mg/ml 또는 0.0001 중량% 내지 1 중량% 활성제(예를 들어, 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제), 또는 약 0.01 중량% 내지 10 중량%, 약 0.05 중량% 내지 약 0.5 중량%, 또는 약 0.01 중량%, 0.015 중량%, 0.02 중량%, 0.025 중량%, 0.03 중량%, 0.04 중량%, 0.05 중량%, 0.06 중량%, 0.07 중량%, 0.08 중량%, 0.09 중량%, 0.10 중량%, 0.15 중량%, 0.20 중량%, 0.25 중량%, 0.30 중량%, 0.35 중량%, 0.40 중량%, 0.45 중량%, 0.50 중량%, 0.55 중량%, 0.60 중량%, 0.65 중량%, 0.70 중량%, 0.75 중량%, 0.80 중량%, 0.85 중량%, 0.90 중량%, 0.95 중량%, 1.00 중량%, 또는 상기 값 중 임의의 2개 값을 포함한 범위, 또는 1 ng 내지 1 마이크로그램/ml 또는 0.0000001 내지 0.0001 중량% 활성제(예를 들어, 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제), 또는 1 mg/ml 내지 100 mg/ml, 또는 0.1 내지 10 중량% 활성제(예를 들어, 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제), 또는 상기 값 중 임의의 값을 포함한 범위 사이의 투약이다. 일부 구현예에서, 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 또는 본원 어디에나 개시된 바와 같은 다른 작용제는 유일한 활성제이다.
- [0186] 일부 구현예에서, 안과 제제는 비제한적으로 눈의 결막 및/또는 각막을 포함하여 안구 표면 상으로 직접적으로 전달하기 위해 배치될 수 있다. 일부 구현예에서, 안과 제제는 임의의 수의 전방 또는 후방 눈꺼풀, 속눈썹 또는 눈썹 상으로 직접적으로 또는 간접적으로 전달하기 위해 배치될 수 있다. 일부 구현예에서, 안과 제제는 임의의 수의 결막, 각막, 전방 또는 후방 눈꺼풀, 속눈썹 또는 눈썹에 직접적으로 전달되지 않는다.
- [0187] 점안액 제제는 비제한적으로 유성 첨가제, 에멀전, 연고 또는 크림계 제제, 전달 장비, 예컨대 눈썹 브러쉬, 또는 적용 부위로 인해 속눈썹 모낭 및/또는 마이봄샘 둘 모두에서 안검염 및 데모텍스를 특이적으로 그리고 동시에 치료하도록 디자인될 수 있다. 일부 구현예에서, "눈썹에 떨어뜨려 코팅시킴"(DACTL; Drop and Coat the Lashes) 기법이 사용될 수 있다. 환자는 투여 시 눈(들)을 감도록 지시를 받을 수 있어서, 제제를 눈꺼풀의 경계(들) 상에서 마이봄샘의 구멍과 접촉되게 하고 제제가 눈꺼풀 경계의 외부에 축적되게 할 수 있다. 그 후에, 환자는 이들 환자의 손가락 또는 어플리케이션을 이용하여 제제를 확산시킬 수 있고, 이러한 제제는 눈꺼풀 경계의 외부에서 속눈썹 및/또는 아래 및/또는 윗 속눈썹 상의 속눈썹 모낭 상으로 축적되었다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 데모텍스 진드기가 속눈썹 모낭과 마이봄샘 둘 모두에 서식하므로, 점안액 제제를 이들 장소 중 하나 또는 둘 모두에 직접적으로 적용되게 하는 것이 유리할 수 있다. 이들 2개 표적의 조합은 이 질병에 독특하기 때문에, 치료제는 이들 장소에 동시에 전달될 수 있다. 마이봄샘 구멍은 각각 아래눈꺼풀 및 윗눈꺼풀의 상위 및 하위 표면 상에 존재한다. 그러므로, 안구 표면 상으로 직접적으로 놓이는 점안액은 제제가 상부 및 하부 마이봄샘 구멍에 직접적으로 전달되게 할 수 있다.
- [0188] 안검염 및/또는 데모텍스 침입을 치료하는 방법은 점안액을 눈에 적용한 다음 손가락 또는 장비를 사용하여 윗 눈꺼풀 및/또는 아래눈꺼풀에서 모낭의 기부를 코팅시킴으로써 특이적으로 전달되는 제제/치료제(또는 유사한 것)를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제제의 바람직한 특질은 (용액 및 현탁액 중) 생체이용률을 증강시키며, 중합체/점도 작용제를 사용하여 눈에서 약물 생성물의 체류 시간을 향상시키고, 허용 가능한 시력 및 편안함을 달성하기 위해 약물 수용성을 최대화하는 임의의 수를 포함할 수 있다.
- [0189] 일부 구현예에서, 제제의 점도는 눈을 깜박거리거나 감을 때 윗눈꺼풀 및/또는 아래눈꺼풀 경계 상의 마이봄샘 구멍에 걸쳐 제제의 커버리지를 유발할 정도로 충분히 높을 수 있다.
- [0190] 일부 경우, 점도는 제제와 마이봄샘 구멍의 접촉 시간을 증강시키고 제제가 눈꺼풀 경계에 걸쳐 흐르도록 하기 위해 적어도 5초, 10초, 20초 또는 30초 이상 동안 눈의 눈물점(puncta)을 통한 제제의 유출을 느리게 할 정도로 충분히 높을 수 있으며, 상기 눈꺼풀 경계에서 상기 제제는 (예를 들어, 유출(runoff)에 의해, 및/또는 손가락 및/또는 장비를 사용한 제제의 확산에 의해) 속눈썹 모낭으로 전달되도록 접근될 수 있다.
- [0191] 제제 구성분은 용액 내로의 활성제의 용해를 가능하게 하도록 선택될 수 있으나, 중량에 의해 저농도의 유기 용매, 예를 들어 ≤50 중량%, 20 중량%, 10 중량%, 5 중량%, 2 중량% 또는 1 중량%, 또는 그 정도의 유기물이 있다. 이는 적어도 부분적으로는, 계면활성제, 예컨대 예를 들어, 폴리소르베이트-80 또는 폴리소르베이트-20을

사용함으로써 달성될 수 있다. 일부 경우, 저농도의 폴리소르베이트 80이 우선적으로 사용될 수 있는데, 왜냐하면 더 높은 농도(예를 들어, 0.001 내지 0.1 중량% 폴리소르베이트 80)는 이속사졸린 구충제 가수분해를 야기할 수 있기 때문이다.

- [0192] 일부 경우, 이는 또한, 달성될 수 있고, 이속사졸린 구충제의 용해도는 유기 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜을 통해 증강될 수 있다.
- [0193] 용해도 및 점도는 또한, 적절한 첨가제의 선택에 의해 동시에 증강될 수 있어서, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 카르복시메틸셀룰로스 등을 이용하여 오스몰농도(osmolarity)를 최소화할 수 있다.
- [0194] 제제 구성분은 용액으로의 활성제(예를 들어, 이속사졸린 구충제 또는 다른 활성제)의 용해를 가능하게 하도록 선택되거나, 예를 들어 최적의 pH 범위가 중성 내지 약알칼리성(예를 들어, 다른 구현예에서 pH 7 내지 10, pH 7 내지 7.5, 또는 pH 5 내지 7)이면서 1, 1.5, 2년 이하 동안 가수분해 반응으로부터 안정하여 상업적인 저장 수명을 더 가능하게 하는 것이다.
- [0195] 요망되는 pH를 달성하는 데 필요한 완충제 농도는 일부 경우에 최소화될 수 있어서, 가수분해 속도를 지체시킬 수 있다(예를 들어, 포스페이트 완충제 농도 0.01 내지 0.1 M). 이는 또한, 상기 기재된 농도 범위에서 유기 용매 및 계면활성제를 이용하여 달성될 수 있다.
- [0196] 양이온성 미셀의 생성을 통한 양이온성 계면활성제는 또한, 가수분해 속도를 지체시킴으로써 유리할 수 있다.
- [0197] 에멀전 및 유화제는 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 다른 작용제 및/또는 다른 활성제를 수-중-유 점적액 중 물로부터 차폐시키기 위해 물과 혼합될 수 있으며, 예를 들어, 보다 복잡한 물-무함유 미셀을 형성함으로써 안정성을 연장시키기 위해 카르보디이미드 첨가제와 혼합될 수 있다.
- [0198] 워터 스캐빈저(water scavenger), 예컨대 Stabaxol I[®] 비스-2,6-디이소프로필페닐카르보디이미드)는 장기간 오일계 제제를 달성하기 위해 물의 깨끗한 용매에 첨가될 수 있다.
- [0199] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 다른 작용제 및/또는 다른 활성제 계통 중에서 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함할 수 있으며, 안과적 증상, 눈의 타는 듯한 또는 따끔거리는 느낌 또는 감각, 눈에서 이물질의 느낌 또는 감각, 눈의 건조한 느낌 또는 감각, 증가된 감광성(sensitivity to light), 흐릿한 시야, 눈꺼풀 경계의 모세관확장증(telangiectasia), 마이봄샘염(meibomitis), 산립종(chalazia), 결막 충혈 및 유두 결막염(papillary conjunctivitis)으로부터 선택되는 증상의 치료에 특히 유용하다.
- [0200] 용어 "치료"는 인간 및/또는 다른 동물에서의 치료를 포함할 수 있다.
- [0201] 본 발명의 일부 구현예에 따르면, 약제학적 조성물은 눈 치료를 위해 국소적으로, 경구로, 비경구로 또는 직장으로 유용할 수 있다.
- [0202] 국소 적용은 안과적 의약의 가장 흔한 투여 방법이다. 국소 경로는 점안액의 눈 내로의 설치 또는 눈에서 용액, 세안약, 현탁액, 연고, 연고, 젤, 스프레이, 폼(foam), 분말, 로션, 점탄성 용액의 적용 및/또는 눈 표면에서 고체 형태, 함침된 패드, 합성 세제(syndet) 또는 와이프의 전개(deploying)를 가능하게 한다.
- [0203] 일부 제제는 또한, 미소구체 또는 나노구체의 현탁액 형태, 또는 지질 또는 중합체로부터 형성된 비히클 형태, 또는 중합체성 패치 형태, 및 조절된 방출을 가능하게 하는 하이드로겔 형태로 제공될 수 있다. 국소 적용을 위한 이들 조성물은 무수 형태, 수성 형태 또는 에멀전 형태로 제공될 수 있다.
- [0204] 국소 적용을 위한 약제학적 조성물은 바람직하게는, 비-자극적이고 눈의 조직과 용화성이다. 용액은 살균 조제물일 수 있고, 모든 입자가 없을 수 있다. 현탁액은 살균 조제물일 수 있고, 안구 설치에 적절한 액체 비히클에 고체 입자를 포함할 수 있다. 연고는 반고체이고 살균 조제물일 수 있다.
- [0205] 경구적으로, 약제학적 조성물은 액체, 페이스트 또는 고체 형태, 분말 형태, 보다 특히 당-코팅 정제를 포함하여 정제, 경질 젤라틴 캡슐, 시럽, 현탁액, 용액, 분말, 과립, 에멀전, 미소구체 또는 나노구체, 또는 조절된 방출을 가능하게 하는 지질 또는 중합체로부터 형성되는 비히클 형태로 제공될 수 있다. 비경구적으로, 조성물은 주입 또는 주사를 위해 용액 또는 현탁액 형태로 제공될 수 있다. 직장으로, 조성물은 좌제 형태로 제공될 수 있다. 일부 경우, 약제학적 조성물은 국소 안과 조성물이고, 경구 또는 직장 조성물이 아니다.

- [0206] 일부 구현예에서, 조성물은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로, 0.001 중량% 내지 10 중량%의 이속사졸린 구충제, 포름아미딘 구충제, 알츠하이머병을 치료하기 위한 작용제, 및/또는 본원에 개시된 바와 같은 다른 작용제 계통으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물은 상기 조성물의 총 중량을 기준으로, 0.01 중량% 내지 5 중량%의 이속사졸린 구충제 계통으로부터 선택되는 적어도 하나 화합물을 포함할 수 있다.
- [0207] 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 조성물은 세안약 또는 점안액 형태로 제공된다. 용어 "세안약"은 눈의 결막 및 각막에 투여하기에 특이적으로 적절한 액체 제제를 의미한다. 세안약은 예를 들어, 대략 25 내지 50 마이크로리터 부피의 설치된 점적액(instilled drop)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 키트, 예를 들어 점안액 및 샴푸로서 공급되고, 살균제, 예컨대 티트리 오일 및 유도체, 및 차아염소산과 함께 사용될 수 있으며, 이들 또한, 데모텍스 활성을 갖는 것으로 제시되었으며, 또는 일부 경우에는 티트리 오일 또는 다른 오일을 포함하지 않을 수 있다.
- [0208] 상기 지시된 바와 같이, 일부 구현예에서, 조성물은 눈에 적용되기 위해 특정 조건을 충족시킬 수 있다. 이러한 조건은 특히, 살균성, 자극의 부재, 및 눈 조직과의 용화성을 포함한다. 용화성 기준은 피부에 적용되는 조성물에 대해서보다 수득하기 더 어려우며, 특히, 피부에 적용되는 조성물에서 제제화되는 에탄올 또는 글리콜과 같은 화합물은 일부 경우에 안구 용도용 조성물에 포함될 수 없다.
- [0209] 국소 조성물은 눈 및 눈꺼풀에서의 병태의 증상을 직접적으로 그리고 특이적으로 치료하는 것을 가능하게 할 수 있으며, 특히, 눈만 표적화되기 때문에, 더 양호한 효과성이 예상될 수 있다.
- [0210] 일부 구현예에서, 제제는 용액, 현탁액, 크림, 연고 또는 다른 형태로 존재할 수 있다.
- [0211] 국소 안과적 용도용으로 제제화되는 액체 조성물은, 상기 조성물이 눈에 국소 투여될 수 있도록 제제화된다. 편안함은 가능한 한 최대화될 수 있지만, 이따금 제제 고려사항(예를 들어, 약물 안정성)은 최적 이하의 편안함을 필요로 할 수 있다. 편안함이 최대화될 수 없는 경우, 액체는, 상기 액체가 국소 안과적 용도를 위해 환자에게 관용성하도록 제제화될 수 있다. 부가적으로, 안과적으로 허용 가능한 액체는 단일 사용용으로 포장되거나, 다수의 사용에 걸쳐 오염을 예방하기 위해 보존제를 함유할 수 있다.
- [0212] 안과적 적용을 위해, 용액 또는 의약은 종종 생리 식염수 용액을 주요 비히클로서 사용하여 제조된다. 이들 비히클은 폴리비닐 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴록사머, 카르복시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 정제수를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 안과적 용액은 바람직하게는, 적절한 완충제 시스템을 이용하여 쾌적한(comfortable) pH에서 유지될 수 있다. 제제는 또한, 약제학적으로 허용 가능한 보존제, 안정화제 및 계면활성제를 함유할 수 있다.
- [0213] 일부 구현예에서, 국소 제제는, 진신 흡수를 증가시키고 일부 경우 적용 부위에서 또는 그에 근접하여 제제를 국소적으로 유지시키는 의도와 대조적일 수 있는 피부 침투 증강제를 포함하지 않는다. 일부 구현예에서, 제제는 임의의 피부 침투 증강제, 예컨대 라우로카프람(Laurocapram)(Azone®) 및 라우로카프람 유도체, 예컨대 1-알킬아자사이클로헥탄-2-온, 및 올레산 및 이의 에스테르 유도체, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 비닐 및 글리세릴모노올레에이트, 및 소르비탄 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노라우레이트 및 소르비탄 모노올레에이트, 및 다른 지방산 에스테르, 예컨대 이소프로필 라우레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 디이소프로필 아디페이트, 프로필렌 글리콜 모노라우레이트 및 프로필렌 글리콜 모노올레에이트, 및 2-피롤리돈의 장쇄 알킬 에스테르, 특히 2-피롤리돈의 1-라우릴, 1-헥실 및 1-(2-에틸헥실) 에스테르 및 피부 침투 증강제, 예컨대 도데실 (N,N-디메틸아미노) 아세테이트 및 도데실 (N,N-디메틸아미노) 프로피오네이트 및 2-n-노닐-1-3-디옥솔란 중 하나 이상을 포함하지 않는다. 그러나, 제제의 일부 구현예는 하나 이상의 피부 침투 증강제를 포함할 수 있다.
- [0214] 일부 구현예에서, 국소 제제는 하나 이상의 젤화제를 포함할 수 있다. 젤화제는 고분자량인 공중합체, 예컨대 페물렌™ TR1 및/또는 TR2 중합체성 유화제(Lubrizol Corp., 미국 오하이오주 위클리프 소재), 아크릴산과 알릴 펜타에리트리톨과 가교된 C10-C30 알킬 아크릴레이트의 공중합체일 수 있다. 이들은 스펀 같은 백색 분말이고, 안정한 수-중-유 에멀전을 형성하는 데 주로 사용된다. 페물렌 중합체는 분자 내에 친수성 부분과 소수성 부분 둘 모두를 포함한다. 중합체의 소수성 부분은 오일-물 계면에서 흡착되고, 친수성 부분은 물 내에서 팽윤되어 오일 액적 주변으로 젤 네트워크를 형성하여 에멀전 안정성을 제공한다. 페물렌 중합체는 임의의 부가적인 계면활성제에 대한 필요성 없이 안정한 수-중-유 에멀전을 형성할 수 있다. 따라서, 이들은 예를 들어, 저 자극성 로션 및 크림을 개발하는 데 유리할 수 있다. 페물렌 중합체는 점도 구축(building) 및 고수율 값을 제공하여,

불용성 물질 및 미립자의 현탁 및 안정화를 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 젤화제는 부재할 수 있거나, 제제의 약 0.001% 내지 약 1%, 약 0.01% 내지 약 0.10%, 또는 약 0.001%, 0.005%, 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.10%, 0.15%, 0.20%, 0.25%, 0.30%, 0.35%, 0.40%, 0.45%, 0.50% w/w 또는 상기 값들 중 임의의 2개 값을 포함한 범위에서 제제에 존재할 수 있다.

[0215] 일부 구현예에서, 예를 들어, 오일계 제제, 예컨대 크림, 연고 또는 에멀전은 예컨대 상기 제제의 20% 내지 약 80%, 또는 약 30% 내지 약 70% w/w의 하나 이상의 미네랄 오일, 피마자유 또는 광유(petrolatum)를 포함할 수 있다. 상기 제제는 또한, 용해를 용이하게 하기 위해 사이클로텍스트린을 담체 분자로서 포함할 수 있다.

[0216] 일부 구현예에서, 국소 제제는 다당류 증점제, 예컨대 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC) 및 소듐 CMC를 포함한 하나 이상의 증점제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 증점제는 제제의 약 0% 내지 약 2%, 약 0.10% 내지 약 1.00%, 약 0.25% 내지 약 1.00%, 또는 약 0.10%, 0.20%, 0.25%, 0.30%, 0.35%, 0.40%, 0.50%, 0.60%, 0.70%, 0.80%, 0.90%, 1.00% w/w, 또는 상기 값들 중 임의의 2개를 포함하는 범위, 예컨대 약 0.1% 내지 약 0.5%로 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 눈에서 상기 제제의 체류 시간을 증가시키기 위해 약 50 cP 내지 약 100 cp의 점도를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 예를 들어, 5 cP, 20 cP, 40 cP, 100 cP, 250 cP, 400 cP 또는 1000 cP 이상, 또는 상기 값들 중 임의의 2개를 포함하는 범위의 점도를 포함할 수 있다. 일부 경우, 제제는 눈에서 약 90초 내지 약 10분, 또는 약 또는 적어도 약 60초, 90초, 120초, 180초, 240초, 300초, 6분, 7분, 8분, 9분, 10분, 또는 상기 값들 중 임의의 2개를 포함하는 범위의 체류 시간을 갖도록 배치된다.

[0217] 일부 구현예에서, 국소 제제는 비-이온성 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 40 또는 폴리소르베이트 20을 포함하여 하나 이상의 가용화제 및/또는 계면활성제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리소르베이트 80은 다른 폴리소르베이트를 능가하여 이속사졸린 구충제의 증가된 용해도를 예상치 못하게도 초래하는 것으로 발견되었다. 예를 들어, 다른 계면활성제, 예컨대 불소화된 계면활성제는 비-이온성 계면활성제에 더하여 치환되거나 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 가용화제 및/또는 계면활성제는 제제의 약 0% 내지 약 5%, 약 0.10% 내지 약 4%, 약 0.50% 내지 약 4%, 또는 약 0.50%, 0.75%, 1.00%, 1.25%, 1.50%, 1.75%, 2.00%, 2.25%, 2.50%, 2.75%, 3.00%, 3.25%, 3.50%, 3.75%, 4.00%, 4.25%, 4.50%, 4.75%, 5.00% w/w, 또는 상기 값들 중 임의의 2개를 포함하는 범위로 존재할 수 있다. 폴리소르베이트-80은 또한, 더 높은 약물 농도를 용이하게 하기 위해 5%의 FDA 논문 한계 이하, 예컨대 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%, 또는 약 1% 내지 5%, 또는 상기 값들 중 임의의 2개를 포함한 범위에서 Crephor EL(수소화된 피마자유)로 대체될 수 있다.

[0218] 일부 구현예에서, 제제(비제한적으로 점안액, 크림, 연고, 또는 본원 어디에서나 개시된 바와 같은 다른 형태를 포함함)는 피마자유(예를 들어, 수소화된 피마자유)와 다당류 증점제, 예컨대 HPMC 또는 소듐 CMC 둘 모두를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 조합은 유리하게는 그리고 예상치 못하게도, 장기-지속형 필름 층을 형성할 수 있다.

[0219] 일부 구현예에서, 국소 제제는 예를 들어, 하나 이상의 등장화제(tonicity agent), 예컨대 글리세린, 텍스트로스, 만니톨, 포타슘 클로라이드, 및/또는 소듐 클로라이드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 등장화제(들)는 제제의 약 0% 내지 약 5%, 약 0.10% 내지 약 4%, 약 0.50% 내지 약 4%, 또는 약 0.50%, 0.75%, 1.00%, 1.25%, 1.50%, 1.75%, 2.00%, 2.25%, 2.50%, 2.75%, 3.00%, 3.25%, 3.50%, 3.75%, 4.00%, 4.25%, 4.50%, 4.75%, 5.00% w/w, 또는 상기 값들 중 임의의 2개를 포함하는 범위로 존재할 수 있다.

[0220] 일부 구현예에서, 국소 제제는 하나, 둘, 또는 그 이상의 완충제를 포함할 수 있다. 완충제는 예를 들어, 아세트레이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제 및 보레이트 완충제를 포함할 수 있다. 산 또는 염기는 필요하다면 이들 제제의 pH를 조정하는 데 사용될 수 있다. 완충제는 소듐 비카르보네이트 완충제, 칼슘 비카르보네이트 완충제, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(Tris 또는 THAM), MOPS(3-(N-모르폴리노)프로판설폰산) 완충제, HEPES(N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄설폰산) 완충제, ACES(2-[(2-아미노-2-옥소에틸)아미노]에탄설폰산) 완충제, ADA(N-(2-아세타미도)-2-이미노디아세트산) 완충제, AMPSO(3-[(1,1-디메틸-2-하이드록시에틸)아미노]-2-프로판설폰산) 완충제, BES(N,N-비스(2-하이드록시에틸)-2-아미노에탄설폰산) 완충제, 비신(Bicine)(N,N-비스(2-하이드록시에틸)글리신) 완충제, 비스-Tris(비스-(2-하이드록시에틸)이미노-트리스(하이드록시메틸)메탄) 완충제, CAPS(3-(사이클로헥실아미노)-1-프로판설폰산) 완충제, CAPSO(3-(사이클로헥실아미노)-2-하이드록시-1-프로판설폰산) 완충제, CHES(2-(N-사이클로헥실아미노)에탄설폰산) 완충제, DIPSO(3-[N,N-비스(2-하이드록시에틸)아미노]-2-하이드록시-프로판설폰산) 완충제, HEPPS(N-(2-하이드록시에틸)피페라진)-N'-(3-프

로판설펜산), 완충제, HEPPSO(N-(2-하이드록시에틸)피페라진-N'-(2-하이드록시프로판설펜산) 완충제, MES(2-(N-모르폴리노)에탄설펜산) 완충제, 트리에탄올아민 완충제, 이미다졸 완충제, 글리신 완충제, 에탄올아민 완충제, 포스페이트 완충제, MOPSO(3-(N-모르폴리노)-2-하이드록시프로판설펜산) 완충제, PIPES(피페라진-N,N'-비스(2-에탄설펜산) 완충제, POPSO(피페라진-N,N'-비스(2-하이드록시프로판설펜산) 완충제; TAPS(N-트리스[하이드록시메틸]메틸-3-아미노프로판설펜산) 완충제, TAPSO(3-[N-트리스(하이드록시메틸)메틸아미노]-2-하이드록시-프로판설펜산) 완충제, TES(N-트리스(하이드록시메틸)메틸-2-아미노에탄설펜산) 완충제, 트리신(tricine)(N-트리스(하이드록시메틸)메틸글리신 완충제), 2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올 완충제 및 2-아미노-2-메틸-1-프로판올 완충제, 뿐만 아니라 이들의 조합 중 하나 이상일 수 있을 것이다. 일부 구현예에서, 완충제는 Tris 및/또는 디소듐 하이드로젠 포스페이트(Na_2HPO_4) 및 소듐 디하이드로젠 포스페이트 헵타하이드레이트($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)이다. 일부 구현예에서, 완충제는 제제의 약 0% 내지 약 2%, 약 0.01% 내지 약 1%, 약 0.01% 내지 약 0.75%, 또는 약 0.01%, 0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, 0.06%, 0.07%, 0.08%, 0.09%, 0.10%, 0.11%, 0.12%, 0.13%, 0.14%, 0.15%, 0.20%, 0.25%, 0.30%, 0.35%, 0.40%, 0.45%, 0.50%, 0.55%, 0.60%, 0.65%, 0.70%, 0.75%, 0.80%, 0.85%, 0.90%, 0.95%, 1.00% w/w, 또는 상기 값들 중 임의의 2개를 포함하는 범위로 존재할 수 있다. 완충제는, 약제학적 조성물의 pH가 예를 들어, 약 7.35 내지 약 7.65, 약 7.45 내지 7.55, 또는 약 7.30, 7.35, 7.40, 7.45, 7.50, 7.55, 7.60, 또는 상기 값들 중 임의의 2개를 포함하는 범위일 수 있게 하는 치료적 유효량으로 선택될 수 있다.

[0221] 일부 구현예에서, 국소 제제는 비제한적으로 라우랄코늄 클로라이드 및 벤즈알코늄 클로라이드를 포함한 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 다른 보존제는 예를 들어, PHMB, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐머큐릭, 아세테이트 및 페닐머큐릭 니트레이트를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 보존제는 제제의 약 0.001% 내지 약 0.1%, 약 0.001% 내지 약 0.01%, 또는 약 0.001%, 0.002%, 0.003%, 0.004%, 0.005%, 0.006%, 0.007%, 0.008%, 0.009%, 0.010% w/w, 또는 상기 값들 중 임의의 2개를 포함하는 범위로 국소 제제에 존재할 수 있다.

[0222] 본 발명의 일부 구현예에 따르면 약제학적 조성물은 부가적으로, 불활성 첨가제 또는 이들 첨가제의 조합, 예컨대, 습윤제, 연화제(emollient), 풍미 향상제, 보존제, 안정화제, 습도 조절제, pH-조절제, 완충제, 삼투압 변형제, 유화제, 점도 증가제 및 항산화제를 포함할 수 있다. 안과적으로 허용 가능한 항산화제는 비제한적으로, 소듐 메타비설펜산, 소듐 티오설펜산, 아세틸시스테인, 부틸화된 하이드록시아니솔 및 부틸화된 하이드록시톨루엔을 포함한다. 안과적 조제물에 포함될 수 있는 다른 부형제 구성성분은 킬레이트제이다. 유용한 킬레이트제는 에데테이트 디소듐(EDTA)이지만, 다른 킬레이트제가 또한, 이를 대신해서 또는 이와 함께 사용될 수 있다.

[0223] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 토크페롤을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 토크페롤은 물에서 이속사졸린의 분해를 예방하는 데 효과적일 수 있다. 일부 경우에, 비타민 E는 토크페롤이며; 추가의 구현예에서, 토크페롤은 알파-토크페롤 또는 감마-토크페롤이고, 더 바람직하게는 알파-토크페롤이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 토크페롤을 포함하지 않는다.

[0224] 일부 구현예에서, 약제학적 제제는 임의의 정유, 예컨대 티트리 오일, 알파-테르피네올(Terpineol), 카르디넨(Cardinene), d-카르본(Carvone), l-카르본, 감마-테르피넨(Terpinene), 알파-테르피넨, 1,8-시네올(Cineole), 알파-테르피네올, 파라-시멘(Cimene), 알파-피넨(Pinene), 리모넨(Limonene), 알파-투젠(Thugene), 유칼립톨(Eucalyptol), (+)-레덴(Ledene), 쿠미닉 알데하이드(Cuminic Aldehyde) 또는 마이르센(Myrcene)을 포함하지 않는다. 그러나, 일부 구현예는 상기 정유 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0225] 일부 구현예에서, 선택적인 화합물 또는 화합물들은, 본 발명의 일부 구현예와 본질적으로 연관된 유리한 특성이 구상된 첨가, 예를 들어, 안검염에서 선호할 만한 효과를 가질 수 있는 테트라사이클린 또는 오메가-3 지방산에 의해 불리하게 영향을 받지 않거나 실질적으로 영향을 받지 않도록 이들 조성물에 첨가될 수 있다.

[0226] 일부 구현예에서, 이속사졸린 구충제는 안검염, 주사비, 또는 본원 어디에서나 개시된 바와 같은 다른 질환을 갖는 환자에게 경구 투여된다. 하나의 표적 유기체인 데모텍스 폴리콜로툼(및/또는 데모텍스 브레비스)이 진드기 과의 외부기생충(ectoparasite)이기 때문에, 일부 경우에 효과적인 치료는 알, 유충 및 성체 단계를 포함하여 이러한 현미경적 곤충의 전체 생활 주기를 치료적으로 근절시킨다. 이러한 이유에서, 일부 구현예는 약 3일 내지 약 7일이 투약을 분리하도록 시간 간격을 둔 적어도 2개의 투약으로 안검염 및/또는 주사비 환자를 치료한다. 이러한 간격은 데모텍스 알이 미성숙 진드기로 부화하는 시간을 허용하며, 상기 미성숙 진드기는 이들 진드기가 알-생성 성체로 성숙할 수 있기 전에 사멸된다. 일부 구현예에서, 3일 내지 4일 간격으로 1, 2, 3, 4 이상의 투약이 이용될 수 있을 것이다. 이속사졸린 구충제 또는 본원에 개시된 바와 같은 다른 활성제가 피부 데모텍스 폴리콜로툼 유기체(및/또는 데모텍스 브레비스 유기체) 상에서 이의 살진드기(mitocidal) 활성을 수행한

후, 이들에 대한 염증 반응은 약화되기 시작하지만, 사멸한 진드기의 잔여물은, 몸체의 세정 과정이 이들을 제거할 때까지 여전히 어느 정도의 홍조(flushing) 및 병변 형성을 유도하며, 상기 과정은 일부 경우에 6주 내지 8주를 필요로 한다. 투여의 이러한 초기 기(phase) 동안, 다른 약제, 예컨대 경구 테트라사이클린 및 국소 메트로니다졸, 및/또는 항염증제, 예컨대 NSAID 및/또는 스테로이드는 조기의 급작스런 재발(flareup)을 억제시키고 조기의 임상 반응을 제공하기 위해 이용될 수 있다. 그러나, 일부 구현예에서, 제제 또는 방법은 테트라사이클린 또는 다른 항생제, 스테로이드, 및/또는 메트로니다졸을 수반하지 않는다. 증상으로부터의 자유(freedom)의 연장된 간격 후, 전형적인 징후가 다시 나타나기 시작해야 하고, 치료는 반복될 수 있다.

[0227] 대안적인 구현예에서, 이속사졸린 구충제는 미용적으로-허용 가능한 국소 로션, 크림 또는 젤 내로 제제화되고, 피부, 눈꺼풀, 속눈썹, 마이봄샘 또는 본원 어디에서나 주지된 바와 같은 다른 해부학적 장소에 적용될 수 있다. 일부 경우에, 이러한 투여 경로는 충분한 모낭 침투 및 효과적인 살진드기 활성을 달성하기 위해 길게는 4주 동안 일일 1회 또는 일일 2회 적용을 필요로 할 수 있다. 이러한 효과를 달성할 수 있을 국소 제제는 예를 들어, 일부 경우에 약 0.01% 내지 5% 활성 성분을 함유할 수 있을 것이고, 활성제가 마이크로리포좀 내부에 캡슐화된다면 침투가 증강될 수 있을 것이다. 이러한 국소 치료는 바람직한 경우 구현예보다 더 빈번하게 반복될 필요가 있을 가능성이 있을 것이지만, 무병(disease-free) 간격은 치료법의 각각의 코스에 의해 달성되어야 한다.

[0228] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 임의의 것을 포함한 약제학적 제제는 (예를 들어, 피부 세포, 피지, 및 전신 흡수를 통한 활성제의 양을 포함할 수 있을 다른 요소를 섭취함으로써) 진드기에 의한 약제학적 제제의 섭취보다는 진드기의 외골격(예를 들어, 복부 또는 후체구(opisthosoma))을 통한 약제학적 제제의 선호적인 흡수를 통해 속눈썹에 근접한 진드기의 근절을 유리하게 가능하도록 배치될 수 있다. 이론으로 결부시키고자 하는 것은 아니지만, 데모텍스 진드기는 소수성 키틴 외부 표면, 및 복부/후체구 영역(약 0.5 μm, 대 두흉부 부분에 대해 약 2.0 μm)에 상대적으로 얇은 외골격을 가지며, 이는 놀랍게도, 이속사졸린 구충제의 이전의 수의학적 제제에 서와 같이 주로 섭취를 통한 것 대신에 복부를 통한 제제의 더 신속한 흡수를 가능하게 하였다. 도 1a 및 도 1b는 홍채/동공(142)을 갖는 눈(140) 상으로 제제(120)를 적용하는 것을 개략적으로 예시한다. 눈(140) 주위의 눈꺼풀은 속눈썹(186)을 위한 모낭(180)을 포함할 수 있고, 모낭(180)은 피지 기름(182)을 포함할 수 있다. 눈꺼풀은 마이봄 기름(162)과 함께 마이봄샘(160)을 포함할 수 있다. 도 1a 내지 도 1b에 도시된 바와 같이, 모낭(180) 또는 마이봄샘(160)에 대한 진드기(예를 들어, 데모텍스 폴리콜로움(164), 데모텍스 브레비스(184))의 "안면 하향(face down)" 배향(이때, 진드기 몸체는 모낭(180) 또는 샘(160)의 개구부(opening)를 향함)은 복부/후체구(opisthosoma) 영역(190)을 통한 제제(120)의 선호적인 복부 흡수를 용이하게 할 수 있다. 생체의 연구에서, 놀랍게도, 본원에 개시된 바와 같은 소정의 약제학적 제제의 전달 후 데모텍스 진드기의 복부 및 꼬리 부분은 도 2에서와 같이 두흉부보다 더 신속하게 이동하는 것을 중단하며, 이는 데모텍스 진드기가 본원에 개시된 바와 같은 국소 안과 제제에 특히 취약함을 나타내는 것으로 관찰되었다.

[0229] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 조성물 및 방법은 국소 또는 다른 형태로, 단독으로 또는 임의의 수의 하기 작용제와 조합하여 사용될 수 있으며, 이는 비제한적으로 농도를 포함한 임의의 특질, 부형제, 및 본원 어디에서나 개시된 바와 같은 다른 특질 또는 다른 특질의 부재를 포함한 매개변수를 갖는 제제로 제조될 수 있다: 알벤다졸(albendazole), 캄벤다졸(cambendazole), 펜벤다졸(fenbendazole), 플루베이다졸(flubendazole), 메벤다졸(mebendazole), 옥스펜다졸(oxfendazole), 파라벤다졸(parabendazole), 티아벤다졸(tiabendazole), 트리클라벤다졸(triclabendazole), 아미트라즈, 데미디트라즈(demiditraz), 클로르숀론(clorsulon), 클로산텔(closantel), 옥시클로나지드(oxyclonazide), 라폭사니드(rafoxanide), 시페노트린(cyphenothrin), 플루메트린(flumethrin), 페르메트린(permethrin), 프로마진(promazine), 데르쿠안텔(derquantel), 디암페네티드(diamphenetide), 디사이시아닐(dicycyanil), 디노테푸란(dinotefuran), 이미다클로프리드(imidacloprid), 니텐파이람(nitenpyram), 티아메톡삼(thiamethoxam), 아바멕틴(abamectin), 도라멕틴(doramectin), 에마멕틴(emamectin), 에폰노멕틴(epnnomectin), 이베르멕틴(moxidectin), 셀라멕틴(selamectin), 밀베마이신 옥심(milbemycin oxime), 에모덱시드(emodepside), 에프시프란텔(epsiprantel), 피프로닐(fipronil), 플루아주론(fluzaron), 플루헥사폰(fluhexafon), 인독사카르브(indoxacarb), 레바미솔(levamisol), 루페누론(lufenuron), 메타플루미존(metaflumizone), 메토프렌(methoprene), 모네판텔(monepantel), 모란텔(morantel), 니클로사미드(niclosamide), 니트로스카네이트(nitroscanate), 니트로시니(nitroxynii), 노발루론(novaluron), 옥산텔(oxantel), 프라지쿠안텔(praziquantel), 피란텔(pyrantel), 파인프롤(pynprole), 프브리프록시펜(pvriproxyfen), 시사프롬(sisaproml), 스피노사드(spinosad), 스피네토람(spinetoram), 린단(lindane), 피크로톡신(picrotoxin), 디엘드린(dieldrin), 알파-엔도술판, 및/또는 트리플루메조파이림(triflumezopyrim). 일부 구현예에서, 조성물 및 방법은 메타-디아미드(예를 들어, 브로플라닐리드

(broflanilide)), 사이클로디엔, 및/또는 대환식 락톤(아베르벡틴 및 밀베마이신을 포함함)을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 알츠하이머병 약물은 활성제, 예컨대 갈란타민, 도네페질(donepezil) 및 다른 피페리딘 유사체, 리바스티그민(rivastigmine) 및 다른 카르바메이트 유사체, 타크린, 7-메톡시타크린, 다른 피리딘 유사체, 후페라진 A 및 다른 알칼로이드 유사체일 수 있으며, 이들은 또한 항-데모텍스 활성을 가질 수 있다. 예를 들어, 갈란타민은 음이온성 기질 및 방향족 고지(gorge)와의 선택적, 경쟁적인 신속 가역성의 아세틸콜린에스터라제 저해제, 및 니코틴성 콜린성 수용체에서 알로스테릭(allosteric) 리간드/활성제이어서, GABA 활성을 증가시킨다. 다른 아세틸콜린에스터라제 저해제는 일부 경우에 마찬가지로 이용될 수 있을 것이다. 이 단락에서 상기 중 임의의 것의 비제한적으로 거울상이성질체를 포함하여 이의 유도체, 유사체, L-이성질체 및 D-이성질체, 라세미 혼합물을 포함하는 조성물, 및 거울상이성질체적으로 순수한 조성물이 또한, 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 이 단락에 열거된 임의의 수의 또는 모든 작용제를 포함하지 않는다.

[0230] 일부 구현예에서, 피부과 및/또는 안과 제제는 상기 개시된 바와 같은 이속사졸린 구충제 대신에 또는 이에 더하여 포름아미딘 구충제의 활성 치료제를 포함할 수 있다. 포름아미딘 구충제는 예를 들어, 아미트라즈일 수 있으며, 이는 옥토파민 수용체 조정제로서 작용할 수 있다. 아미트라즈의 대사물인 N-(2,4-디메틸페닐)-N-메틸포름아미딘(DPMF)은 옥토파민 수용체 상에서 효능제로서 작용함으로써 살비(acaricidal) 및 살충 효과를 발휘하는 활성제인 것으로 생각되고, 단독으로 또는 그에 더하여 다른 활성 치료제일 수 있다. 2,4-디메틸아날린은 DPMF의 가수분해 대사물이고, 다른 구현예에서는 또한 활성 치료제일 수 있다. 비제한적으로 거울상이성질체를 포함하여 이의 유도체, 유사체, L-이성질체 및 D-이성질체, 라세미 혼합물을 포함하는 조성물, 및 거울상이성질체적으로 순수한 조성물이 또한, 이용될 수 있다. 일부 구현예에서, 피부과 및/또는 안과 제제는 상기 개시된 바와 같은 이속사졸린 또는 포름아미딘 구충제 대신에 또는 이에 더하여 페닐피라졸 구충제의 활성 치료제를 포함할 수 있다. 이들 살충제의 화학 구조는 피라졸의 질소 원자 중 하나에 부착된 페닐기와 함께 중심 피라졸 고리를 특징으로 한다. 페닐 피라졸 구충제의 일부 비제한적인 예는 예를 들어, 아세토프롤, 에티프롤, 피프로닐, 플루피프로플(flupiprole), 피라클로포스(pyraclufos), 피라플프로플(pyrafluprole), 피리프로플(pyriprole), 피롤란(pyrolan) 및 바닐리프로플(vaniliprole)을 포함한다.

[0231] 일부 구현예 및 이의 이점을 추가로 예시하기 위해, 하기 <표 1>은 예시 목적을 위해서만 국소 이속사졸린 구충제 제제의 몇몇 비제한적인 구체적인 예를 열거한다. 모든 성분은 % w/w 또는 그램/100 그램의 조제물로서 열거되고, 도 3a 및 도 3b는 아미트라즈 및 플루랄라너를 갖는 제제의 예를 도시한다.

[0232] 아미트라즈 용액의 일례의 구현예는 99.9% 경질 미네랄 오일 중 0.100% w/w의 아미트라즈를 포함한다. 아미트라즈 연고의 다른 예는 0.100% w/w의 아미트라즈 및 29.9% 미네랄 오일 및 70.0% 광유를 포함할 수 있다.

[0233] <표 1>

성분	용액 1	용액 2	현탁액 1
플루랄라너	0.0100	0.0250	0.500
페물렌 TR1	0	0	0.050
HPMC	0.50	0.50	0
폴리소르베이트 80	2.0	2.0	2.0
글리세린	2.5	2.5	2.5
TRIS	0	0	0.050
NaH ₂ PO ₄ ·7H ₂ O	0.44	0.44	0
Na ₂ HPO ₄	0.045	0.045	0
pH	7.5	7.5	7.5
라우랄코늄 클로라이드	0.0050	0.0050	0.0050
물	잔량	잔량	잔량

[0234]

[0235] 일부 구현예에서, 국소 안과 제제는 사용을 위해 하기 설명서를 포함할 수 있다. 환자는 연구 약제를 적용하기 전에 우선 샤워를 하거나 목욕을 하고, 연구 약제를 적용하기 전에 환자의 손을 세척하도록 지시를 받을 수 있다. 단위 투약, 예컨대 제제의 단일 점적액은 일일 1회 또는 2회, 예를 들어, 아침에 1회 및 저녁에 1회 각각의 눈 안으로 직접 적용될 수 있다. 눈의 결막 및/또는 각막에 점적액을 전달한 후, 환자는 이들 환자의 눈을 감고

윗눈꺼풀에 부드러운 압력을 적용하여 환자의 윗눈꺼풀 및 아래눈꺼풀 경계를 가로질러 약제를 발현시킬 수 있다. 그 후에, 제제는 조직을 만지지 않고 건조되게 방치될 수 있다. 그 후에, 제제는 기후 조절된 환경(15℃ 내지 30℃)에서 실온에서 저장되어, 과도한 열 또는 냉기를 피할 수 있다. 일부 구현예에서, 환자는 명시된 기간 이내에, 예를 들어, 연구 약제를 투여하기 전 1시간 및 투여한 후 1시간 이내에 임의의 다른 국소 안과적 약제를 적용하지 않도록 지시를 받는다.

[0236] 일부 구현예에서, 시스템 및 방법은 환자의 해부학적 장소 상에서, 예컨대 속눈썹 상에서 및/또는 예를 들어 샘플 내에서 데모텍스의 정성적 및/또는 정량적 평가를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 환자의 해부학적 구조 상에서 데모텍스 진드기의 양의 제1 평가를 받게 하는 단계, 및 데모텍스 진드기의 양이 사전결정된 값보다 크다면, 예컨대 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5개 이상의 진드기/피부 제곱 센티미터(또는 진드기/속눈썹) 초과라면, 피부과 및/또는 안과 조성물의 국소 투여를 개시하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은 치료법 후 데모텍스 진드기의 양의 제2 평가를 받게 하여 향상을 정량적으로 평가하는 단계, 및 상기 제2 평가에 기초하여 치료법을 계속하거나, (투약, 빈도, 제제 등의 증가 또는 저하를 통해) 변형시키거나 중단시키는 단계를 포함할 수 있으며, 상기 제2 평가는 제1 평가 후 적어도 약 1일, 2일, 3일, 5일, 7일, 10일, 14일, 21일, 28일, 30일 또는 그 정도일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료법은 해부학적 장소에서 데모텍스의 약 또는 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 근절의 감소를 초래한다.

[0237] 원통형 캐스트(cast)로도 알려진 원통형 비듬의 존재는 속눈썹 기부에서 속눈썹 뿌리를 붙드는 투명한 커프(cuff)를 형성하는 비늘(scale)이다. 속눈썹 상의 원통형 비듬은 일반적으로, 데모텍스 침입에 질병특유적(pathognomonic)인 것으로 여겨지며, 제모를 통해 진단되고 세극등 현미경(slits lamp microscope) 하에 관찰된 다음, 자동적으로 또는 수동으로 카운트될 수 있다. 시아노아크릴 접착을 이용한 피부 표면 생검(SSB) 기법은 데모텍스의 밀도를 측정하기 위해 흔히 사용되는 방법이다. 상기 기법은 모발-피지샘 모낭의 각질층의 표재부(superficial part) 및 내용물의 수합을 가능하게 한다. 현미경에 의해 데모텍스의 존재를 평가하는 데 사용되는 다른 시료화 방법은 접착제 밴드, 피부 스크레이핑(scraping), 피부 임프레션(impression), 발현된 소낭 내용물, 코메돈(comedone) 추출, 제모, 및 펀치 생검을 포함한다.

[0238] 일부 구현예에서, 제모를 본질적으로 필요로 하지 않는, 대상체에서 데모텍스를 검출하기 위한 시스템 및 방법이 개시된다. 데모텍스의 진단의 이러한 측정은, 데모텍스, 특히 데모텍스 브레비스가 제모를 통해 검출하고 정량화하는 것이 도전적일 수 있기 때문에 유리할 수 있다. 더욱이, 많은 환자는 불편감으로 인해 제모를 반대한다. 더욱이, 치료의 개시는 보다 이르고, 객관적인 기준에 기초할 수 있을 것이다.

[0239] 예를 들어, 장치, 예컨대 1회용 하이드로겔 콘택트 렌즈가 대상체로부터 눈물을 수집하는 데 이용될 수 있다. 그 후에, 이러한 장치, 예를 들어, 렌즈는 PCR 또는 다른 수단에 의해 데모텍스 DNA를 검출하고 잠재적으로 정량화하기 위해 실험실로 보내진다. 데모텍스 폴리콜로움과 데모텍스 브레비스 둘 모두에 대한 검출은 시퀀싱되었다. "진단적" 렌즈는 눈 상에 놓이고, 짧은 고정된 기간, 예컨대 약 30, 20, 15, 10 또는 5분 이하 후에 제거될 수 있다. 이러한 렌즈는 DNA를 포함한 데모텍스 바이오마커에 대해 상대적으로 높은 친화도를 갖는 하이드로겔로 제조될 수 있다.

[0240] 일부 구현예에서, 눈물 샘플링은 도 4a에 도시된 바와 같이 아래눈꺼풀 눈물 반월상(meniscus)으로부터 눈물을 수합하기 위해 모세관 유리 튜브를 포함한 장치를 이용할 수 있다. 이러한 방법은 특히, 정량적, 적은 부피가 필요한 경우 유용할 수 있다. 또한, 증발은, 유익한 경우, 단순히 튜브의 양쪽 말단을 밀봉함으로써 제거될 수 있다.

[0241] 일부 구현예는 또한, 비-접촉 렌즈 피부 및 눈물 시료화 방법, 예를 들어, "리트머스 종이" 또는 슈르머(Schirmer) 검사와 유사한 위킹 종이(wicking paper)(도 4b에 예시됨), 또는 속눈썹 브러쉬 수합 기법(도 4c에 예시됨)을 포함한다. 일부 구현예에서, 검출되길 정량화될 수 있을 키틴, 키토산 또는 다른 데모텍스-특이적 바이오마커는 진드기 수와 상관관계가 있다.

[0242] 데모텍스 DNA는 예를 들어, 특정 데모텍스 표적 서열을 코딩하는 DNA 복사체의 밀도로서 정량화될 수 있다(예를 들어, 하나의 비제한적인 예로서 18S rRNA). 일부 구현예에서, 인간 gDNA($\times 10^{-6}$)의 데모텍스 ng 당 데모텍스의 표적 영역을 코딩하는 DNA 복사체의 수로서 정의되는 밀도는, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 이상보다 크다면 치료법을 개시하기 위한 역치일 수 있다.

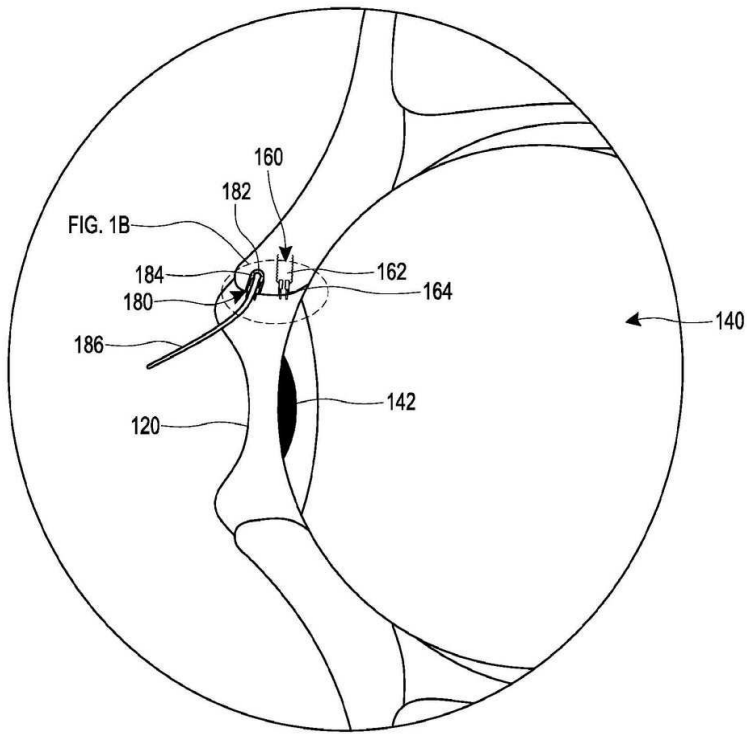
[0243] 침입은 원인(causative) 종의 데모텍스(예를 들어, 데모텍스 폴리콜로움 대 데모텍스 브레비스)에 관해 추가로 범주화될 수 있을 것이다. 데모텍스 브레비스는 대체로 마이봄 및 피지샘 내에서 서식한다. 치료는 우점종

(dominant species)에 기초하여 변형되거나, 증강되거나 표적화될 수 있으며, 예를 들어, 선택된 샘플로의 치료 제제의 전달을 증가시킬 수 있다.

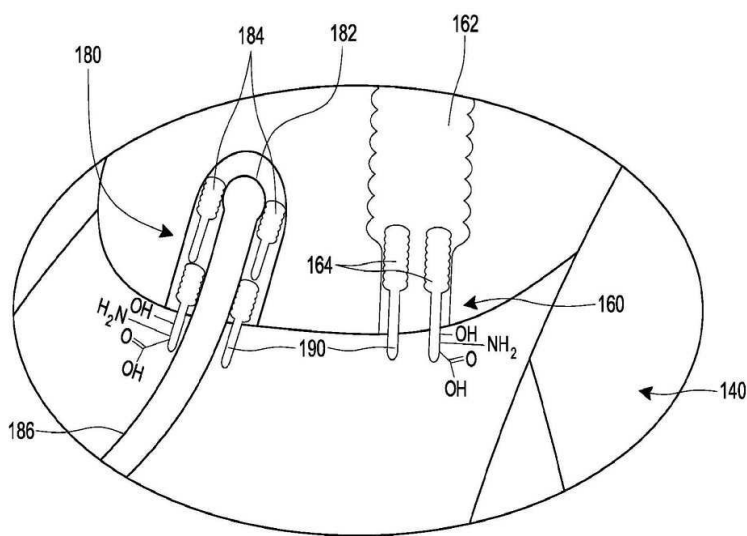
[0244] 다양한 다른 변형, 적응 및 대안적인 디자인은 상기 교시의 측면에서 당연하게도 가능하다. 따라서, 이 시점에서, 첨부된 청구항의 범위 내에서 본 발명은 본원에서 구체적으로 기재된 것과 다르게 실시될 수 있음을 이해해야 한다. 상기 개시된 구현예의 구체적인 특징 및 양태의 다양한 조합 또는 하위조합이 이루어질 수 있고 여전히 본 발명의 하나 이상 내에 속할 수 있는 것으로 고려된다. 나아가, 일 구현예와 연계하여 임의의 특정 특징, 양태, 방법, 특성, 특징, 품질, 소인, 요소 등의 본원의 개시내용은 본원에 제시된 모든 다른 구현예에서 사용될 수 있다. 이에, 개시된 구현예의 다양한 특징 및 양태는 개시된 발명의 다양한 방식을 형성하기 위해 서로 조합되거나 치환될 수 있음을 이해해야 한다. 그러므로, 본원에 개시된 본 발명의 범위는 상기 기재된 특정 개시된 구현예에 의해 제한되지 않아야 하는 것으로 의도된다. 더욱이, 본 발명이 다양한 변형 및 대안적인 형태에 허용하긴 하지만, 이의 구체적인 예는 도면에 도시되고 본원에서 상세히 기재된다. 그러나, 본 발명은 개시된 특정 형태 또는 방법으로 제한되지 않지만, 대조적으로, 본 발명은 기재된 다양한 구현예 및 첨부된 청구항의 사상 및 범위 내에 속하는 모든 변형, 등가물 및 대안을 망라하는 것으로 이해되어야 한다. 본원에 개시된 임의의 방법은 언급된 순서로 수행될 필요는 없다. 본원에 개시된 방법은 실시자에 의해 취해지는 소정의 작용을 포함하지만; 이들은 또한, 명백하게 또는 암시에 의해 이들 작용의 임의의 제3자 설명서(third-party instruction)를 포함할 수 있다. 예를 들어, 작용, 예컨대 "눈에 이속사졸린 구충제를 적용하는 것"은 "눈에 이속사졸린 구충제를 적용하도록 지시하는 것"을 포함한다. 본원에 개시된 범위는 또한, 임의의 그리고 모든 중복, 하위범위, 및 이들의 조합을 포괄한다. 용어, 예컨대 "~ 이하", "적어도", "초과", "미만", "내지" 등은 언급된 수를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 숫자에 선행하는 용어, 예컨대 "대략", "약" 및 "실질적으로"는 언급된 숫자를 포함하고(예를 들어, 약 10% = 10%), 여전히 요망되는 기능을 수행하거나 요망되는 결과를 달성하는 언급된 양에 가까운 양을 나타내기도 한다. 예를 들어, 용어 "대략", "약", 및 "실질적으로"는, 언급된 양의 10% 미만 이내, 5% 미만 이내, 1% 미만 이내, 0.1% 미만 이내, 및 0.01% 미만 이내의 양을 지칭할 수 있다.

도면

도면1a

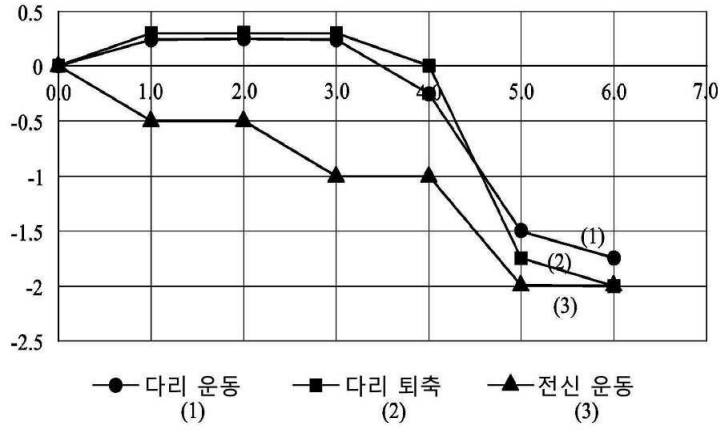


도면1b

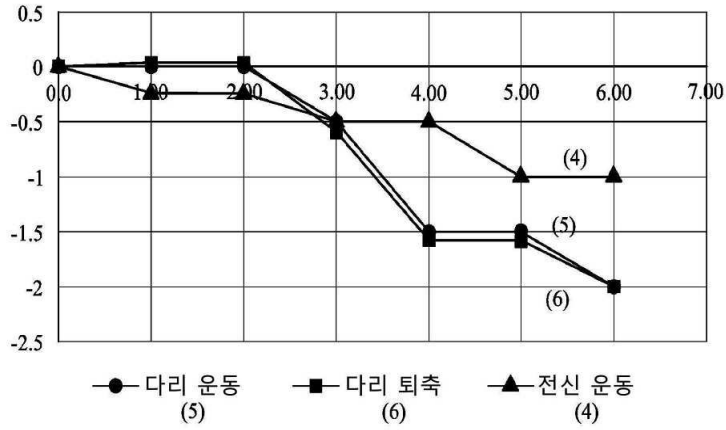


도면2

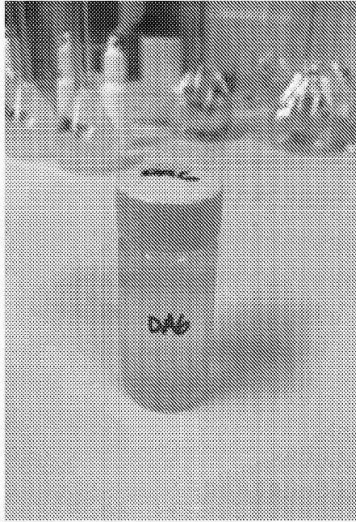
플루랄라너 n=4



아미트라즈 n=2

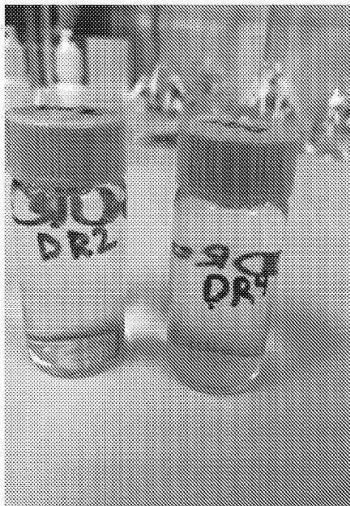


도면3a



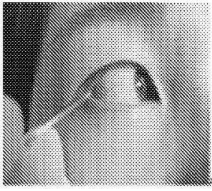
0.1% 아미트라즈

도면3b

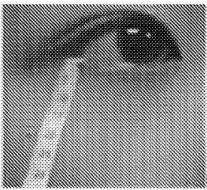


0.05% 및 0.1% 플루탈라너

도면4a



도면4b



도면4c

