(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0118810
(43) 공개일자 2021년10월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 38/08* (2019.01)
A61K 38/22 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 47/44 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 38/08 (2021.08)
(21) 출원번호 10-2021-7015336
(22) 출원일자(국제) 2019년10월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년05월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/057876
(87) 국제공개번호 WO 2020/086856
국제공개일자 2020년04월30일
(30) 우선권주장
62/749,861 2018년10월24일 미국(US)

(71) 출원인
알리스타 파마슈티컬즈, 인크.
미국 98004 워싱턴주 벨레뷰 엔이 포쓰 스트리트 10400 스위트 500
(72) 발명자
바맨, 시카 피.
미국 01730 매사추세츠주 베드포드 보니베일 드라이브 2
워드, 케빈 엘.
미국 02476 매사추세츠주 알링턴 클레어몬트 애비뉴 106
첸, 유강
미국 01890 매사추세츠주 윈체스터 아서 스트리트 15
(74) 대리인
양영준, 이상남

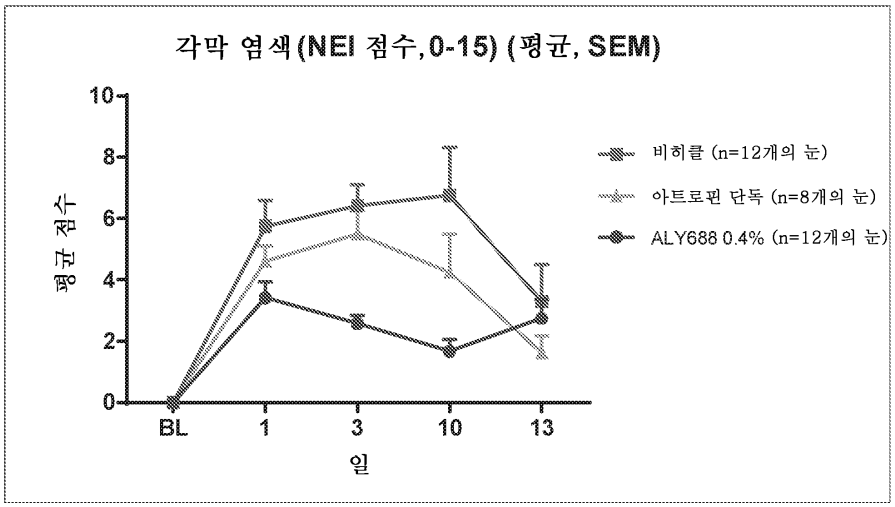
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **아디포넥틴 펩티드모방체 제제**

(57) 요 약

치료 용도로 아디포넥틴 펩티드모방체를 사용하기 위한 조성물 및 방법이 개시된다. 조성물은 펩티드, 예를 들어 D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH2, 가용화제, 계면활성제(들), 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함할 수 있다. 조성물의 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg일 수 있고, pH는 4.5 내지 5.5일 수 있다. 특정 안구 질환(들)을 치료하는데 조성물을 사용하는 방법이 또한 개시된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 38/22 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/44 (2013.01)
A61K 9/0048 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

치료 유효량의 1 kDa 내지 2 kDa 펩티드, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 1종 이상의 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 2

치료 유효량의 1 kDa 내지 2 kDa 아디포넥틴 펩티드모방체, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 1종 이상의 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 아디포넥틴 펩티드모방체, 폴리프로필렌 글리콜, 글리세롤, PEG400 및 프로필렌 글리콜로부터 선택된 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 트윈 80, 틸록사폴, 폴록사머, PEG 40 수소화 피마자 오일, PEG 35 피마자 오일 및 PEG 40 스테아레이트로부터 선택된 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 아세테이트 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 중량 기준으로: 0.01% 내지 2% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1% 내지 2% 프로필렌 글리콜, 0.08% 내지 0.12% 틸록사폴 또는 폴록사머, 0.02% 내지 0.20% 아세트산 및 0.05% 내지 0.5% 아세트산나트륨을 포함하며, 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 중량 기준으로: 0.20% 내지 1.0% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.20% 내지 1.90% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴 또는 폴록사머, 0.04% 내지 0.20% 아세트산 및 0.08% 내지 0.42% 아세트산나트륨을 포함하며, 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 중량 기준으로:

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.77% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.14% 아세트산 및 0.08% 아세트산나트륨;

0.5% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.58% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.09% 아세트산 및 0.24% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.57% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.09% 아세트산 및 0.24% 아세트산나트륨;

0.5% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.43% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.04% 아세트산 및 0.34% 아세트산나트륨;

0.5% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.44% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.04% 아

세트산 및 0.34% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.72% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.11% 아세트산 및 0.09% 아세트산나트륨;

0.51% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.73% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.11% 아세트산 및 0.09% 아세트산나트륨;

0.25% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.74% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.11% 아세트산 및 0.09% 아세트산나트륨;

0.50% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.55% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.10% 아세트산 및 0.24% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.55% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.10% 아세트산 및 0.24% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.40% 프로필렌 글리콜, 0.20% 폴록사머 188, 0.19% 아세트산 및 0.30% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.38% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.30% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.25% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.17% 아세트산 및 0.41% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.54% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.14% 아세트산나트륨;

0.80% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.54% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.14% 아세트산나트륨;

0.50% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.55% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.14% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.53% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.14% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.86% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.13% 아세트산 및 0.10% 아세트산나트륨;

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.67% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.15% 아세트산 및 0.11% 아세트산나트륨; 및

1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.62% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.17% 아세트산 및 0.13% 아세트산나트륨

으로부터 선택되고;

여기서 각각 조성물의 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 7

제3항에 있어서, 중량 기준으로: 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 0.20% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.07% 아세트산, 0.06% 아세트산나트륨, 0.09% 붕산 및 3.66% 만니톨을 포함하며; 여기서 조성물의 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 8

제3항에 있어서, 중량 기준으로: 0.401% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 0.193% 프로필렌 글리콜, 0.097% 틸록사폴, 0.014% 아세트산, 0.138% 아세트산나트륨, 0.09% 붕산 및 3.65% 만니톨을 포함하며; 여기서 조성물의 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 9

제3항에 있어서, 중량 기준으로: 0.4% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 0.193% 프로필렌 글리콜, 0.097% 틸록사폴, 0.015% 아세트산, 0.228% 아세트산나트륨, 0.09% 붕산 및 3.53% 만니톨을 포함하며; 여기서 조성물의 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 10

제3항에 있어서, 중량 기준으로: 0.1% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 0.193% 프로필렌 글리콜, 0.097% 틸록사폴, 0.0065% 아세트산, 0.25% 아세트산나트륨, 0.09% 붕산 및 3.6% 만니톨을 포함하며; 여기서 조성물의 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물.

청구항 11

치료 유효량의 1 kDa 내지 2 kDa 펩티드, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 1종 이상의 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함하며; 여기서 제제의 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물을 환자에게 투여함으로써 환자에서 질환을 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 조성물이 치료 유효량의 1 kDa 내지 2 kDa 아디포넥틴 펩티드모방체, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 1종 이상의 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 조성물이 중량 기준으로: 0.01% 내지 2% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1% 내지 2% 프로필렌 글리콜, 0.08% 내지 0.12% 틸록사폴 또는 폴록사머, 0.02% 내지 0.20% 아세트산 및 0.05% 내지 0.5% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 조성물이 중량 기준으로: 0.20% 내지 1.0% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.20% 내지 1.90% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴 또는 폴록사머, 0.04% 내지 0.20% 아세트산 및 0.08% 내지 0.42% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 270 내지 280 mOsm/kg이거나 또는 여기서 오스몰랄농도는 270 내지 280 mOsm/kg으로 조정되는 것인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 질환이 염증과 연관된 안구 질환인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 10월 24일에 출원된 미국 가출원 번호 62/749,861을 우선권 주장하며, 그의 개시내용은 그 전

문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 안구 장애를 치료하기 위한 조성물이 개시된다. 보다 구체적으로, 치료 용도로 아디포넥틴 펩티드모방체를 사용하기 위한 조성물 및 방법이 개시된다.

[0004] 안구 건조증 및 염증과 연관된 안구 질환을 가진 대부분의 환자에 대해 효과적인 치료 옵션은 거의 존재하지 않는다. 따라서, 효과적이고 안전한 요법에 대한 높은 미충족 필요가 존재한다. 아디포넥틴은 지방 조직에 의해 우세하게 분비되는 단백질이고, 염증 반응과 연관된다. 아디포넥틴은 항염증 시토카인 IL-10 및 IL-1RA의 수준을 증가시키고 염증유발 단백질 IL-6, TNF-α, 및 IFN-γ의 수준을 감소시킴으로써 면역조절 효과를 발휘한다. 안구 건조증의 실험 모델에서 아디포넥틴의 국소 적용은 안구 표면 및 누선에서 염증을 감소시킨다. 아디포넥틴 단백질의 활성 또는 기능을 모방하는 저분자량 (1 내지 2 kDa) 펩티드 화합물은 안구 건조증 및 염증과 연관된 안구 질환을 갖는 환자를 치료하는데 있어서 요법으로서 유용하다.

[0005] 그러나, 저분자량 아디포넥틴 펩티드모방체는 단편화, 탈아미드화, 산화 및 가수분해에 의해 분해되기 쉽다. 따라서, 이들 소형 펩티드에 대한 제제화 전략을 개발하는데 있어서의 도전과제는 실온 조건에서의 정상 사용 및 냉장 조건 하에서의 장기간 저장, 치료상 적절한 펩티드 농도로의 가용화를 가능하게 하는 펩티드 약물 제품으로의 화학적 안정화를 가능하게 하고, 생성된 용액이 비-자극성임을 보장하고, 친수성 서열의 손실/단편화로 인한 펩티드의 응집의 방지를 보장할 물리화학적 변수의 균형을 필요로 한다.

[0006] 아디포넥틴 펩티드모방체를 제제화하는 것은 3가지 주요 목적을 갖는다: (a) 응집 방지, (b) 분해 최소화 및 (c) 자극 최소화. 펩티드의 응집 거동은 그의 높은 소수성으로 인한 것이다. 보다 높은 pH에서, 펩티드의 탈아미드화가 발생할 수 있으며, 이는 총 양으로-하전된 펩티드의 중성 펩티드로의 전환을 유발한다. 이러한 펩티드 상의 다른 아미노산 잔기의 소수성 성질로 인해, 전하의 결여는 펩티드 쇄의 미세붕괴 및 결과적인 침전으로 이어진다. 본 발명의 제제는 이들 도전과제를 다룬다.

발명의 내용

[0007] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 1 kDa 내지 2 kDa 펩티드, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 1종 이상의 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제 및 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다. 붕산 및 만니톨이 포함되는 경우에, 붕산은 일반적으로 총 조성물의 0.05% 내지 1.0%, 또는 0.05% 내지 0.2%일 수 있고, 만니톨은 일반적으로 총 조성물의 0.5% 내지 5.0%, 또는 2.0% 내지 4.0%일 수 있다.

[0008] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 1 kDa 내지 2 kDa 아디포넥틴 펩티드모방체, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 1종 이상의 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0009] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 1 kDa 내지 2 kDa 펩티드, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 1종 이상의 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물을 환자에게 투여함으로써 환자에서 질환을 치료하는 방법이다.

[0010] 본 발명의 한 측면은 치료 유효량의 1 kDa 내지 2 kDa 아디포넥틴 펩티드모방체, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 1종 이상의 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 완충제, 임의로 붕산 및 임의로 만니톨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물을 환자에게 투여함으로써 환자에서 질환을 치료하는 방법이다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 시험 토끼의 안구에서 본 발명의 제제를 사용한 각막 염색 결과를 보여준다.

도 2는 시험 토끼의 안구에서 본 발명의 제제를 사용한 눈물막 파괴 시간 (TBUT) 결과를 보여준다.

도 3은 시험 토끼의 안구에서 본 발명의 제제를 사용한 눈물 부피 (TV) 결과를 보여준다.

도 4a-4c는 도 1-3에 예시된 바와 같은 각막 염색, TBUT, 및 TV 시험 결과에 대한 전체 반응 대 기준선 (통합 AUC 반응)을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 정의

[0013] 본원에 사용된 하기 용어는 달리 명시되지 않는 한 그에 대해 주어진 의미를 갖는다.

[0014] 본원에 사용된 단수 용어는 하나의 구성원에 대한 측면을 포함할 뿐만 아니라, 하나 초과의 구성원에 대한 측면도 포함한다. 예를 들어, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.

[0015] 용어 "안구 건조증"은 문헌 ["The Definition and Classification of Dry Eye Disease: Guidelines from the 2007 International Dry Eye Work Shop," Ocul Surf, 2007, 5(2): 75-92]에 정의된 바와 같이, 불편감, 시각 장애, 및 안구 표면에 잠재적 손상을 가하는 눈물막 불안정성의 증상을 일으키는, 눈물 및 안구 표면 (각막, 결막 및 안검 포함)의 다인성 질환을 지칭한다. 안구 건조증은 눈물막의 증가된 오스몰농도 및 안구 표면의 염증에 의해 동반될 수 있다. 안구 건조증은 안구 건조증 증후군, 건성 각결막염 (KCS), 기능장애성 눈물 증후군, 누선 각결막염, 증발성 눈물 결핍, 수성 눈물 결핍, 및 라식-유도된 신경영양 상피병증 (LE)을 포함한다.

[0016] 용어 "염증과 연관된 안구 질환"은 염증에 의해 안구 표면계가 손상되는 안구 질환 또는 장애를 지칭한다. 본원에 사용된 "안구 표면계"는 각막, 결막, 누선, 마이봄선, 비루관, 및 그와 회합된 눈물 및 결합 조직 매트릭스, 뿐만 아니라 안검 및 속눈썹을 포함하고, 이들 모두는 이어지는 상피 및 상호연결된 신경계, 내분비계, 면역계 및 혈관계에 의해 통합된다.

[0017] 용어 "증상"은 환자가 겪거나 지각하는 장애 또는 질환의 주관적인 징조 또는 관찰을 지칭한다.

[0018] 용어 "임상 징후"는 임상의에 의해 검출되거나 해석될 수 있는 장애 또는 질환의 객관적인 징조, 관찰 또는 증거를 지칭한다.

[0019] 용어 "아디포넥틴"은 주로 지방세포로부터 유래된 폴리펩티드를 지칭한다. 아디포넥틴 폴리펩티드는 짧은 비콜라겐성 N-말단 절편 (약 130개 아미노산)에 이어서 콜라겐 유사 서열을 함유하는 244개 아미노산 잔기로 구성된다 (Maeda et al., BBRC, 1996, 221: 286-289). 인간 아디포넥틴 폴리펩티드의 아미노산 서열은 예를 들어 NCBI 참고 서열 번호 NP 004788.1 또는 UniPro 참고 번호 Q15848로 확인된다. 아디포넥틴은 보체 단백질 C1q와 크기 및 전체 구조가 유사한, 특히 C-말단 구상 도메인에서 C1q와 높은 상동성 (약 65-70% 상동성)을 갖는 동종삼량체를 형성할 수 있다. 이 구상 도메인 (약 130개 아미노산)은 천연 (본래의) 아디포넥틴의 생물학적 활성에 필수적인 것으로 여겨진다. 아디포넥틴의 결정 구조로부터 상기 구상 도메인과 TNFa 사이에 추가의 높은 구조적 유사성 (약 60% 상동성)이 확인되었다.

[0020] 용어 "아디포넥틴 펩티드모방체"는 아디포넥틴 단백질의 활성 또는 기능을 모방하는, 천연 또는/및 비-천연 아미노산 잔기로 이루어진, 올리고-폴리아미드 화합물을 지칭한다. 아디포넥틴 펩티드모방체는 하나 이상의 아디포넥틴 수용체 (AdipoR1 및 AdipoR2) 또는 그의 변이체에 결합하거나 그와 상호작용하는 능력을 가질 수 있다. 펩티드모방체는 골격 변형된 펩티드, 펩티드와 유사한 임의의 폴리아미드 또는 다른 중합체 구조, 비-천연 아미노산 잔기를 함유하는 펩티드, 또는 펩티드 유도체일 수 있다.

[0021] 용어 "펩티드"는 펩티드 결합에 의해 공유 연결된 2개 이상의 아미노산의 쇄를 포함하는 유기 화합물을 지칭한다. 펩티드는 구성 아미노산의 개수로 지칭될 수 있으며, 즉, 디펩티드는 2개의 아미노산 잔기를 함유하고, 트리펩티드는 3개의 아미노산 잔기를 함유한다.

[0022] 본원에 사용된 용어 "아미노산"은 염기성 아미노 기 및 산성 카르복실 기 둘 다를 함유하는 유기 화합물을 의미한다. 상기 용어는 천연 아미노산 (예를 들어, L-아미노산), 변형된 비일반적인 아미노산 (예를 들어, D-아미노산), 뿐만 아니라 유리 형태 또는 조합된 형태로 생물학적으로 발생하지만 단백질에서는 통상적으로 발생하지 않는 것으로 공지된 아미노산을 포함한다. 상기 용어는 변형된 비일반적인 아미노산, 예를 들어 문헌 [Roberts and Vellaccio (1983) The Peptides, 5: 342-429 (그의 교시내용은 본원에 참조로 포함됨)]에 기재된 것을 포함한다. 천연 단백질 발생 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 세린, 트레오닌, 티로신, 티로신, 트립토판, 프롤린 및 발린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 천연 비단백질 아미노산은 아르기노숙신산, 시트룰린, 시스테인 술핀산, 3,4-디히드록시페닐알라닌, 호모시스테인, 호모세린, 오르니틴, 3-모노아이오도티로신,

3,5-디아이오도트리오신, 3,5,5'-트리아이오도티로닌, 및 3,3',5,5'-테트라아이오도티로닌을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있는 변형된 비일반적인 아미노산은 D-아미노산, 히드록시리신, 4-히드록시프롤린, N-Cbz-보호된 아미노산, 2,4-디아미노부티르산, 호모아르기닌, N-메틸-아르기닌, 노르류신, N-메틸아미노부티르산, 나프틸알라닌, 페닐글리신, 베타-페닐프롤린, tert-류신, 4-아미노시클로헥실알라닌, N-메틸-노르류신, 노르발린, 3,4-데히드로프롤린, N,N-디메틸아미노글리신, N-메틸아미노글리신, 4-아미노피페리딘-4-카르복실산, 6-아미노카프로산, 트랜스-4-(아미노메틸)-시클로헥산카르복실산, 2-, 3-, 및 4-(아미노메틸)-벤조산, 1-아미노시클로펜탄카르복실산, 1-아미노시클로프로판카르복실산, 및 2-벤질-5-아미노펜탄산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0023] 용어 "측쇄"는 펩티드 골격에 부착된 기를 의미하고, 전형적으로 α-아미노산의 a-탄소에 부착된 기를 지칭한다. 예를 들어, 단백질생성 아미노산의 측쇄는 메틸 (알라닌), 히드록시메틸, 벤질 (페닐알라닌), 메르캅토메틸 (시스테인), 및 카르복시메틸 (아스파르트산)을 포함한다.

[0024] 용어 "비-천연 아미노산"은 천연에서 그 자체로 존재하지 않고, 오히려 인간에 의해 합성되거나 생성된 아미노산을 지칭하기 위해 사용된다. 비-천연 아미노산의 예는 아이오딘화 티로신, 메틸화 티로신, 글리코실화 세린, 글리코실화 트레오닌, 아제티딘-2-카르복실산, 3,4-데히드로프롤린, 퍼티아프롤린, 카나바닌, 에티오닌, 노르류신, 셀레노메티오닌, 아미노헥산산, 텔루로메티오닌, 호모알릴글리신, 및 호모프로파길글리신을 포함한다. D-아미노산이 또한 비-천연 아미노산의 예이다.

[0025] "Nva"는 비-천연 아미노산 노르발린에 상응하고, 2(L)-아미노펜탄산으로도 공지되어 있다. "NvaNH2"는 2(L)-아미노펜탄아미드에 상응한다. "Aca"는 비-천연 아미노산 6-아미노카프로산에 상응하고, 6-아미노-헥산산으로도 공지되어 있다. "AcpNH2"는 6-아미노카프르아미드에 상응하고, 6-아미노-헥산아미드로도 공지되어 있다. "Dap(Ac)"는 N2(3)-아세틸-디아미노프로피온산에 상응한다. "Dbu"는 2,4-디아미노부티르산에 상응한다. "Glc"는 글루코스에 상응한다. "베타Glc"는 베타-글루코스에 상응한다. "Ser베타(Glc)"는 알콜 히드록실 기 상에서 베타-글루코실 잔기로 글리코실화된 세린에 상응한다. "Thr(GalNAc)"은 알콜 히드록실 기 상에서 N-아세틸갈락토사미닐 잔기로 글리코실화된 트레오닌에 상응한다. "Tyr(I2)"는 3,5-디아이오도티로신에 상응한다. "N-MeArg"는 N-메틸-아르기닌에 상응한다. "베타Ala"는 베타-알라닌에 상응하고, 3-아미노프로판산으로도 공지되어 있다. "베타Ala-NH2"는 베타-알라닌의 아미드 유도체에 상응하고, 3-아미노프로판아미드로도 공지되어 있다. "(D)-Ser"은 D-세린에 상응한다. "Apa"는 아미노펜탄산에 상응한다. "AlloThr"은 알로-트레오닌에 상응하고, (2S,3S)-2-아미노-3-히드록시부탄산으로도 공지되어 있다. "3Hyp"는 3-히드록시프롤린에 상응한다. "4Hyp"는 4-히드록시프롤린에 상응한다.

[0026] 본원에 사용된 용어 "히드록실화 비-시클릭 아미노산"은 그의 구조 내에 적어도 1개의 알콜 히드록실 기를 함유하는 비-시클릭 아미노산을 지칭한다. 히드록실화 비-시클릭 아미노산의 바람직한, 그러나 비제한적인 예는 세린, (D)-세린, 트레오닌, (D)-트레오닌, (L)-알로-트레오닌, (D)-알로-트레오닌, (L)-이소세린, (D)-이소세린, (D)-β-호모세린, (L)-호모세린, 및 (D)-호모세린이다.

[0027] 용어 "펩티드 형질도입 도메인"은 세포막을 가로지를 수 있고, 단백질 형질도입 도메인과 회합된 펩티드, 단백질, 또는 분자를 세포 외부에서 세포의 세포질 막을 통해 세포의 세포질 내로 수송하는 것을 지시할 수 있는 펩티드 또는 그의 유도체를 나타내기 위해 사용된다.

[0028] 2개의 펩티드 연결과 관련하여 용어 "접합된"은 2개의 펩티드를 서로 공유 연결시키는 것을 의미한다. 상기 연결은 직접적으로, 하나의 펩티드의 카르복실 기와 다른 펩티드의 아미노 기 사이의 아미드 결합의 형성을 통해, 또는 각각의 펩티드에 대해 공유 결합을 갖는 연결기에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 상기 연결기는 펩티드 쇄, 아미노산, 또는 적어도 2개의 관능기를 갖고 2개의 펩티드 쇄 각각에 공유 결합을 형성할 수 있는 임의의 기일 수 있다.

[0029] "일반적으로 안전한 것으로 인정되는" (GRAS)은 식품에 첨가된 화학물질 또는 물질이 전문가에 의해 안전한 것으로 간주되고, 따라서 통상의 연방 식품, 의약품, 및 화장품법 (FFDCA) 식품 첨가제 허용 요건으로부터 면제된다는 미국 식품 의약품국 (FDA) 표시이다.

[0030] 용어 "치료 유효량", "유효량" 또는 "치료 유효 용량"은 상기 기재된 바와 같이 장애를 개선시키는데 충분한 치료제의 양을 지칭한다. 예를 들어, 주어진 파라미터에 대해, 치료 유효량은 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% 또는 적어도 100%로 치료 효과의 증가 또는 감소를 나타낼 것이다. 치료 효능은 "-배" 증가 또는 감소로 표현될 수도 있다. 예를 들어, 치료 유효량은 대조군에 비해 적어도 1.2배, 1.5배,

2배, 5배 또는 그 초과의 효과를 가질 수 있다. 본 발명의 문맥에서 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물의 유효량은 다른 치료제의 공-투여 또는 개체의 질환 프로파일 (다른 인자 중에서 예컨대 연령, 질환 중증도 등)에 따라 좌우될 수 있다.

[0031] 용어 "요법", "치료" 및 "개선"은 증상의 중증도를 어느 정도 감소시키는 것을 지칭한다. 안구 장애, 예를 들어 안구 건조증 치료의 경우, 상기 용어는 인공 눈물 첨가, 눈물 보존, 눈물 증발 감소, 눈물 생성 증가, 안검 또는 안구 표면의 염증 감소, 안구 건조증에 대한 안구 징후 감소 등을 지칭할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "치료하다" 및 "예방하다"는 절대적인 용어로 의도되지 않는다. 치료는 개시의 지연, 증상의 개선, 환자의 삶의 질의 개선 등을 지칭할 수 있다. 치료 효과는 치료를 받지 않은 개체 또는 개체 집단, 또는 치료 이전의 또는 치료하는 동안 상이한 시점에서의 동일한 환자와 비교할 수 있다. 일부 측면에서, 질환의 중증도는 예를 들어 투여 이전의 개체 또는 치료를 받지 않은 대조군 개체와 비교하여 적어도 10%만큼 감소된다. 일부 측면에서 질환의 중증도는 적어도 25%, 50%, 75%, 80%, 또는 90%만큼 감소되거나, 또는 일부 경우에 표준 진단 기술을 이용하여 더이상 검출되지 않는다.

[0032] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 환자, 예컨대 포유동물 (특히 인간 또는 동물)에서 질환 또는 의학적 상태 (예컨대, 안구 건조증 또는 염증과 연관된 안구 질환)를 치료하는 또는 그의 치료를 지칭하며, 환자에서 질환 또는 의학적 상태의 개선, 즉, 질환 또는 의학적 상태의 제거 또는 중지; 환자에서 질환 또는 의학적 상태의 억제, 즉, 질환 또는 의학적 상태의 진행의 늦춤 또는 정지; 또는 환자에서 질환 또는 의학적 상태의 1종 이상의 증상의 완화를 포함한다. 상기 용어는 특정한 질환 또는 상태의 발병 또는 진행의 위험을 예방 또는 감소시키기 위한, 또는 재발의 위험을 예방 또는 감소시키기 위한, 질환 또는 상태의 예방적 치료를 포괄한다.

[0033] 본원에 사용된 바와 같이, "투여 단위"는 치료할 특정한 환자를 위한 단일 투여량으로 적합한, 물리적 이산 단위를 지칭한다. 각각의 단위는 필요한 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과(들)를 생성하도록 계산된 활성 화합물(들)의 미리 결정된 양을 함유할 수 있다. 본 발명의 투여 단위 형태의 사양은 (a) 활성 화합물(들)의 독특한 특성 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과(들), 및 (b) 이러한 활성 화합물(들)의 배합 분야에서 내재된 제한에 의해 지정될 수 있다.

[0034] 용어 "대상체", "개체" 또는 "환자"는 전형적으로 인간을 포함할 뿐만 아니라, 다른 동물, 예컨대 예를 들어 다른 영장류, 설치류, 개, 고양이, 말, 양, 돼지 등을 포함할 수 있다.

[0035] 본 발명의 바람직한 실시양태

[0036] 바람직한 것은 아디포넥틴 펩티드모방체, 폴리프로필렌 글리콜, 글리세롤, PEG400 및 프로필렌 글리콜로부터 선택된 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 트윈 80, 틸록사폴, 폴록사머, PEG 40 수소화 피마자 오일, PEG 35 피마자 오일 및 PEG 40 스테아레이트로부터 선택된 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 및 아세테이트 완충제를 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0037] 본원에 사용된 모든 제제의 성분에 대한 모든 백분율은 중량 백분율을 지칭한다. 바람직한 것은 0.01% 내지 2% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2 (서열식별번호(SEQ ID NO): 1), 1% 내지 2% 프로필렌 글리콜, 0.08% 내지 0.12% 틸록사폴 또는 폴록사머, 0.02% 내지 0.20% 아세트산 및 0.05% 내지 0.5% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 제제이다.

[0038] 바람직한 것은 0.02% 내지 1.0% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.20% 내지 1.90% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴 또는 폴록사머, 0.04% 내지 0.20% 아세트산 및 0.08% 내지 0.42% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 제제이다.

[0039] 바람직한 것은 1.0% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.77% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.14% 아세트산 및 0.08% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0040] 바람직한 것은 0.5% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.58% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.09% 아세트산 및 0.24% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0041] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.57% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸

록사폴, 0.09% 아세트산 및 0.24% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0042] 바람직한 것은 0.5% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.43% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.04% 아세트산 및 0.34% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0043] 바람직한 것은 0.5% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.44% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.04% 아세트산 및 0.34% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0044] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.72% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.11% 아세트산 및 0.09% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0045] 바람직한 것은 0.50% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.73% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.11% 아세트산 및 0.09% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0046] 바람직한 것은 0.25% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.74% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.11% 아세트산 및 0.09% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0047] 바람직한 것은 0.50% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.55% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.10% 아세트산 및 0.24% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0048] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.55% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.10% 아세트산 및 0.24% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0049] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.40% 프로필렌 글리콜, 0.20% 폴록사머 188, 0.19% 아세트산 및 0.30% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0050] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.38% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.30% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0051] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.25% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.17% 아세트산 및 0.41% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0052] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.54% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.14% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0053] 바람직한 것은 0.80% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.54% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.14% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0054] 바람직한 것은 0.50% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.55% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.14% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0055] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.53% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.19% 아세트산 및 0.14% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0056] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.86% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.13% 아세트산 및 0.10% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0057] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.67% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.15% 아세트산 및 0.11% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0058] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.62% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.17% 아세트산 및 0.13% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 조성물이다.

[0059] 바람직한 것은 0.5% 내지 1% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.43% 내지 1.55% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.04% 내지 0.10% 아세트산 및 0.24% 내지 0.34% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 제제이다.

[0060] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.55% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.10% 아세트산, 0.24% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 제제이다.

[0061] 바람직한 것은 0.5% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.43% 프로필렌 글리콜, 0.10% 폴록사머 188, 0.04% 아세트산, 0.24를 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 제제이다.

[0062] 바람직한 것은 0.4% 내지 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 0.193% 내지 0.20% 프로필렌 글리콜, 0.09 내지 0.10% 틸록사폴, 0.014% 내지 0.07% 아세트산, 0.06% 내지 0.138% 아세트산나트륨, 0.09% 붕산, 및 3.127% 내지 3.66% 만니톨을 포함하는 제제이다.

[0063] 바람직한 것은 0.401% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 0.193% 프로필렌 글리콜, 0.097% 틸록사폴, 0.014% 아세트산, 0.138% 아세트산나트륨, 0.09% 붕산, 및 3.65% 만니톨을 포함하는 제제이다.

[0064] 바람직한 것은 1.00% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 0.20% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴, 0.07% 아세트산, 0.06% 아세트산나트륨, 0.09% 붕산, 및 3.66% 만니톨을 포함하는 제제이다.

[0065] 바람직한 것은 아디포넥틴 펩티드모방체, 폴리프로필렌 글리콜, 글리세롤, PEG400 및 프로필렌 글리콜로부터 선택된 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 가용화제, 트윈 80, 틸록사폴, 폴록사머, PEG 40 수소화 피마자 오일, PEG 35 피마자 오일 및 PEG 40 스테아레이트로부터 선택된 일반적으로 안전한 것으로 인정되는 계면활성제, 및 아세테이트 완충제를 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 제제를 환자에게 투여함으로써 환자에서 질환을 치료하는 방법이다.

[0066] 바람직한 것은 0.1% 내지 2% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1% 내지 2% 프로필렌 글리콜, 0.08% 내지 0.12% 틸록사폴 또는 폴록사머, 0.02% 내지 0.20% 아세트산 및 0.05% 내지 0.5% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 제제를 환자에게 투여함으로써 환자에서 질환을 치료하는 방법이다.

[0067] 바람직한 것은 0.20% 내지 1.0% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.20% 내지 1.90% 프로필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴 또는 폴록사머, 0.04% 내지 0.20% 아세트산 및 0.08% 내지 0.42% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 제제를 환자에게 투여함으로써 환자에서 질환을 치료하는 방법이다.

[0068] 바람직한 것은 0.20% 내지 1.0% D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2, 1.20% 내지 1.90% 프로

필렌 글리콜, 0.10% 틸록사폴 또는 폴록사머, 0.04% 내지 0.20% 아세트산 및 0.08% 내지 0.42% 아세트산나트륨을 포함하며; 여기서 오스몰랄농도는 260 내지 330 mOsm/kg이고, pH는 4.5 내지 5.5인 제제를 환자에게 투여함으로써 환자에서 염증 질환과 연관된 안구 질환을 치료하는 방법이다.

[0069] 본 발명의 제제의 화합물의 제조

[0070] 본 발명의 펩티드모방체 화합물은 천연 펩티드, 재조합 펩티드 또는 합성 펩티드일 수 있다. 이들은 또한 예를 들어 고체 상 합성 방법을 이용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 펩티드에 부착된 펩티드 형질도입 도메인은 천연 또는 합성 펩티드일 수 있고, 천연 공급원으로부터 단리에 의해 제조될 수 있거나 또는 합성될 수 있다.

[0071] 본 발명의 펩티드는 펩티드 합성 방법을 이용하여 신생 합성될 수 있다. 이러한 방법에서, 펩티드 쇄는 구성 아미노산을 목적하는 서열의 성장하고 있는 펩티드 쇄에 첨가하는 일련의 커플링 반응에 의해 제조된다. 다양한 N-보호기, 예를 들어 카르보벤질옥시 기 또는 t-부틸옥시카르보닐 기; 다양한 커플링 시약, 예를 들어 디시클로헥실카르보디이미드 또는 카르보닐디이미다졸; 다양한 활성 에스테르, 예를 들어 N-히드록시프탈이미드 또는 N-히드록시-숙신이미드의 에스테르; 및 다양한 절단 시약, 예를 들어 트리플루오로아세트산 (TFA), 디옥산 중 HCl, 보론 트리스-(트리플루오르아세테이트) 및 브로민화시아노겐의 사용; 및 중간체의 단리 및 정제를 수행하는 용액 중에서의 반응은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법이다. 용액 중의 또는 고체 상 지지체에 부착된 펩티드를 이용하여 반응을 수행할 수 있다. 고체 상 방법에서, 합성을 완료한 후에 펩티드를 고체 상 지지체로부터 방출시킨다.

[0072] 일부 실시양태에서, 펩티드 합성 방법은 메리필드(Merrifield) 고체 상 절차를 따를 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Merrifield, J. Am. Chem. Soc, 1963, 85, 2149-54]를 참조한다. 고체 상 합성 절차에 대한 추가의 정보는 예를 들어 문헌 [Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach by E. Atherton and R. C. Sheppard (Oxford University Press, 1989, Solid phase peptide synthesis, by J. M. Stewart and J. D. Young, (2nd edition, Pierce Chemical Company, Rockford, 1984), 및 R. Merrifield in Advances in Enzymology 32:221-296, edited by F. F. Nold (Interscience Publishers, New York, 1969) 및 B. W. Erickson and R. Merrifield in The Proteins Vol. 2, pp. 255 et seq., edited by Neurath and Hill, (Academic Press, New York, 1976)의 리뷰 챕터]으로부터 얻을 수 있다. 펩티드 합성은 합성 기술, 예컨대 문헌 [Fields et al., Introduction to Peptide Synthesis, in Current Protocols in Molecular Biology (Chapter 11, Unit 11.15; John Wiley and Sons, 2008) 및 Amblard et al., (2006, Molecular Biotechnology, 33 :239- 254)]에 기재된 것을 따를 수 있다.

[0073] 용액 방법에 의한 펩티드 합성은 예를 들어 문헌 [The Proteins, Vol. 11, edited by Neurath et al., (3rd Edition, Academic Press 1976)]에 기재되어 있다. 펩티드 합성에 관한 다른 일반적인 참고문헌은 하기를 포함한다: [Peptide Synthesis Protocols, edited by M. W. Pennington and Ben M. Dunn (Humana Press 1994), Principles of Peptide Synthesis, by Miklos Bodanszky (2nd edition, Springer- Verlag, 1993), and Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins by Paul Lloyd-Williams, F. Albericio, E. Giralt (CRC Press 1997), 및 Synthetic Peptides: A User's Guide, edited by G. Grant (Oxford University Press, 2002)].

[0074] 목적하는 펩티드를 코딩하는 핵산을 하나 이상의 조절 영역에 작동가능하게 연결시킬 수 있다. 조절 영역은 프로모터, 폴리아데닐화 신호, 번역 개시 신호 (코작 영역), 종결 코돈, 펩티드 절단 부위, 및 인핸서를 포함한다. 사용되는 조절 서열은 그가 투여되는 척추동물의 세포 내에서 기능성이어야 한다. 적절한 조절 영역 또는 영역들은 관련 기술분야의 통상의 기술자의 수준 내에서 일상적인 방식으로 선택된다.

[0075] 본 발명의 화합물은 화학적 합성에 의해 제조되거나 또는 재조합 DNA 기술에 의해 제조되는 것에 관계 없이 공지된 기술, 예를 들어 정제용 HPLC, FPLC, 친화성 크로마토그래피 뿐만 아니라 다른 크로마토그래피 방법을 이용하여 정제될 수 있다. 이어서, 단리된 화합물을 본원에 기재된 방법에 따라, 뿐만 아니라 통상의 기술자에게 공지된 임의의 방법에 의해 생물학적 활성에 대해 평가할 수 있다.

[0076] 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물로 치료할 수 있는 안구 장애

[0077] 본원에 기재된 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물은 안구 질환 또는 장애, 예컨대 안구 건조증 또는 염증과 연관된 안구 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0078] 안구 건조증 질환 또는 건성 각결막염 (KCS)은 다양한 상태, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 쇼그렌 증후군, 안

구 반흔성 유천포창, 선천성 무누증, 안검염, 누선 절제, 연령-관련 누선 결핍증, 무누증 (예를 들어, 트리플 A 또는 올그로브 증후군, 및 릴리-데이 증후군), 누선 침윤 (예를 들어, 사르코이드증, 림프종 및 AIDS), 누선관 폐쇄, 마이봄선 장애, 익상편, 결막의 만성 염증, 반사 차단, 대상 포진, 안구 알레르기, 자가면역 질환, 만성 이식편-대-숙주 질환, 자연 노화 과정, 당뇨병, 장기간 콘택트 렌즈 착용, 건조한 환경, 과도한 컴퓨터 스크린 사용, 각막 절개를 수반하거나 각막 신경을 절제하는 수술 (예를 들어, 백내장 수술, 굴절 교정 수술, 망막 수술), 안구 종양 요법, 약물치료, 감소된 깜박임 (낮은 깜박임률), 안검 구멍 또는 안검/구체 역학의 장애, 임신, 다낭성 난소 증후군, 여드름, 루푸스, 피부경화증, 사르코이드증, 스티븐스-존슨 증후군, 파킨슨병, 갑상선 질환, 미용 수술, 흡연, 방사선 요법, 비타민 A 결핍, 및 폐경에 의해 유발되거나 그와 연관될 수 있다.

[0079] 안구 건조증은 또한 영양 장애 및 결핍, 약리학적 부작용, 안검 상의 및 주변의 피부 질환, 안구 스트레스, 및 분비선 및 조직 파괴, 스모그, 연기, 과도하게 건조한 공기, 대기 미립자에 대한 환경적 노출, 자가면역 및 다른 면역결핍 장애에 의해 유발될 수 있다. 안구 건조증의 경우, 안구 표면 상피에서 배상 세포의 손실, 뮤신 결핍 및 각질화로 나타나는 편평상피 화생이 일어난다. 이들 변화는 눈물막을 불안정하게 하고, 이는 안구 건조증 증후군의 임상 증상을 초래한다.

[0080] 안구 건조증의 증상은 안구에서 찌르는 듯함, 화끈거림 또는 가려움의 감각; 안구 건조 또는 껄끄러움; 안구 내의 또는 주변의 끈적끈적한 점액; 안구 자극 증가; 안구 피로; 광 민감성 (광선공포증); 안구 발적; 과다 눈물 분비; 흐린 시각 에피소드; 안구내 이물감; 안구 내의 또는 주변의 통증 또는 쓰라림; 감정적으로 스트레스 받을 때 울 수 없음; 지속된 시각적 주의를 요하는 활동에 대한 저항성 감소; 및 그의 임의의 조합을 포함한다. 안구 건조증의 증상은 예를 들어 12가지 증상을 나열하여 각각 1-4의 척도로 등급화하는 안구 표면 질환 지수 (OSDI) 설문으로 정량화할 수 있다. 안구 건조증의 임상 징후는 예를 들어 압흔 세포학 (예를 들어, 안구 표면 염색)을 수행함으로써, 눈물막 파괴 시간 (TBUT)을 측정함으로써, 쉬르머 시험을 수행함으로써, 페놀 레드 스레드 눈물 시험을 수행함으로써, 눈물 성분을 측정함으로써 (예를 들어, 눈물 단백질 또는 눈물막 오스몰농도의 분석) 평가할 수 있다. 상승된 오스몰농도 (고오스몰농도)는 눈물막 조절을 저하시키고, 안구 표면을 더 많이 손상시킬 수 있으며, 일부 경우에는 안구의 염증을 증가시킬 수 있다.

[0081] 염증과 연관된 안구 질환은 포도막염, 안구 건조증, 각막염, 알레르기성 안질환, 감염성 각막염, 포진성 각막염, 각막 혈관신생, 림프관신생, 포도막염, 익상편, 망막염, 맥락막염, 급성 다초점성 판상 색소 상피병증, 베체트병, 수술후 각막 상처 치유, 레이저에 의해 유발된 상태, 광역학 요법에 유발된 상태, 습윤 및 건조 연령-관련 황반 변성 (ARMD), 안구의 후방부에 영향을 미치는 상태, 황반병증, 망막 변성, 비삼출성 연령 관련 황반 변성, 삼출성 연령 관련 황반 변성, 맥락막 신생혈관화, 당뇨병성 망막병증 (증식성), 미숙아 망막병증 (ROP), 급성 황반 신경망막병증, 중심 장액성 맥락망막병증, 낭포양 황반 부종, 및 당뇨병성 황반 부종, 산탄 망막맥락막병증, 감염성 (매독, 라임병, 결핵, 톡소플라즈마증), 중간 포도막염 (주변부 포도막염), 다초점성 맥락막염, 다발성 소실성 백반 증후군 (mewds), 안구 사르코이드증, 후부 공막염, 포행성 맥락막염, 망막하 섬유증 및 포도막염 증후군, 보그트-코야나기 하라다 증후군, 망막 동맥 폐쇄성 질환, 중심 망막 정맥 폐쇄, 낭포성 황반 부종, 파종성 혈관내 응고병증, 분지 망막 정맥 폐쇄, 고혈압성 안저 변화, 안구 허혈성 증후군, 망막 동맥 미세동맥류, 코트병, 중심와부근 모세혈관확장증, 반-망막 정맥 폐쇄, 유두정맥염, 중심 망막 동맥 폐쇄, 분지 망막 동맥 폐쇄, 경동맥 질환 (CAD), 서리 가지 혈관염, 겸상 적혈구 망막병증 및 다른 혈색소병증, 혈관양 선조, 가족성 삼출성 유리체망막병증, 및 일스병, 교감신경성 안염, 포도막염성 망막 질환, 망막 박리, 외상, 광역학 요법에 의해 유발된 상태, 광응고, 수술중 저관류, 방사선 망막병증, 및 골수 이식 망막병증, 증식성 유리체 망막병증 및 망막전막, 증식성 당뇨병성 망막병증, 안구 히스토플라스마증, 안구 톡소카라증, 추정 안구 히스토플라스마 증후군 (PONS), 안내염, 톡소플라스마증, HIV 감염과 연관된 망막 질환, HIV 감염과 연관된 맥락막 질환, HIV 감염과 연관된 포도막염 질환, 바이러스성 망막염, 급성 망막 괴사, 진행성 외부 망막 괴사, 진균성 망막 질환, 안구 매독, 안구 결핵, 미만성 단안 아급성 시신경망막염, 구더기증, 색소성 망막염, 망막 이영양증과 연관된 전신 장애, 선천성 비진행성 야맹증, 추체 이영양증, 스타가르트병, 황반안저, 베스트병, 망막 색소 상피의 무늬 이영양증, X-연관 망막층간분리, 소르스비 안저 이영양증, 양성 동심성 황반병증, 비에티 결정질 이영양증, 탄성섬유 가성황색종; 망막 박리, 황반 원공, 거대 망막 열공, 종양과 연관된 망막 질환, 망막 색소 상피의 선천성 비대, 후방 포도막 흑색종, 맥락막 혈관종, 맥락막 골종, 맥락막 전이, 망막 및 망막 색소 상피의 복합 과오종, 망막모세포종, 안구 안저의 혈관증식성 종양, 망막 성상세포종, 안내 림프성 종양, 안구 후방부에 영향을 미치는 다른 질환, 점상 내부 맥락막병증, 급성 후부 다초점성 판상 색소 상피병증, 근시성 망막 변성, 급성 망막 색소 상피염, 수술후 각막 염증, 각막 이식, 안검염, MGD, 녹내장, 고안압증, 분지 정맥 폐쇄, 망막 질환, 베스트 난황상 황반 변성, 색소성 망막염, 증식성 유리체망막병증 (PVR), 및 광수용체 또는 망막 색소 상

피 (RPE)의 임의의 다른 퇴행성 질환을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0082] 염증과 연관된 안구 질환의 증상 또는 임상 징후는 불안정한 눈물막, 만성 고삼투압성 스트레스, 증발성 눈물 손실, 감소된 윤활성, 안구에서 증가된 염증유발 반응을 유도하는 다른 눈물 결핍, 염증, 및 그의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0083] 제약 조성물

[0084] 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물은 수많은 제약 조성물, 예컨대 문헌 [the United States Pharmacopeia (U.S.P.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10.sup.th Ed., McGraw Hill, 2001; Katzung, Ed., Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange, 8th ed., Sep. 21, 2000; Physician's Desk Reference (Thomson Publishing; 및/또는 The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 18th ed., 2006, Beers and Berkow, Eds., Merck Publishing Group]; 또는 동물의 경우, 문헌 [The Merck Veterinary Manual, 9th ed., Kahn Ed., Merck Publishing Group, 2005]에 기재된 것들로 사용되고 제제화될 수 있다.

[0085] 안과용 제약 조성물은 또한 1종 이상의 부형제 또는 다른 물질, 예컨대 보존제, 항산화제, pH 조정제, 완충화제, 겔화제, 점도 증진제, 계면활성제, 용해도 작용제, 윤활제, 염, 공-용매, 희석제, 담체, 아주반트, 오일, 함습제, 연화제, 안정화제, 유화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 다른 작용제가 다양한 목적을 위해 조성물에서 사용될 수 있다. 예로서, 주사가능한 조성물은 다양한 부형제 또는 다른 물질, 예컨대 보존제, 항산화제, pH 조정제, 완충제, 염, 유화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.

[0086] 수용성 보존제와 같은 보존제의 비제한적인 예는 중아황산나트륨, 중황산나트륨, 티오황산나트륨, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 에틸 알콜, 메틸파라벤, 폴리비닐 알콜, 벤질 알콜, 및 페닐에틸 알콜을 포함한다.

[0087] 안과용으로 허용되는 항산화제의 예는 중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 아세틸 시스테인, 시스테인, 티오글리세롤, 아황산나트륨, 아세톤 중아황산나트륨, 디티오에리트레이톨, 디티오트레이톨, 티오우레아, 및 에리토르브산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0088] 안과용으로 허용되는 pH 조정제, 예컨대 산, 염기 및/또는 완충제의 예는 산, 예컨대 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산, 황산 및 염산; 염기, 예컨대 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-히드록시메틸아라이노메탄, 트리에탄올아민; 및/또는 완충제, 예컨대 시트레이트/덱스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄 또는 아미노산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 이들은 단독으로 사용될 수 있고, 2개 이상이 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 산, 염기 및/또는 완충제는 조성물의 pH를 안과용으로 허용되는 범위로 조정하는데 충분한 양으로 포함될 수 있다.

[0089] 조성물은 국소 안과적 적용을 위해, 예를 들어 용액, 연고, 크림, 로션, 안연고, 가장 바람직하게는 점안제 또는 아이겔의 형태로 제제화될 수 있고, 연고 및 크림 중에 적절한 통상적인 첨가제, 예를 들어 보존제, 약물 침투 보조용 용매, 및 연화제를 함유할 수 있다. 안과용 비히클은 염수 용액, 물, 폴리에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐, 예컨대 폴리비닐 알콜 및 포비돈, 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 석유 유도체, 예컨대 미네랄 오일 및 백색 페트롤라툼, 동물 지방, 예컨대 라놀린, 아크릴산의 중합체, 예컨대 카르복시폴리메틸렌 겔, 식물성 지방, 예컨대 땅콩 오일 및 폴리사카라이드, 예컨대 덱스트란, 및 글리코사미노글리칸, 예컨대 히알루론산나트륨, 및 염, 예컨대 염화나트륨 및 염화칼륨을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0090] 유리 염기 또는 약리학상 허용되는 염으로서 활성 화합물의 용액은 물 중에서 계면활성제, 예컨대 히드록시프로필셀룰로스, 틸록사폴, 폴록소머 188, 폴록소머 407, 트윈 80, PEG 40, 수소화 피마자 오일, PEG35 피마자 오일, 및 PEG40 스테아레이트, 및 그의 조합과 적합하게 혼합하여 제조할 수 있다. 계면활성제 양은 전형적으로 액체 제제 중 약 0.0001% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 0.01% 내지 약 10% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 0.075% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 0.1% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 1.0% 내지 약 90% (wt), 약 10% 내지 약 90% (wt), 약 1% 내지 약 20% (wt), 약 5% 내지 약 20% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 20% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 15% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 14% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 13% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 12% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 11% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 9% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 8% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 7% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 6% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 5% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 4% (wt), 약

0.05% (wt) 내지 약 3% (wt), 약 0.05% (wt) 내지 약 2% (wt), 및 바람직하게는 약 0.05% (wt) 내지 약 0.1% (wt)이다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 그의 혼합물 중에서 및 오일 중에서 제조될 수 있다. 일상적인 저장 및 사용 조건 하에, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하는 보존제를 함유할 수 있다.

[0091] 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물은 국소 사용에 적합한 형태, 예를 들어 유성 현탁액, 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼일 수 있다. 대안적으로, 상기 화합물은 안구로의 주사, 예컨대 유리체내 주사, 결막하 주사 및 안구 전방으로의 주사를 위해 제제화될 수 있다. 다른 경우에, 상기 화합물은 이식에 적합한 형태, 예를 들어 마이크로캡슐 중에 포함된 형태일 수 있다. 활성 성분은 또한 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐 중에, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀젼, 나노입자 및 나노캡슐) 중에, 또는 마크로에멀젼 중에 포함될 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다. 상기 조성물은 또한 예컨대 결막하 투여를 위한 안과용 데포 제제 중에 존재할 수 있다. 아디포넥틴 펩티드모방체는 생체적합성 제약상 허용되는 중합체 또는 지질 캡슐화제 중에 내포될 수 있다. 데포 제제는 연장된 시간에 걸쳐 모든 또는 실질적으로 모든 활성 물질을 방출하도록 조정될 수 있다. 존재하는 경우에 중합체 또는 지질 매트릭스는 투여 부위로부터 충분히 수송되어 모든 또는 실질적으로 모든 활성제가 방출된 후에 분해되도록 조정될 수 있다. 데포 제제는 제약상 허용되는 중합체 및 용해된 또는 분산된 활성제를 포함하는 액체 제제일 수 있으며, 주사시 상기 중합체는 예를 들어 겔화 또는 침전에 의해 주사 부위에서 데포를 형성한다. 상기 조성물은 고체 물품이 활성제를 방출하는 안구의 적합한 위치에, 예컨대 안구와 안검 사이에 또는 결막낭 내에 삽입될 수 있는 고체 물품을 포함할 수 있다. 이러한 방식으로 안구에 이식하기에 적합한 고체 물품은 일반적으로 중합체를 포함하고, 생침식성 또는 비-생침식성일 수 있다.

[0092] 제약 조성물은 활성 성분으로서 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량을 통상적인 안과용으로 허용되는 제약 부형제와 함께 배합하고, 안구용으로 적합한 단위 투여량으로 제제화함으로써 제조될 수 있다. 적합한 부형제는 프로필렌 글리콜, 글리세롤, PEG400, 및 폴리프로필렌 글리콜, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 부형제 양은 전형적으로 액체 제제 중 약 0.0001% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.01% 내지 약 90% (wt), 약 0.1% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 1.0% 내지 약 90% (wt), 약 10% 내지 약 90% (wt), 약 1% 내지 약 20% (wt), 약 5% 내지 약 20% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 20% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 15% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 14% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 13% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 12% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 11% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 9% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 8% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 7% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 6% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 5% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 4% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 3% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 2% (wt), 및 바람직하게는 약 1.5% (wt) 내지 약 10% (wt)이다.

[0093] 대안적으로, 활성 화합물을 리포솜을 통해 안구에 적용할 수 있다. 추가로, 활성 화합물을 펌프-카테터 시스템을 통해 눈물막에 주입할 수 있다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 연속적 또는 선택적-방출 기기, 예를 들어 막, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 필로카르핀 (오큐서트(Ocusert)™) 시스템 (알자 코포레이션(Alza Corp.), 캘리포니아주 팔로 알토)에서 이용되는 것 내에 함유된다. 일부 실시양태에서, 활성 화합물은 안구 상에 위치하는 콘택트 렌즈 내에 함유되거나, 그에 의해 담지되거나 또는 그에 부착된다. 다른 실시양태에서, 활성 화합물은 안구 표면에 적용될 수 있는 면봉 또는 스폰지 내에 함유된다. 또 다른 실시양태에서, 활성 화합물은 안구 표면에 적용될 수 있는 액체 스프레이 내에 함유된다. 또 다른 실시양태에서, 활성 화합물은 누선 조직에 또는 안구 표면 상에 직접 주사된다.

[0094] 안구 건조증 치료를 위한 제약 조성물이 안과용 용액으로 사용되는 경우, 이는 안과용 용액, 예를 들어 수성 점안제, 예컨대 수성 안과용 용액, 수성 현탁된 안과용 용액, 점성 안과용 용액 및 가용화된 안과용 용액, 또는 비수성 안과용 용액, 예컨대 비수성 안과용 용액 및 비수성 현탁된 안과용 용액을 위해 이용되는 임의의 투여 형태로 제공된다. 이들 중에서, 수성 안과용 용액이 바람직하다.

[0095] 안구 건조증 치료를 위한 제약 조성물이 수성 안과용 용액으로 제조되는 경우, 본 발명의 목적에 불리한 영향을 미치지 않는 한, 수성 안과용 용액에 일반적으로 사용되는 다양한 첨가제가 전형적으로 그에 함유된다. 이러한 첨가제의 예는 완충제, 등장화제, 보존제, 가용화제 (안정화제), pH 조정제, 오스몰농도 조정제, 증점제 및 킬레이트화제를 포함한다.

[0096] 완충제는 포스페이트 완충제, 보레이트 완충제, 시트레이트 완충제, 타르트레이트 완충제, 아세테이트 완충제 (예를 들어, 아세트산나트륨) 및 아미노산을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 등장화제는 당, 예컨대 소르비톨, 글루코스 및 만니톨, 다가 알콜, 예컨대 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜, 및 염, 예컨대 염화나트륨을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 알킬 파라옥시벤조에이트, 예컨대 메틸 파라옥시벤조에이트 및 에틸 파라옥시벤조에이트, 벤질 알콜, 페네틸 알콜, 소르브산 및 그의 염, 티메로살 및 클로로부탄올을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 가용화제 (안정화제)는 시클로덱스트린 및 그의 유도체, 수용성 중합체, 예컨대 폴리(비닐피롤리돈), 및 계면활성제, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 폴리소르베이트 80 (상표명: 트윈 80)을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. pH 조정제는 염산, 아세트산, 인산, 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 수산화암모늄을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 증점제는 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스 및 그의 염을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 킬레이트화제는 에데트산나트륨, 시트르산나트륨 및 나트륨 축합 포스페이트를 포함하는 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0097] 안과적 적용을 위해, 바람직하게는 주요 비히클로서 생리 염수 용액을 사용하여 용액을 제조한다. 이러한 안과용 용액의 pH는 적절한 완충제 시스템에 의해 바람직하게는 4.5 내지 8.0; 약 5 내지 7.5; 바람직하게는 6 내지 7로 유지되어야 하며, 중성 pH가 바람직하지만 필수적인 것은 아니다. 산의 예는 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산, 염산 등을 포함하고, 염기의 예는 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨, 트로메타민, THAM (트리스히드록시메틸아미노-메탄) 등을 포함한다. 염 및 완충제는 시트레이트/덱스트로스, 중탄산나트륨, 염화암모늄, 및 상기 언급된 산과 염기의 혼합물을 포함한다.

[0098] 수성 안과용 조성물의 삼투압은 일반적으로 약 200 내지 약 400 밀리오스몰 (mOsM), 바람직하게는 260 내지 340 mOsM, 보다 바람직하게는 280 내지 310 mOsm/kg이다. 삼투압은 생리학적으로 및 안과용으로 허용되는 이온제 또는 비이온제의 적절한 양을 이용하여 조정할 수 있다. 염화나트륨이 바람직한 이온제이고, 염화나트륨의 양은 약 0.01 % 내지 약 1 % (w/v), 바람직하게는 약 0.05% 내지 약 0.45% (w/v)이다. 염화나트륨 이외에 또는 대신에, 양이온, 예컨대 칼륨, 암모늄 등 및 음이온, 예컨대 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카르보네이트, 술페이트, 티오술페이트, 비술페이트, 중황산나트륨, 황산암모늄 등으로 제조된 1종 이상의 염을 등가량으로 사용하여 상기 언급한 범위 내의 오스몰랄농도를 달성할 수 있다. 추가로, 비이온제, 예컨대 만니톨, 덱스트로스, 소르비톨, 글루코스 등을 또한 사용하여 오스몰랄농도를 조정할 수 있다.

[0099] 삼투압 조정제를 필요에 따라 또는 편의에 따라 첨가할 수 있다. 상기 조정제는 염, 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린, 또는 임의의 다른 적합한 안과용으로 허용되는 삼투압 조정제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 생성된 제제가 안과용으로 허용되는 한, 다양한 완충제 및 pH 조정 수단을 이용할 수 있다. 따라서, 완충제는 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제 및 보레이트 완충제를 포함한다. 본 발명에 사용하기 위한 안과용으로 허용되는 항산화제는 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 아세틸시스테인, 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0100] 안구 건조증을 치료하기 위한 제약 조성물을 안과용 연고로 제조하는 경우, 베이스 화합물이 존재해야 한다. 안과용 연고의 베이스는 정제된 라놀린, 바셀린(VASELINE)® 플라스티베이스, 액체 파라핀 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 군으로부터 선택될 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0101] 상기 제제는 또한 통상적인 제약상 허용되는 보존제, 안정화제 및 계면활성제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제약 조성물에서 사용될 수 있는 바람직한 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 아세트산페닐제2수은 및 질산페닐제2수은을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 계면활성제는 틸록사폴, 폴록소머 188, 폴록소머 407, 트윈 80, PEG 40, 수소화 피마자 오일, PEG35 피마자 오일, 및 PEG40 스테아레이트를 단독으로 및 그의 조합으로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 계면활성제는 예를 들어 틸록사폴, 폴록소머 188 및 트윈 80일 수 있다. 마찬가지로, 다양한 바람직한 비히클이 본 발명의 안과용 제제에 사용될 수 있다. 이들 비히클은 폴리비닐 알콜, 포비돈, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴록사머, 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 시클로덱스트린 및 정제수를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0102] 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물은 지질-기반 나노담체, 예컨대 고체 지질 나노입자, 나노구조 지질 담체, 지질-약물 접합체, 및 코팅된-리포솜으로 제제화될 수 있다.

[0103] 본 발명의 제제를 편리하게는 계량 적용에 적합한 형태로, 예컨대 점적기를 구비한 용기로 포장하여 안구로의

적용을 용이하게 한다. 점적 적용에 적합한 용기는 통상적으로 적합한 불활성 비-독성 플라스틱 물질로 제조되고, 일반적으로 약 0.5 내지 약 15 ml 용액을 함유한다. 하나의 포장은 1개 이상의 단위 용량을 함유할 수 있다. 특히, 보존제-무함유 용액은 종종 약 10개까지, 바람직하게는 약 5개까지의 단위 용량을 함유하는 재밀봉 불가능한 용기로 제제화되고, 여기서 전형적인 단위 용량은 1 내지 약 8 점적, 바람직하게는 1 내지 약 3 점적이다. 1 점적의 부피는 통상적으로 약 20-35 μl이다.

[0104] 상기 제제는 멸균 용액 또는 현탁액의 형태로 제제화될 수 있다. 상기 용액 또는 현탁액은 국소 또는 주사가능한 적용을 위한 것일 수 있다. 이는 멸균 주사가능한 제제, 예를 들어 액체 또는 현탁액 제제일 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 이용하여 공지된 방법에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한 비-독성의 안구내- 또는 유리체내-허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 완충제, 보존제, 항산화제 등이 또한 필요에 따라 도입될 수 있다.

[0105] 투여 방법

[0106] 본원에 제공된 조성물을 안구에 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물을 안구의 눈꺼풀 부분, 예컨대 상안검 및 하안검의 외측 부분, 및 내안각 및 외안각 및/또는 안구 표면에 적용한다. 일부 경우에, 상기 조성물을 발병한 안구 결막낭에 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물을 국소적으로, 유리체내 주사에 의해, 결막하 주사에 의해, 결막 주사에 의해, 근육내 주사에 의해, 피하 주사에 의해, 정맥내 주사에 의해, 전방내 주사에 의해, 또는 이식에 의해 대상체의 안구에 투여한다. 일부 경우에, 투여는 유리체내 데포 이식, 또는 예를 들어 문헌 [Edelhauser et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(11):5403-5420]에 기재된 다른 안과용 약물 전달 방법을 포함한다. 안구는 조직, 분비선, 혈관, 렌즈, 근육, 신경, 또는 안구 내의 또는 주변의 다른 구조, 예컨대 안구 조직, 안구 표면, 안구 챔버, 안검, 비루관, 마이봄선 및 누선을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0107] 상기 조성물은 안과적 적용을 위해, 예를 들어 용액, 연고, 크림, 로션, 안연고, 가장 바람직하게는 점안제 또는 아이겔의 형태로 제제화될 수 있고, 연고 및 크림 중에 적절한 통상적인 첨가제, 예를 들어 보존제, 약물 침투 보조용 용매, 및 연화제를 함유할 수 있다. 이러한 국소 제제는 상용가능한 통상적인 담체, 예를 들어 크림 또는 연고 베이스, 및 로션용 에탄올 또는 올레일 알콜을 함유할 수 있다.

[0108] 상기 조성물을 임의의 적합한 수단에 의해 환자의 안구에 투여할 수 있지만, 바람직하게는 점적제, 스프레이 또는 겔의 형태로 액체 또는 겔 현탁액으로 투여한다. 한 실시양태에서, 상기 제제는 점적제의 형태를 갖고, 안구 표면 상에 점적된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 제제는 안구 표면에 적용될 수 있는 면봉 또는 스폰지 내에 함유된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 제제는 안구 표면에 적용될 수 있는 액체 스프레이 또는 연고 내에 함유된다. 또 다른 실시양태에서, 상기 제제는 안구로, 예컨대 누선 조직으로 또는 안구 표면 상에 직접 주사된다. 추가 실시양태에서, 상기 제제를 먼저 손가락 끝 또는 다른 어플리케이터에 적용한 다음, 안검연 또는 안각에 직접 적용하거나 문지른다. 대안적으로, 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물을 콜로이드성 투여 형태, 예컨대 나노입자, 나노미셀, 리포솜 및 마이크로에멀젼을 통해 안구에 적용할 수 있다. 추가로, 상기 조성물을 펌프-카테터 시스템을 통해 눈물막에 주입할 수 있다. 또 다른 실시양태는 연속적 또는 선택적-방출 기기, 예를 들어 막 내에 함유된 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물을 포함한다. 추가의 실시양태로서, 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물은 안구 상에 또는 안구 주변에 놓이는 콘택트 렌즈 또는 다른 상용가능한 제어 방출 물질 내에 함유되거나, 그에 의해 담지되거나 또는 그에 부착될 수 있다.

[0109] 일부 실시양태에서, 상기 조성물을 국소적으로, 안구내로, 전방내로, 안와내로, 안구 주위로, 유리체내로, 결막하로, 결막으로, 근육내로, 피하로, 정맥내로, 전방내로, 또는 안구 내의 또는 주변의 다른 경로를 통해 투여한다. 본원에 기재된 치료 조성물의 비제한적인 전달 경로는 수용액, 유성 용액, 예를 들어 연고, 콜로이드성 담체, 예를 들어 미셀, 에멀젼, 리포솜, 나노입자, 고체 형태, 예를 들어 콜라겐-기반 쉴드 및/또는 입자, 및 약물-로딩 눈물점 마개, 약물-로딩 소관 플러그, 콘택트 렌즈, 이식편 및 삽입물을 포함한다.

[0110] 특정한 투여 경로의 적합성은 부분적으로 제약 조성물, 그의 성분, 치료할 장애, 및 치료가 필요한 대상체에 따라 좌우될 것이다.

[0111] 투여

[0112] 대상체에게 투여되는 치료제의 투여량은 광범위한 인자에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 작은 동물에 비해 인간에게는 실질적으로 더 많은 용량을 제공할 필요가 있을 것이다. 투여량은 대상체의 크기, 연령, 성별, 체중, 의료 병력 및 상태, 및 치료될 안구 건조증 질환의 속성, 다른 요법의 사용, 투여되는 물질의 효력, 및 투

여 빈도에 따라 좌우될 것이다. 통상의 기술자는 이들 및 다른 인자에 의존하여 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 예를 들어, 치료제가 안구 건조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증을 치료하기 위한 안과용 용액으로서 사용될 수 있는 경우, 수용액 점안제가 치료제를 약 0.001% (wt) 내지 30% (wt), 예를 들어, 약 0.001% (wt), 약 0.005% (wt), 약 0.01% (wt), 약 0.02% (wt), 약 0.03% (wt), 약 0.04% (wt), 약 0.05% (wt), 약 0.06% (wt), 약 0.07% (wt), 약 0.08% (wt), 약 0.09% (wt), 약 0.1% (wt), 약 0.2% (wt), 약 0.3% (wt), 약 0.4% (wt), 약 0.5% (wt), 약 0.6% (wt), 약 0.7% (wt), 약 0.8% (wt), 약 0.9% (wt), 약 1% (wt), 약 2% (wt), 약 3% (wt), 약 4% (wt), 약 5% (wt), 약 6% (wt), 약 7% (wt), 약 8% (wt), 약 9% (wt), 약 10% (wt), 약 11% (wt), 약 12% (wt), 약 13% (wt), 약 14% (wt), 약 15% (wt), 약 16% (wt), 약 17% (wt), 약 18% (wt), 약 19% (wt), 약 20% (wt), 약 21% (wt), 약 22% (wt), 약 23% (wt), 약 24% (wt), 약 25% (wt), 약 26% (wt), 약 27% (wt), 약 28% (wt), 약 29% (wt), 약 또는 30% (wt)의 양으로 함유하는 것이 바람직할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 약 0.001% (wt) 내지 약 30% (wt), 약 0.005% (wt) 내지 약 30% (wt), 약 0.01% (wt) 내지 약 30% (wt), 약 0.1% (wt) 내지 약 30% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 30% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 30% (wt), 약 20% (wt) 내지 약 30% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 20% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 1% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 0.1% (wt), 0.01% (wt) 내지 약 0.1% (wt) 등의 범위의 양으로 존재할 수 있다. 투여하는 경우, 상기 치료제는 1일 1회 또는 1일 다수회 용량, 예컨대 1일 2회, 1일 3회 및 1일 4회로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 1일 1회, 격일로, 또는 덜 빈번히 투여될 수 있다. 대상체가 안구 건조증 또는 안구 질환의 1종 이상의 증상을 가졌을 때 상기 치료제가 투여될 수 있다. 일부 경우에, 상기 치료제는 1 내지 5 점적 또는 그 초과, 예를 들어 1 점적, 2 점적, 3 점적, 4 점적, 5 점적 또는 그 초과의 용량으로 제공될 수 있다. 투여하는 경우, 상기 조성물은 1일 1회 또는 1일 다수회 용량, 예컨대 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회 또는 그 초과로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 1일 1회보다 덜 빈번히 투여될 수 있다. 예를 들어, 상기 치료제는 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다, 또는 덜 빈번히 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 치료제는 대상체가 겪은 증상의 중증도에 따라 투여될 수 있다.

[0113] 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물의 유효량은 환자의 연령, 성별 및 체중, 환자의 현재 의학적 상태, 및 치료할 안구 건조증 질환의 성질에 따라 좌우될 것이다. 통상의 기술자는 이들 및 다른 인자에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 예를 들어, 제약 조성물이 안구 건조증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증을 치료하기 위한 안과용 용액으로서 사용되는 경우, 수용액 점안제가 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물을 약 0.0001% (wt) 내지 90% (wt), 예를 들어 약 0.0001% (wt), 약 0.0005% (wt), 약 0.001% (wt), 약 0.005% (wt), 약 0.01% (wt), 약 0.02% (wt), 약 0.03% (wt), 약 0.04% (wt), 약 0.05% (wt), 약 0.06% (wt), 약 0.07% (wt), 약 0.08% (wt), 약 0.09% (wt), 약 0.1% (wt), 약 0.2% (wt), 약 0.3% (wt), 약 0.4% (wt), 약 0.5% (wt), 약 0.6% (wt), 약 0.7% (wt), 약 0.8% (wt), 약 0.9% (wt), 약 1% (wt), 약 2% (wt), 약 3% (wt), 약 4% (wt), 약 5% (wt), 약 6% (wt), 약 7% (wt), 약 8% (wt), 약 9% (wt), 약 10% (wt), 약 11% (wt), 약 12% (wt), 약 13% (wt), 약 14% (wt), 약 15% (wt), 약 16% (wt), 약 17% (wt), 약 18% (wt), 약 19% (wt), 약 20% (wt), 약 21% (wt), 약 22% (wt), 약 23% (wt), 약 24% (wt), 약 25% (wt), 약 26% (wt), 약 27% (wt), 약 28% (wt), 약 29% (wt), 약 30% (wt), 약 31% (wt), 약 33% (wt), 약 33% (wt), 약 34% (wt), 약 35% (wt), 약 36% (wt), 약 37% (wt), 약 38% (wt), 약 39% (wt), 약 40% (wt), 약 41% (wt), 약 42% (wt), 약 43% (wt), 약 44% (wt), 약 45% (wt), 약 46% (wt), 약 47% (wt), 약 48% (wt), 약 49% (wt), 약 50% (wt), 약 51% (wt), 약 52% (wt), 약 53% (wt), 약 54% (wt), 약 55% (wt), 약 56% (wt), 약 57% (wt), 약 58% (wt), 약 59% (wt), 약 60% (wt), 약 61% (wt), 약 62% (wt), 약 63% (wt), 약 64% (wt), 약 66% (wt), 약 66% (wt), 약 67% (wt), 약 68% (wt), 약 69% (wt), 약 70% (wt), 약 71% (wt), 약 72% (wt), 약 73% (wt), 약 74% (wt), 약 75% (wt), 약 76% (wt), 약 77% (wt), 약 78% (wt), 약 79% (wt), 약 80% (wt), 약 81% (wt), 약 82% (wt), 약 83% (wt), 약 84% (wt), 약 85% (wt), 약 86% (wt), 약 87% (wt), 약 88% (wt), 약 89% (wt), 또는 약 90% (wt)의 양으로 함유하는 것이 바람직하다. 일부 실시양태에서, 상기 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물을 약 0.0001% (wt) 내지 약 90% (wt), 예를 들어 약 0.0001% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.005% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.01% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.1% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 20% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 30% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 40% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 50% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 60% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 70% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 80% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 50% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 40% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 30% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 20% (wt), 약 0.0001% (wt) 내지 약 10% (wt), 0.0001% (wt) 내지 약 1% (wt), 0.0001% (wt) 내지 약 0.1% (wt),

0.0001% (wt) 내지 약 0.01% (wt), 0.0001% (wt) 내지 약 0.001% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 1% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 0.1% (wt), 0.01% (wt) 내지 약 0.1% (wt), 0.01% (wt) 내지 약 1% (wt) 등의 양으로 함유한다. 투여하는 경우, 상기 조성물은 1일 1회 또는 1일 다수회 용량, 예컨대 1일 2회, 1일 3회 및 1일 4회로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물을 1일 1회, 격일로, 또는 덜 빈번히 투여한다. 대상체가 안구 건조증 또는 안구 질환의 1종 이상의 증상을 가졌을 때 상기 조성물을 투여할 수 있다. 일부 경우에, 상기 조성물은 1 내지 5 점적 또는 그 초과, 예를 들어 1 점적, 2 점적, 3 점적, 4 점적, 5 점적 또는 그 초과의 용량으로 제공된다.

[0114] 제약 조성물이 안연고로서 사용되는 경우, 안연고가 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물을 약 0.0001% (wt) 내지 90% (wt), 예를 들어 약 0.0001% (wt), 약 0.0005% (wt), 약 0.001% (wt), 약 0.005% (wt), 약 0.01% (wt), 약 0.02% (wt), 약 0.03% (wt), 약 0.04% (wt), 약 0.05% (wt), 약 0.06% (wt), 약 0.07% (wt), 약 0.08% (wt), 약 0.09% (wt), 약 0.1% (wt), 약 0.2% (wt), 약 0.3% (wt), 약 0.4% (wt), 약 0.5% (wt), 약 0.6% (wt), 약 0.7% (wt), 약 0.8% (wt), 약 0.9% (wt), 약 1% (wt), 약 2% (wt), 약 3% (wt), 약 4% (wt), 약 5% (wt), 약 6% (wt), 약 7% (wt), 약 8% (wt), 약 9% (wt), 약 10% (wt), 약 11% (wt), 약 12% (wt), 약 13% (wt), 약 14% (wt), 약 15% (wt), 약 16% (wt), 약 17% (wt), 약 18% (wt), 약 19% (wt), 약 20% (wt), 약 21% (wt), 약 22% (wt), 약 23% (wt), 약 24% (wt), 약 25% (wt), 약 26% (wt), 약 27% (wt), 약 28% (wt), 약 29% (wt), 약), 약 30% (wt), 약 31% (wt), 약 33% (wt), 약 33% (wt), 약 34% (wt), 약 35% (wt), 약 36% (wt), 약 37% (wt), 약 38% (wt), 약 39% (wt), 약 40% (wt), 약 41% (wt), 약 42% (wt), 약 43% (wt), 약 44% (wt), 약 45% (wt), 약 46% (wt), 약 47% (wt), 약 48% (wt), 약 49% (wt), 약 50% (wt), 약 51% (wt), 약 52% (wt), 약 53% (wt), 약 54% (wt), 약 55% (wt), 약 56% (wt), 약 57% (wt), 약 58% (wt), 약 59% (wt), 약 60% (wt), 약 61% (wt), 약 62% (wt), 약 63% (wt), 약 64% (wt), 약 66% (wt), 약 66% (wt), 약 67% (wt), 약 68% (wt), 약 69% (wt), 약 70% (wt), 약 71% (wt), 약 72% (wt), 약 73% (wt), 약 74% (wt), 약 75% (wt), 약 76% (wt), 약 77% (wt), 약 78% (wt), 약 79% (wt), 약 80% (wt), 약 81% (wt), 약 82% (wt), 약 83% (wt), 약 84% (wt), 약 85% (wt), 약 86% (wt), 약 87% (wt), 약 88% (wt), 약 89% (wt), 또는 약 90% (wt)의 양으로 함유하는 것이 바람직하다. 일부 실시양태에서, 상기 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물을 0.0001% (wt) 내지 약 90% (wt), 예를 들어 약 0.0001% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.005% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.01% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 0.1% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 1% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 20% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 30% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 40% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 50% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 60% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 70% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 80% (wt) 내지 약 90% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 50% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 40% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 30% (wt), 약 10% (wt) 내지 약 20% (wt), 약 0.0001% (wt) 내지 약 10% (wt), 0.0001% (wt) 내지 약 1% (wt), 0.0001% (wt) 내지 약 0.1% (wt), 0.0001% (wt) 내지 약 0.01% (wt), 0.0001% (wt) 내지 약 0.001% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 10% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 1% (wt), 약 0.001% (wt) 내지 약 0.1% (wt), 0.01% (wt) 내지 약 0.1% (wt), 0.01% (wt) 내지 약 1% (wt) 등의 양으로 함유한다. 투여하는 경우, 상기 조성물은 1일 1회 또는 1일 다수회 용량, 예컨대 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 1일 5회 또는 그 초과로 제공될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물을 1일 1회 보다 덜 빈번히 투여한다. 예를 들어, 상기 조성물을 매주, 2주마다, 3주마다, 4주마다, 6주마다, 7주마다, 8주마다 또는 덜 빈번히 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물을 대상체가 겪은 증상의 중증도에 따라 투여한다.

[0115] 국소적으로, 예를 들어 점안제 또는 연고로서, 또는 안와내 또는 안구 주위 주사용으로 투여되는 아디포넥틴 펩티드모방체의 경우, 예시적인 투여량은 약 0.001 내지 약 100 mg 범위, 예를 들어 약 0.1 내지 약 10 mg 범위이고, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 또는 더 빈번히 적용한다. 국소적으로, 예를 들어 점안제 또는 연고로서, 또는 안와내 또는 안구 주위 주사용으로 투여되는 ADP 355의 경우, 예시적인 투여량은 약 0.01mg/ml 내지 약 200mg/ml일 수 있다.

[0116] 투여의 면에서 변동성이 있음을 고려하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비교적 소량을 투여하고 치료 효과에 대해 환자를 모니터링함으로써 적절한 투여를 결정할 수 있는 것으로 여겨진다. 필요에 따라, 목적하는 결과가 얻어질 때까지 용량을 점진적으로 증가시킬 수 있다. 일반적으로, 치료는 치료제의 최적 용량보다 적을 수 있는 보다 적은 투여량으로 개시된다. 그 후에, 상황에 따라 최적 효과에 도달할 때까지 투여량을 소량씩 증가시킨다. 원하는 경우에 총 1일 투여량을 하루 동안 여러 부분으로 나누어 투여할 수 있다.

[0117] 제약 제제를 단위 투여 형태로 포장하거나 제조할 수 있다. 이러한 형태에서, 상기 제제는 예를 들어 치료제의 용량에 따라 활성 성분의 적절한 양을 함유하는 단위 용량으로 세분한다. 단위 투여 형태는 제제를 분리된 양

으로 함유하는 포장된 제제일 수 있다. 원하는 경우에 조성물은 다른 상용가능한 치료제를 또한 함유할 수 있다.

[0118] 본 발명은 안구 건조증 또는 염증과 연관된 안구 질환의 치료 및/또는 개선을 필요로 하는 대상체에서 안구 건조증 또는 염증과 연관된 안구 질환을 치료 및/또는 개선시키는 방법을 제공한다. 치료 과정은 대상체의 특정한 특징에 따라 개별적으로 최상으로 결정한다. 치료는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 격일로, 1주 2회, 매주, 매월, 또는 치료상 유효한 임의의 적용가능한 기준으로 대상체에게 투여할 수 있다. 치료를 단독으로 또는 적어도 1종의 다른 치료제, 예를 들어 동일한 안구 장애 또는 관련 증상을 표적으로 하는 치료제와 조합하여 투여할 수 있다. 추가의 작용제를 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물과 동시에, 상이한 시간에, 또는 전적으로 상이한 치료 스케줄로 투여할 수 있다 (예를 들어, 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물은 매일 투여하는 반면에, 추가의 작용제는 매주 투여함).

[0119] 치료제와 공투여

[0120] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물을 1종 이상의 추가의 치료제와 공투여하는 것을 포함한다. 용어 "공투여"는 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제1 양, 및 적어도 1종의 다른 치료제, 예를 들어 안구 질환을 치료하기 위한 또 다른 치료제, 또는 연관 증상, 예를 들어 염증을 다루기 위한 치료제의 제2 양을 투여하는 것을 지칭한다. 일부 경우에, 상기 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물 및 다른 치료제를 동시에 또는 본질적으로 동시에 투여한다. 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물 및 다른 치료제는 단일 제약 조성물 중에 또는 다중 제약 조성물 중에 존재할 수 있다. 다른 경우에, 상기 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물 및 다른 치료제를 순차적으로 투여한다. 순차적인 투여에서, 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물 및 다른 치료제를 목적하는 치료 효과를 갖기에 충분히 가까운 시간 내에 투여한다. 예를 들어, 목적하는 치료 효과를 달성할 수 있는 각 투여 사이의 시간은 수분 내지 수시간의 범위일 수 있고, 각 화합물의 특성, 예컨대 효력, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동역학적 프로파일을 고려하여 결정할 수 있다. 조합 투여는 개별 제제 또는 단일 제약 제제를 이용하는 공투여, 및 바람직하게는 둘 다의 (또는 모든) 활성제가 그들의 생물학적 활성을 동시에 발휘하는 시간 동안 어느 순서로든 연속 투여를 포함한다.

[0121] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 추가의 치료제는 눈물점 마개, 국소 스테로이드, 국소 테트라시클린, 국소 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAIDS, 예컨대 국소 디클로페낙 및 국소 케토롤락), IL-1 길항제, 다른 염증 경로 길항제 또는 억제제, 혈관신생억제 펩티드, 혈관신생억제 스테로이드, VEGF 또는 FGF의 조정제/억제제, 글루코코르티코스테로이드, 류코트리엔 조정제, 항히스타민, 시토카인 조정제/억제제, 성장 인자 조정제/억제제, T-세포 억제제, 경구 또는 국소 필로카르핀, 비타민 A, 트레티노인 (예를 들어, 모든 트랜스-레티노산), 독시시클린, 시클로스포린 A (예를 들어, 레스타시스(RESTASIS)® (앨러간(Allergan)), 아지트로마이신, 뮤신 자극제 (예를 들어, 디쿠아파솔(Diquafasol), 인스파이어 파마슈티칼스(Inspire Pharmaceuticals)), 15-(S)-HETE (알콘(Alcon)), 레바미피드 (오츠카(Otsuka)) 및 에카베트 (ISTA)), 호르몬제 및 누선 자극제 (예를 들어, 안드로겐 눈물 (앨러간)) 및 눈물 대체제 (예를 들어, 인공 눈물)를 포함한다. 일부 경우에, 본원에 기재된 조성물을 프로게스테론, 합성 프로게스토겐, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 17-a-히드록시프로게스테론 카프로에이트, 노르게스트렐, 및 그의 유도체와 조합하여 투여한다. 추가의 치료제는 리피테그라스트, EBI-005 (일레븐 바이오테라퓨틱스(Eleven Biotherapeutics)), 아나킨라 (암젠(Amgen)), MIM-D3 (미미토젠 파마슈티칼스(Mimitogen Pharmaceuticals)), 레바미피드 (오츠카 파마슈티칼스(Otsuka Pharmaceuticals)), 토파시티닙 (화이자(Pfizer)), 덱사메타손 포스페이트 (아이게이트 파마슈티칼스(EyeGate Pharmaceuticals)), RGN-259 (리제네알엑스(RegeneRx)), KPI-121 (로테프레드놀 에타보네이트; 칼라 파마슈티칼스(Kala Pharmaceuticals)), 브롬페낙 (이스타 파마슈티칼스(ISTA Pharmaceuticals)), 디쿠아포솔 테트라나트륨 (머크 앤 캄파니, 인크.(Merck and Co., Inc.)), 히드록시클로로퀸 (사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)), 레바미피드 (아쿠셀라 인크.(Acucela Inc.)), CF101 (캔-파이트 바이오파마(Can-Fite BioPharma)), 리피테그라스트 (샤이어(Shire)), EBI-005 (일레븐 바이오테라퓨틱스), 시클로스포린 (하포린-S; 디에이치 바이오 캄파니, 리미티드(DH Bio Co., Ltd.)), 리멕솔론 (알콘 리서치(Alcon Research)), 에카베트 나트륨 (바슈 앤 롬 인코포레이티드(Bausch & Lomb Incorporated)), 리툭시맙 (아이덱 파마슈티칼스(IDEC Pharmaceuticals)), 토실리주맙 (호프만-라 로슈 리미티드(Hoffman-La Roche Ltd.)), skQI (미토텍, 에스에이(Mitotech, SA)), 시스-UCA (헤란티스 파마 피엘씨(Herantis Pharma PLC)), LME636 (알콘 리서치), AGN-223575 (앨러간), ISV-101 (인사이트 비젼(InSite Vision)), OTX-DP (오큘라 테라퓨틱스, 인크.(Ocular Therapeutix, Inc.)), 리보글리타존 (산텐 파마슈티칼 캄파니(Santen Pharmaceutical Co.)), 마프라코라트 (바슈 앤 롬 인코포레이티드), 레졸빈 (레솔빅스(Resolvyx)), 타소시티닙/토파시티닙 (화이자), RU-101 (알-테크 우에노, 리미티

드(R-Tech Ueno, Ltd.)), DNase (제넨테크, 인크.(Genentech, Inc.)), 보클로스포린 (룩스 바이오사이언시스(Lux Biosciences)), P-321 (파리온 사이언시즈(Parion Sciences)), ACCS (스템니온, 인크.(Stemnion, Inc.)), AGN-23241 1 (앨러간), 및 예를 들어 문헌 [Ridder and Karsolia, Clinical Optometry, 2015, 2015(7):91-102]에 기재된 것을 포함한다.

[0122] 리피테그라스트는 백혈구 상에서 발견되는 세포 표면 단백질인 인테그린, 림프구 기능-연관 항원 1 (LFA-1)을 억제하는 소분자이다. 리피테그라스트는 LFA-1에 결합하여 LFA-1이 그의 동족 리간드, 세포간 부착 분자 1 (ICAM-1)과 상호작용하는 것을 차단할 수 있다. 이러한 메카니즘은 T 림프구에 의해 매개되는 염증을 하향조절한다.

[0123] 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물과 또 다른 치료제의 조합은 안구 질환의 치료에서 증진된 효능을 나타낼 수 있다. 어느 하나의 활성제를 개별적으로 투여하는 것에 비해 활성제를 개별적으로, 연속적으로, 동시에, 조합하여, 또는 전적으로 상이한 스케줄로 투여하는 것은 보다 큰 항염증 활성 및 개선된 임상 효능을 발생시킬 수 있다. 상승작용적 효과가 또한 관찰될 수 있다. 상승작용은 어느 하나의 활성제의 개별 투여량에 비해 개별적으로, 연속적으로, 동시에, 조합하여, 또는 전적으로 상이한 스케줄로 투여되는 경우의 활성제의 감소된 투여량을 허용할 수 있다. 감소된 투여량은 일어날 수 있는 임의의 부작용을 감소시키는데 도움이 될 수 있다. 따라서, 조합 요법에서, 추가의 (제2) 치료제의 유효량 및 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물의 유효량은 함께 안구 질환의 증상/효과를 감소시키는데 효과적이다.

[0124] 의료 분야의 기술자는 환자의 상태, 권장 용량, 질환의 중증도, 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물의 조합물의 투여 효능을 고려하여 추가의 치료제의 적절한 용량을 최상으로 결정할 수 있다. 아디포넥틴 펩티드모방체 화합물과 치료제의 조합물을 투여하는 것으로부터 생성되는 상승작용적 효과가 또한 생성될 수 있다.

[0125] 치료 효능의 결정 방법

[0126] 다양한 방법을 수행하여 본원에 제공된 조성물에 대한 대상체의 치료 반응을 평가할 수 있다. 일부 경우에, 본원에 기재된 방법이 안구 건조증 또는 염증과 연관된 안구 질환의 적어도 1종의 증상 또는 임상 징후를 완화시켰는지 여부를 결정하기 위해 검정, 시험 또는 측정을 수행할 수 있다. 본원에 제공된 안구 건조증 또는 안구 질환의 증상 또는 임상 징후를 측정 또는 평가하는 방법에 대한 상세한 설명은 예를 들어 문헌 [Pult et al., Eye (Lond), 2011, 25(4): 502-510, Bhatnagar et al., Int J Opthalmol, 2015, 8(1): 174-81, Messmer, Dtsch Arztebl Int, 2015, 112(5): 71-82]에서 확인된다.

[0127] 눈물 분비에서의 변화는 쉬르머 시험, 페놀 레드 스레드 눈물 시험 (PRTT), 및 눈물 생성 속도 및 양을 결정하는 다른 방법에 의해 평가할 수 있다. 눈물 청소율에서의 변화는 플루오레세인 청소율 시험 및 형광광도측정법에 의해 평가할 수 있다. 안구 표면 손상 및 각막 상피 결함은 생체 염료 염색, 예를 들어 플루오레세인, 로즈 벵갈, 및 리사민 그린 염색에 의해 평가할 수 있다. 안구 표면의 세포학은 압흔 세포학, 브러쉬 세포학, 유동 세포계수, 및 공초점 현미경 검사에 의해 분석할 수 있다. 눈물막 안정성은 눈물막 안정성 분석 시스템 (TSAS), 파면 수차 측정기, 레이저 주사 현미경검사, 기능적 시력, 및 눈물막 간섭측정법을 이용하여 눈물막 파괴 시간을 분석함으로써 확인할 수 있다. 눈물 부피 변화는 눈물 메니스커스 측정에 의해 평가할 수 있다. 눈물막에 대한 지질 층 변화는 눈물막 간섭측정법, 마이보메트리 및 마이보그래피에 의해 평가할 수 있다. 눈물 증발 평가는 증발계, 밀폐된 챔버 및 환기된 챔버에 의해 이루어질 수 있다. 눈물막 화학적 특성에서의 개선은 눈물 오스몰농도, 동결점 강하, 증기압 삼투압 측정, 및 전도도 (오큐센스(Ocusense))에 의해 평가할 수 있다. 눈물 조성의 생화학적 분석은 뮤신 및 지질 분석을 포함한다. 안구 표면에서의 개선은 염료 (예컨대, 플루오레세인, 리사민 그린 또는 로즈 벵갈)를 사용하여, 기준선과 비교하여 각막 또는 결막 상피의 덜 불균일한 형태학 및 염색을 관찰함으로써 시각화할 수 있다.

[0128] 안구 질환, 예컨대 안구 건조증 및 염증과 연관된 안구 질환의 적어도 1종의 증상 또는 임상 징후의 완화는, 치료 후의 증상 또는 임상 징후의 정도를 치료 전의 동일한 증상 또는 임상 샘플의 정도와 비교함으로써 결정할 수 있다. 상기 증상 또는 임상 징후의 정도가 치료 후에 감소한 경우에는, 개선 또는 완화를 나타낼 수 있다.

[0129] 실시예

[0130] 실시예 1

[0131] 프로필렌 글리콜 (1.77 g) 및 틸록사폴 (0.1 g)을 35 mM 아세트산/아세트산나트륨 완충제, pH 4.3-4.5, 97 mL 중에 균일해질 때까지 혼합하여 용해시킴으로써 비히클을 제조하였다. 펩티드 D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-

Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2 (API, 또한 본원에서 ALY688 또는 ALY-688로도 지칭됨) (1.0 g)를 비히클에 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하였다. pH를 소량의 아세트산 또는 수산화나트륨으로 조정하였다. 제제를 멸균-여과하였다.

[0132] 실시예 1의 제제는 활성 제약 성분의 안정성 및 최소 자극 가능성을 제공하였다. 펩티드의 용해도는 유의하게 증가하였다. 12 mg/g 아세테이트 완충제의 농도는 pH 4.5에서 투명한 용액을 제공하였다.

[0133] 실시예 1에서와 같이 진행하여, 하기 제제를 제조하였다 (모든 백분율은 wt 백분율임):

제제 1	
API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.72%
폴록사머 188	0.10%
아세트산	0.11%
아세트산나트륨	0.09%
물	96.97%
총	100.00%

제제 2	
API	0.51%
프로필렌 글리콜	1.73%
폴록사머 188	0.10%
아세트산	0.11%
아세트산나트륨	0.09%
물	97.47%
총, g	100.00%

제제 3	
API	0.25%
프로필렌 글리콜	1.74%
폴록사머 188	0.10%
아세트산	0.11%
아세트산나트륨	0.09%
물	97.71%
총, g	100.00%

제제 4	
API	0.50%
프로필렌 글리콜	1.55%
폴록사머 188	0.10%
아세트산	0.10%
아세트산나트륨	0.24%
물	97.51%
총	100.00%

[0134]

제제 5

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.55%
폴록사머 188	0.10%
아세트산	0.10%
아세트산나트륨	0.24%
물	97.01%
총	100.00%

제제 6

API	0.50%
프로필렌 글리콜	1.58%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.09%
아세트산나트륨	0.24%
물	97.99%
총	100.00%

제제 7

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.57%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.09%
아세트산나트륨	0.24%
물	97.00%
총	100.00%

제제 8

API	0.50%
프로필렌 글리콜	1.43%
폴록사머 188	0.10%
아세트산	0.04%
아세트산나트륨	0.34%
물	97.59%
총	100.00%

제제 9

API	0.50%
프로필렌 글리콜	1.44%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.04%
아세트산나트륨	0.34%
물	97.58%
총	100.00%

[0135]

제제 10

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.40%
폴록사머 188	0.20%
아세트산	0.19%
아세트산나트륨	0.30%
물	96.92%
총	100.00%

제제 11

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.38%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.19%
아세트산나트륨	0.30%
물	96.90%
총	100.00%

제제 12

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.25%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.17%
아세트산나트륨	0.41%
물	97.05%
총	100.00%

제제 13

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.54%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.19%
아세트산나트륨	0.14%
물	97.03%
총	100.00%

제제 14

API	0.80%
프로필렌 글리콜	1.54%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.19%
아세트산나트륨	0.14%
물	97.23%
총	100.00%

[0136]

제제 15

API	0.50%
프로필렌 글리콜	1.55%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.19%
아세트산나트륨	0.14%
물	97.52%
총	100.00%

제제 16

API	0.50%
프로필렌 글리콜	1.55%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.19%
아세트산나트륨	0.14%
물	97.52%
총	100.00%

제제 17

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.53%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.19%
아세트산나트륨	0.14%
물	97.04%
총	100.00%

제제 18

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.86%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.13%
아세트산나트륨	0.10%
물	96.82%
총	100.00%

제제 19

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.67%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.15%
아세트산나트륨	0.11%
물	96.96%
총	100.00%

[0137]

제제 20

API	1.00%
프로필렌 글리콜	1.62%
틸록사폴	0.10%
아세트산	0.17%
아세트산나트륨	0.13%
물	96.98%
총	100.00%

[0138]

[0139] 실시예 2

[0140] 200 mM 붕산 및 400 mM 만니톨을 함유하는 원액을 제조하고, 2시간 동안 교반하여 붕산/만니톨 복합체를 형성하였다. 46.25 g의 20 mM 아세트산/아세트산나트륨 완충제를 3.75 g의 붕산/만니톨 원액과 혼합하여 완충제 (50 mL)를 제조하고 pH 4.3-4.5의 완충제를 달성하였다. 이어서, 상기 완충제 48.29 g을 틸록사폴 (0.05 g), 프로필렌 글리콜 (0.10 g) 및 오스몰랄농도를 위한 추가의 만니톨 (1.58 g)과 혼합하여 비히클 (50 mL)을 제조하였

다. 펩티드 D-Asn-Ile-Pro-Nva-Leu-Tyr-D-Ser-Phe-Ala-D-Ser-NH_2 (0.5 g)를 이러한 비히클에 첨가하고, 용액이 될 때까지 혼합하였다. 필요에 따라 소량의 아세트산 또는 수산화나트륨으로 pH를 조정하였다. 전체 제제를 멸균-여과한다.

[0141] 상기 절차에 따라, 하기 제제를 제조하였다:

제제 21	
API	0.401%
프로필렌 글리콜	0.193%
틸록사폴	0.097%
아세트산	0.014%
아세트산나트륨	0.138%
붕산	0.090%
만니톨	3.65%
총	100%

[0142]

[0143] 유사한 절차에 따라, 하기 제제를 제조할 수 있다:

제제 22	
API	0.4%
프로필렌 글리콜	0.193%
틸록사폴	0.097%
아세트산	0.015%
아세트산나트륨	0.228%
붕산	0.090%
만니톨	3.53%
총	100%

[0144]

[0145] 유사한 절차에 따라, 하기 제제를 제조할 수 있다:

제제 23	
API	0.1%
프로필렌 글리콜	0.193%
틸록사폴	0.097%
아세트산	0.0065%
아세트산나트륨	0.25%
붕산	0.090%
만니톨	3.6%
총	100%

[0146]

[0147] 보다 일반적으로, 하기 표에 따른 안과용 용액의 제제를 제조할 수 있다:

성분	양, w/w%
API	0, 0.1, 0.4%
붕산	0.05 내지 0.20%
D-만니톨	2.0 - 4.0 %
아세트산나트륨	0.25%
아세트산 (빙초산)	0.0063 - 0.0150%
프로필렌 글리콜	0.193%
틸록사폴	0.07 - 0.097%
주사용수	부피까지 Q.S.
수산화나트륨	필요에 따라
염산	필요에 따라

[0148]

[0149] 실시예 3: 자극 연구

[0150] 제제 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 및 21 및 위약을 사용하여 토끼에서 자극 연구를 수행하였다. 제제는 시험 대상체에 의해 허용되는 것으로 확인되었다.

[0151] 실시예 4: 토끼에서의 아트로핀-유발 안구 건조증에 대한 ALY688의 효과

[0152] 본 연구의 목적은 토끼 아트로핀-유발 안구 건조증 모델에서 실시예 2의 제제 22에 따른 국소 ALY688 안과용 제제의 효능을 평가하는 것이었다.

[0153] 실험 설계

[0154] 각막 플루오레세인 염색, 눈물막 파괴 시간 및 눈물 부피의 임상 평가를 14일 투여 기간 동안 5개 시점에서 결정하였다. 각막 플루오레세인 염색, 눈물 부피 (TV) 및 눈물막 파괴 시간 (TBUT) 평가에 의해 투여전 안과용 전안부 슬릿-램프 검사를 수행하였다. 평균 기준선 TV 및 TBUT 값이 군에 걸쳐 대략 동일하도록 동물을 처리군에 배정하였다.

[0155] 연구군은 하기와 같이 배정하였다:

[0156] 군 1: 아트로핀 + ALY688 0.4% 안과용 TID, (n=6)

[0157] 군 2: 아트로핀 + 비히클 안과용 TID, (n=6)

[0158] 군 3: 아트로핀 단독 (n=4)

[0159] 시험 물품 투여는 제-1일에 시작하였다.

[0160] 아트로핀 점안 (TID)을 제0일에 시작하였다.

[0161] 안구 건조증 평가를 제1일, 제3일, 제7일, 제10일 및 제13일에 수행하였다.

[0162] 투여와 평가 사이의 간격이 모든 동물에 대해 일치하도록 투여 및 절차의 시간을 정하고, 그러한 절차는 서로 방해되지 않았다.

[0163] 방법

[0164] 평가자는 모든 평가를 위해 처리군에 대해 차폐되었다.

[0165] 검사: 결막 충혈, 종창, 및 분비물, 각막 혼탁, 판누스, 전방 세포 및 플레어, 홍채, 빛반사, 및 수정체를 포함한 전안부의 슬릿-램프 검사를 기준선 및 제13일에 맥도날드-샤툭(McDonald-Shattuck) 점수화 시스템에 따라 수행하였다.

[0166] 눈물막 파괴 시간 (TBUT): 멸균 염수 중 2% 소듐 플루오레세인 6 μL를 하안검 상에 점적주입한 후 TBUT를 결정하였다. 수동으로 안구를 깜빡인 후, 코발트 필터 조명 하에 각막 상에서 흑색 반점 또는 줄무늬가 나타나는 시간을 기록하였다. 절차를 연속적으로 3회 수행하고, 3회 판독의 평균을 사용하였다.

[0167] 각막 상피 염색: TBUT 측정 직후에, 과량의 플루오레세인을 헹군 후에 각막 염색을 평가하였다. NEI/산업 등급화 시스템에 따라 각막의 5개의 별개의 영역에서 0-3 등급화 척도 (최대 점수: 15)를 사용하여 플루오레세인 흡수를 등급화하였다. 총 염색 점수를 각각의 안구에 대해 계산하였다.

[0168] 눈물 부피 (TV): 쉬르머(Schirmer) 눈물 시험 스트립 (인테르벳, 인크.(Intervet, Inc.), 뉴저지주 서밋)을 사용하여, 스트립을 하부 원개에 60초 동안 위치시키고 습윤된 구역의 mm 거리를 기록함으로써 눈물 부피를 측정하였다.

[0169] 결과

[0170] 안구 검사: 전안부 슬릿-램프 검사에 기초하면 기준선에서 또는 시험 물품 투여와 관련하여 제13일에 비정상적 소견은 없었다.

[0171] 각막 염색 결과를 도 1과 관련하여 예시하며, 여기서 데이터는 군당 n=12 (ALY-688 및 비히클), 또는 n=8 (아트로핀-단독)개의 안구에 대해 평균 ± SEM이다. 기준선에서, 어떠한 동물에서도 각막 플루오레세인 염색이 관찰되지 않았다. 투여 기간 동안, 염색은 모든 평가 시점에서 비히클 대조군에서보다 ALY688 군에서 더 낮았다. 제1일, 제3일, 및 제10일에, 이러한 차이는 통계적으로 유의하였다 ($p<0.05$). ALY688 군은 제7일 ($p=0.01$),

제10일 ($p<0.001$), 및 제13일 ($p=0.001$)에 비히클 군보다 통계적으로 유의하게 더 높았고, 아트로핀-단독 군은 모든 기준선-후 일에 통계적으로 유의하게 더 높았다 (2-샘플, 양측 t-검정).

[0172] 눈물막 파괴 시간 (TBUT) 결과를 도 2와 관련하여 예시하며, 여기서 데이터는 군당 n=12 (ALY-688 및 비히클), 또는 n=8 (아트로핀-단독)개의 안구에 대해 평균 ± SEM이다. TBUT는 아트로핀 처리 1일 내에 모든 군에서 감소하였지만, ALY-688 군에서 훨씬 더 적은 정도로 감소하였다 (제1일에 32% 감소 vs. 비히클 군에서 50% 감소). 제7일에, 비히클 군은 계속 저하되는 반면에, ALY-688 군은 기준선 TBUT 수준으로 복귀하였다. ALY688은 남은 연구 내내 정상 TBUT 수준을 유지하였고, 제7일, 제10일, 및 제13일에 비히클과 비교하여 통계적으로 유의하게 더 높은 TBUT를 가졌다 ($p<0.01$). ALY688 군은 제7일 ($p=0.01$), 제10일 ($p<0.001$), 및 제13일 ($p=0.001$)에 비히클 군보다 통계적으로 유의하게 더 높았고, 아트로핀-단독 군은 모든 기준선-후 일에 통계적으로 유의하게 더 높았다 (2-샘플, 양측 t-검정).

[0173] 눈물 부피 (TV) 결과를 도 3과 관련하여 예시하며, 여기서 데이터는 군당 n=12 (ALY-688 및 비히클), 또는 n=8 (아트로핀-단독)개의 안구에 대해 평균 ± SEM이다. TV는 아트로핀 투여 후에 유의하게 감소하였지만, ALY688 군은 모든 시점에서 비히클 대조군보다 일관되게 더 높게 유지되었다. 이러한 차이는 제13일에만 통계적으로 유의하였다 ($p<0.01$). 실험 과정에 걸친 TV의 변동은 이전 아트로핀 용량 대비 측정 시간의 차이에 기인하며, 제1일, 제3일, 및 제13일의 TV 측정은 아트로핀 투여 1.25시간 후에 수행하였고, 제7일 및 제10일 측정은 각각 아트로핀 투여 ~20 및 3.25시간 후에 수행하였다. ALL688 군은 제13일에 비히클 군보다 통계적으로 유의하게 더 높았고 ($p=0.01$), 제1일 및 제7일에 경계선 ($p=0.08$) 유의성을 가졌다 (2-샘플, 양측 t-검정).

[0174] 결론

[0175] 전반적으로, 모든 기준선-후 시점에서의 통합 분석의 사용 시, ALY688은 각각의 파라미터에 대해 비히클과 비교하여 고도로 통계적으로 유의한 개선 ($p<0.005$)을 나타내었다 (도 4a-4c).

[0176] • 아트로핀 투여는 감소된 눈물 부피 및 눈물막 파괴 시간, 및 증가된 각막 플루오레세인 염색을 포함한 안구 건조증의 특색을 유발하였다. 아트로핀 투여의 시기는 징후의 중증도에 영향을 미칠 수 있다.

[0177] • 국소 ALY688은 안구 건조증의 모든 평가된 파라미터를 완화시켰다.

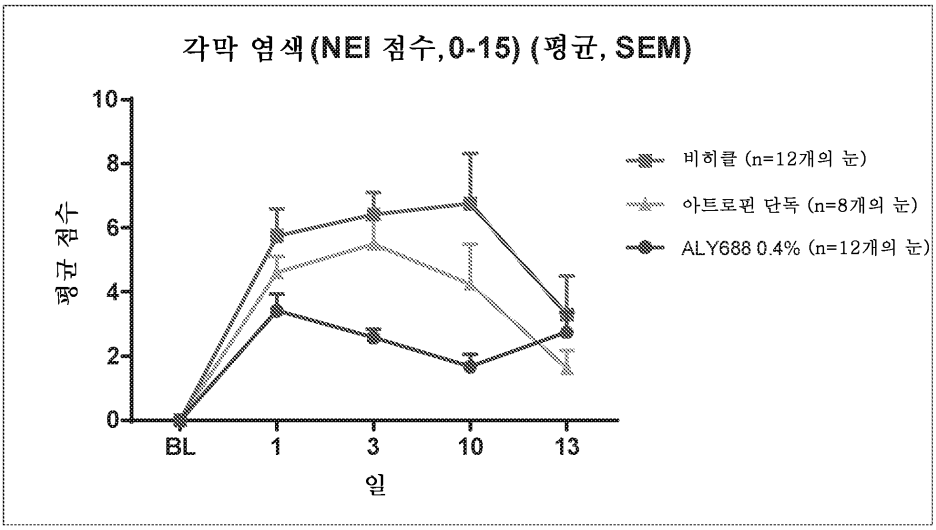
[0178] • 비히클 대조군에 비해 ALY688 후에 눈물 부피, 눈물막 파괴 시간, 및 각막 플루오레세인 염색에서의 통계적으로 유의한 개선이 다중 시점에서 관찰되었다.

[0179] • 본 연구는 ALY688 안과용 용액이 NZW 토끼의 아트로핀-유발 질환 모델에서 안구 건조증 징후를 감소시키는데 고도로 효과적임을 입증하였다. 효과는 ALY688 처리의 개시 후 2일만큼 빨리 주목되었다.

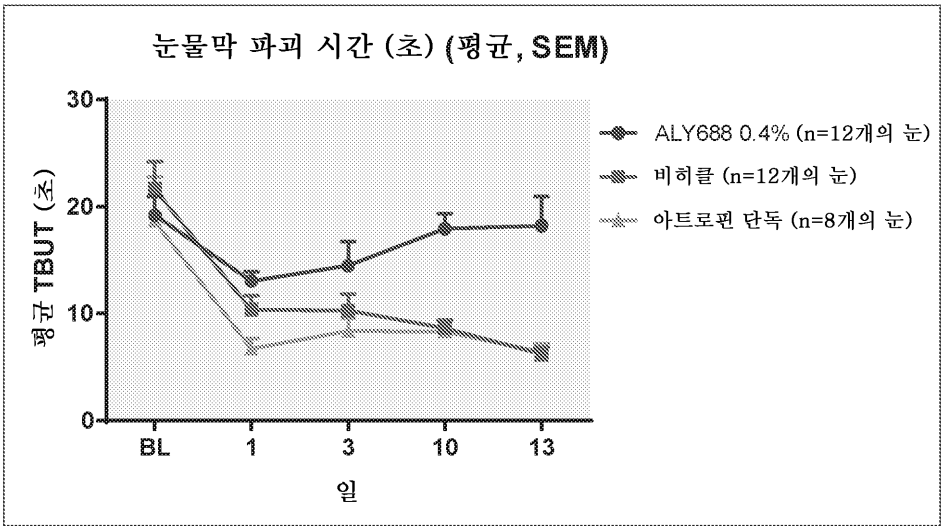
[0180] 상기 발명은 이해의 명료함을 위해 설명 및 예시에 의해 다소 상세하게 기재되었지만, 통상의 기술자라면 첨부된 청구항의 범위 내에서 어떠한 변화 및 변형이 실시될 수 있음을 인지할 것이다. 또한, 본원에 제공된 각각의 참고문헌은 각각의 참고문헌이 개별적으로 포함된 것과 같은 정도로 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

도면

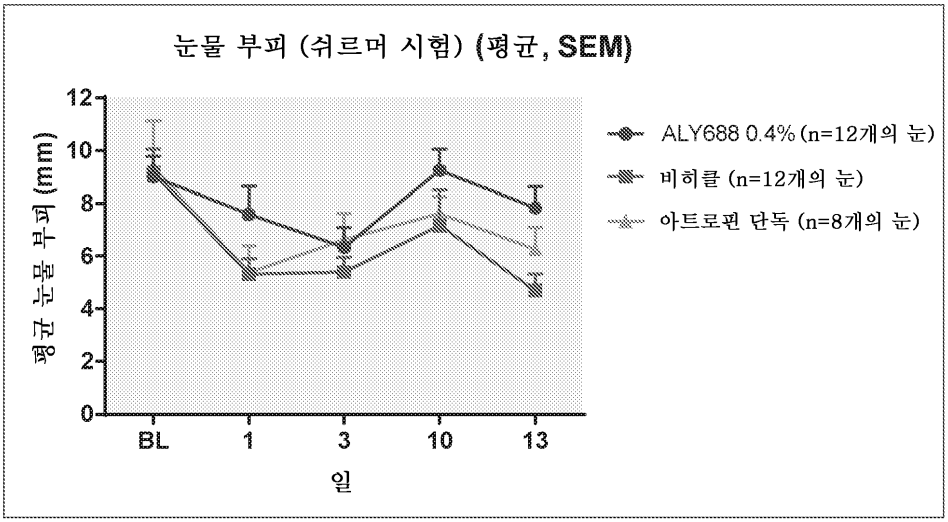
도면1


각막 염색(NEI 점수,0-15) (평균, SEM)
평균 점수
10
8
6
4
2
0
BL
1
3
10
13
일
비히클 (n=12개의 눈)
아트로핀 단독 (n=8개의 눈)
ALY688 0.4% (n=12개의 눈)

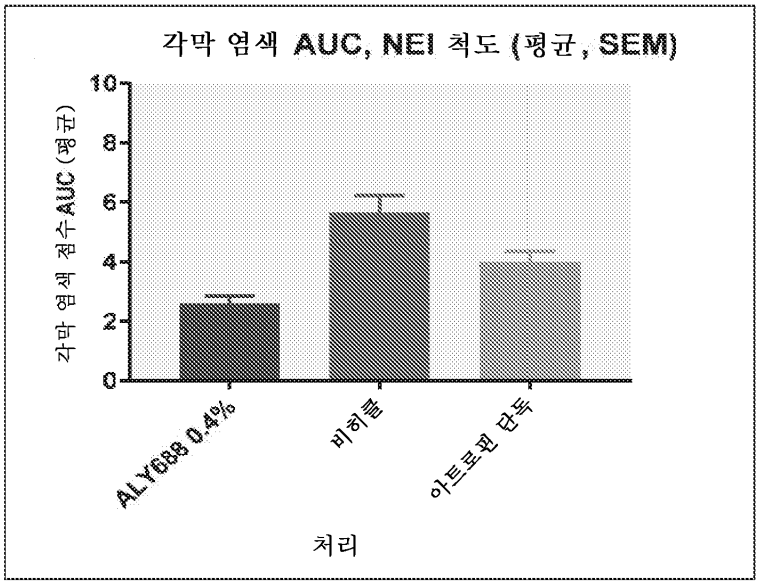
도면2


눈물막 파괴 시간 (초) (평균, SEM)
평균 TBUT (초)
30
20
10
0
BL
1
3
10
13
일
ALY688 0.4% (n=12개의 눈)
비히클 (n=12개의 눈)
아트로핀 단독 (n=8개의 눈)

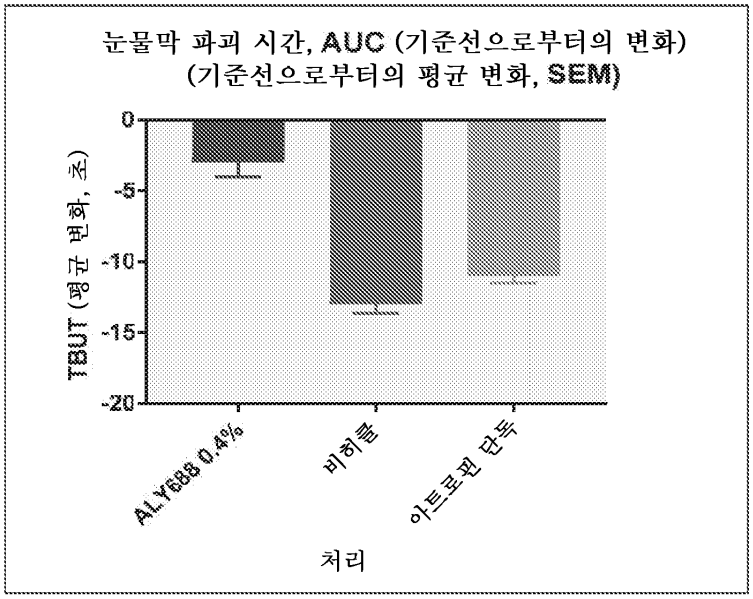
도면3


눈물 부피 (쉬르머 시험) (평균, SEM)
평균 눈물 부피 (mm)
12
10
8
6
4
2
0
BL
1
3
10
13
일
ALY688 0.4% (n=12개의 눈)
비히클 (n=12개의 눈)
아트로핀 단독 (n=8개의 눈)

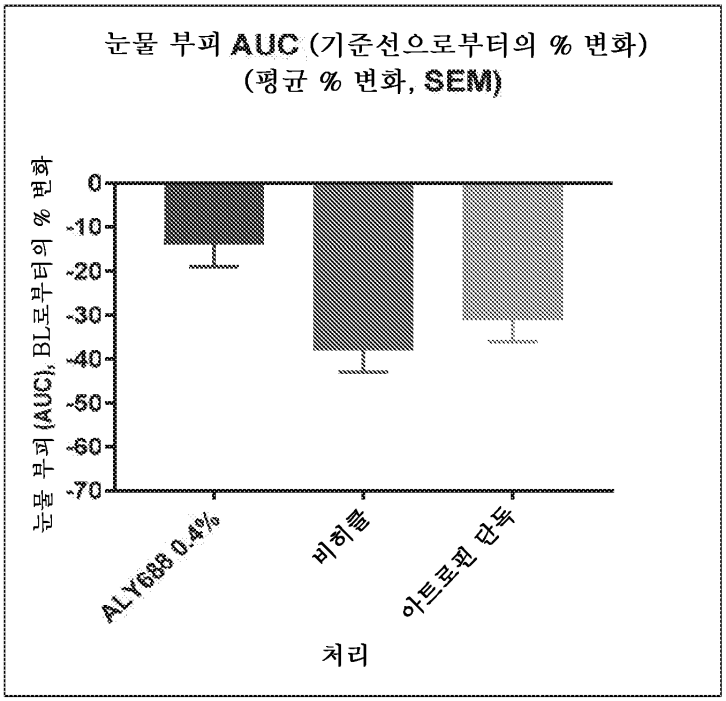
도면4a


각막 염색 AUC, NEI 척도 (평균, SEM)
각막 염색 점수 AUC (평균)
10
8
6
4
2
0
ALY688 0.4%
비히클
아트로핀 단독
처리

도면4b



도면4c



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ALLYSTA PHARMACEUTICALS, INC.

Barman, Shikha P

Ward , Kevin L

Chen, Yugang

<120> ADIPONECTIN PEPTIDOMIMETICS FORMULATIONS

<130> ALLY003US

<140> Unassigned

<141> 2019-10-24

<150> US 62/749,861

<151> 2018-10-24

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chemically synthesized peptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa at position 1 is D-Asn

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa at position 4 is Nva

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa at position 7 is D-Ser

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa at position 10 is D-Ser-NH2

<400> 1

Xaa Ile Pro Xaa Leu Tyr Xaa Phe Ala Xaa

1 5 10