(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0021782
(43) 공개일자 2008년03월07일

(51) Int. Cl.
A61K 47/00 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 38/08* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7000983
(22) 출원일자 2008년01월14일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년01월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/023760
국제출원일자 2006년06월19일
(87) 국제공개번호 WO 2006/138709
국제공개일자 2006년12월28일
(30) 우선권주장
60/691,261 2005년06월17일 미국(US)
60/776,947 2006년02월28일 미국(US)

(71) 출원인
리지너크스 바이오 파마소티컬스, 인코포레이티드
미국, 매릴랜드 20814, 베데스다, 수트 630, 3 베데스다 메트로 센터
프리드리히-알렉산더-우니베르지테트 에를랑겐-뉘른베르크
독일, 데-91054 에를랑겐, 쉬로스플라츠 4
(72) 발명자
소스네, 가브리엘
미국, 미시간 48239, 오크 파크, 로날드 코트 25341
하나펠, 에발드
독일, 우텐뤼스 91080, 쉬발벤베그 1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박경재

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 엘케이케이티이티 및/또는 엘케이케이티엔티 펩티드조성물들 및 그 방법

(57) 요 약

본 발명은 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제, 또는 LKKTET 또는 LKKTNT 펩티드 또는 그의 보존성 변종의 생산을 자극하는 자극제, 안과용으로 허용되는 담체, 살균 활성 보존제, 안과용으로 허용되는 강장성을 상기 조성물에 제공하는 강장제, 안락감 증진제, 안과용으로 허용되는 목적하는 pH 레벨에 이르기까지 조성물의 pH를 조절할 수 있는 산성 또는 염기성 pH 조절제들 중의 적어도 하나, 및 상기 목적하는 pH 레벨을 실질적으로 유지하기 위한 완충제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

크록포드, 데이비드

미국, 매사추세츠 01950, 뉴버리포트, 켄트 스트리트 62

골드스테인, 앨런, 엘

미국, 디스트릭트 오브 콜롬비아 20037, 워싱턴, #1005,엔.더블유., 25쓰 스트리트 800

특허청구의 범위

청구항 1

아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제, 또는 LKKTET 또는 LKKTNT 펩티드 또는 그의 보존성 변종의 생산을 자극하는 자극제, 안과용으로 허용되는 담체, 살균 활성 보존제, 안과용으로 허용되는 강장성을 상기 조성물에 제공하는 강장제, 안락감 증진제, 안과용으로 허용되는 목적하는 pH 레벨에 이르기까지 조성물의 pH를 조절할 수 있는 산성 또는 염기성 pH 조절제들 중의 적어도 하나, 및 상기 목적하는 pH 레벨을 실질적으로 유지하기 위한 완충제를 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 항산화제 또는 산소 격리제 중의 적어도 하나를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 항산화제 또는 산소 격리제는 소듐 설파이트, 소듐 티오설파이트, 소듐 비설파이트, 소듐 메타비설파이트, 티오우레아, 아스코르브산, EDTA/디소듐 에덴테이트, 아세트산, 시트르산, 글루타티온, 아세틸시스테인 또는 메티오닌 중의 적어도 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 항산화제 또는 산소 격리제는 약 0.0001-1.0중량% 범위의 농도로 상기 조성물 내에 존재하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 살균 효과적인 보존제는 4차 암모늄 화합물, 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토늄, 염화 세탈코늄, 세트리미드, 브롬화 벤조도데시늄, 염화 벤족소늄, 티오살리실산의 알킬-수은염, 티메로살, 페닐머큐릭 나이트레이트, 페닐머큐릭 아세테이트, 페닐머큐릭 보레이트, 파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 킬레이트제, 디소듐 에덴테이트, 소듐 글루코네이트, 소듐 프로피오네이트, 알콜, 클로로부탄올, 벤질 알콜, 페닐 에탄올, 구아니딘 유도체, 클로로헥시딘, 폴리헥사메틸렌 비구아니드, 소르브산, 붕산, 클로린 디옥사이드, 폴리쿼테늄 또는 미리스타미도프로필 디에틸아민 중의 적어도 하나를 포함할 수 있는 것인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 보존제는 약 0.0001-5.5%(w/v) 범위의 농도로 상기 조성물에 존재하는 것인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 적어도 하나의 안과용으로 허용되는 안정제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 안정제는 폴리올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 자당, 아미노산 안정제, 알라닌(Ala), 리신(Lys), 글리신(Gly), 또는 글루탐산(Glu) 중의 적어도 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 안정제는 약 0.01-10중량% 범위의 농도로 상기 조성물 중에 존재하는 것인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 강장제는 이온성 화합물, 알칼리 금속 할라이드, 알칼리 토금속 할라이드, $CaCl_2$, KBr, KCl, LiCl, NaBr, NaCl, 붕산, 비이온성 화합물, 우레아, 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 프로필렌 글리콜 또는 덱스트로스 중의 적어도 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 약 50 내지 1000 mOsmol 범위의 삼투성을 갖는 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 pH 조절제는 NaOH 또는 HCl 중의 적어도 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 완충제는 아세트산의 나트륨염, 아스코르브산의 나트륨염, 붕산의 나트륨염, 탄산의 나트륨염, 인산의 나트륨염, 시트르산의 나트륨염, 글루콘산의 나트륨염, 락트산의 나트륨염, 프로피온산의 나트륨염, 탄산의 칼슘염, 프로피온산의 칼슘염, 인산의 칼륨염, 트리스 완충제, 아세테이트 완충제, 인산염 완충제, 시트르산염 완충제 또는 붕산염 완충제 중의 적어도 하나를 포함하는 것인 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 목적하는 pH 레벨은 약 3.5-11.5 범위인 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 완충제는 약 0.05-1.0의 완충제 용량을 갖는 것인 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 펩티드 작용제는 아미노산 서열 KLKKTET, 아미노산 서열 LKKTETQ, Tβ4, Tβ4의 N-말단 변종, Tβ4의 C-말단 변종, 또는 Tβ4의 이소 형태를 포함하는 것인 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 수성 매질을 추가로 포함하고, 상기 펩티드 작용제는 약 0.001-1,000 mg/ml 범위의 농도로 상기 수성 매질에 존재하는 것인 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 겔, 크림, 페이스트, 로션, 분무제, 현탁액, 분산액, 고약, 하이드로겔, 연고 또는 발포제 제형의 형태인 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 조성물은 점안액 조성물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 펩티드 작용제는 포스포리피드 멤브레인들, 리포좀들, 미소구들, 나노입자들 또는 생분해성 중합체들, 또는 펩티드-중합체 콘주게이트 중의 적어도 하나로 캡슐화되어 상기 조성물 내에 존재하는 것인 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 출원은 2005년 1월 17일자로 출원된 미합중국 가특허 출원 제60/691,261호 및 2006년 2월 28일자로 출원된 미합중국 가특허 출원 제60/776,947호의 우선권을 주장한다.

<2> 본 발명은 LKKTET 및/또는 LKKTNT 조성물들 및 그 방법들의 분야에 관한 것이다.

배 경 기 술

<3> 티모신 베타 4는 시험관 내 내피 세포 이동 및 분화 중에 상향-조절되는 단백질로서 초기에 확인되었다. 티모신 베타 4는 원래 흉선으로부터 단리되었고, 여러 조직들에서 식별된 4.9 kDa의 편재하는 폴리펩티드인 43 아미노산이다. 내피 세포 분화 및 이동, T 세포 분화, 액틴 격리, 혈관화 및 상처 치료에서의 역할을 포함하여 이 단백질에 대한 여러 가지 역할들이 개시되어 있다.

<4> 많은 Tβ4 이소 형태들이 확인되었으며, Tβ4의 공지된 아미노산 서열과 약 70%, 또는 약 75%, 또는 약 80% 이상의 상동성을 갖는다. 그러한 이소 형태들은 예를 들면 $T\beta4^{ala}$, Tβ9, Tβ10, Tβ11, Tβ12, Tβ13, Tβ14 및 Tβ15를 포함한다. Tβ4와 유사하게, Tβ10 및 Tβ15 이소 형태들은 액틴을 격리시키는 것으로 보였다. Tβ4, Tβ10 및 Tβ15 뿐만 아니라 이들 다른 이소 형태들은 액틴 격리를 매개하거나 또는 결합시키는데 연루된 것으로 보이는 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT를 공유한다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자 희망하지 않더라도, 본원에 개시된 바의 펩티드 작용제들의 활성들은 그러한 작용제들의 항염증 활성에 적어도 부분적으로 기인한다. Tβ4는 또한 액틴 중합 반응(예, β-티모신들은 유리 G-액틴을 격리시킴으로써 F-액틴을 탈중합시키는 것으로 보임)을 조절할 수 있다. 액틴 중합 반응을 조절하는 Tβ4의 능력은 LKKTET 또는 LKKTNT 서열을 통해 액틴에 결합하거나 또는 그를 격리시키는 그의 능력에 기인할 수 있다.

<5> 당업계에서는 LKKTET 및/또는 LKKTNT 조성물들 및 그 방법들에 대한 필요성이 여전히 남아 있다.

발명의 상세한 설명

<6> 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제, 또는 LKKTET 또는 LKKTNT 펩티드 또는 그의 보존성 변종의 생산을 자극하는 자극제, 안과용으로 허용되는 담체, 살균 활성 보존제, 안과용으로 허용되는 강장성을 상기 조성물에 제공하는 강장제, 안락감 증진제, 안과용으로 허용되는 목적하는 pH 레벨에 이르기까지 조성물의 pH를 조절할 수 있는 산성 또는 염기성 pH 조절제들 중의 적어도 하나, 및 상기 목적하는 pH 레벨을 실질적으로 유지하기 위한 완충제를 포함하는 조성물에 관한 것이다.

<7> 상세한 설명

<8> 여러 가지 목적으로 환자들에게 투여되는 많은 조성물들은 환자에게 부상을 유발할 수 있는 1개 이상의 성분들을 포함한다.

<9> 예를 들면, 많은 안과용 및 화장품용 제품들 중에 존재하는 염화벤잘코늄(BAK)과 같은 보존제들은 제품이 투여될 때 피부 자극 및/또는 부상을 유발할 수 있다. 증상들은 발적 및 불쾌감을 포함할 수 있다.

<10> BAK 등의 4차 암모늄염을 포함하는 점안액의 만성적인 사용에 따른 눈의 표면 자극 및 아폽토시스가 갖는 현저한 증대되는 문제점이 있다. 환자들은 발적 및 일반적인 안구 불쾌감 등의 증상들을 종종 발현한다. 티모신 베타 4(Tβ4) 등의 본 발명에 따른 펩티드 작용제는 BAK 등의 4차 암모늄염과 눈 조직이 접촉함에 따라 환자에게 조합물로 투여될 때 눈 조직에 대한 손상 또는 부상을 치료 또는 예방하기 위해 이용될 수 있다.

<11> 본 발명에 이용될 수 있는 4차 암모늄염의 예는 BAK, 세트리미드, 염화벤족소늄 등을 포함한다.

<12> 일 구체예에 따라, 펩티드 작용제는 동일한 제형의 일부로서 예를 들면 BAK를 함유하는 제형에 대한 부가제 또는 다른 4차 암모늄염으로서 BAK 등의 4차 암모늄염과 함께 투여된다. BAK 등의 4차 암모늄염은 녹내장 점안액 등의 많은 눈 용액들에 보존제로서 통상적으로 사용되는 성분들이다.

<13> 대안의 구체예들에서, 펩티드 작용제는 BAK 등의 4차 암모늄염의 투여 전에, 및/또는 BAK 등의 4차 암모늄염의 투여 중에, 및/또는 BAK 등의 4차 암모늄염의 투여 후에 투여될 수 있다.

<14> 일 구체예에 따라, 본 발명은 눈 조직 등의 세포들의 아폽토시스의 예방을 포함하여, 각막 상피 눈 조직에 대한 손상을 방지하는데 특히 유용하다. 예를 들면, 본 발명은 항-녹내장 점안액 또는 기타 점안액들용 아쥬반트로서 이용될 수 있다.

<15> 일 국면에 따라, 안과용으로 허용되는 조성물은 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제를 포함한다.

<16> 다른 국면에 따라, 눈 조직의 치료 방법은 전형적으로 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제를 포함하는 안과용으로 허용되는 조성물을 상기 눈 조직에 투여하는 단계를 포함한다.

<17> 일 구체예에서, 본 발명은 본원에 개시된 바의 펩티드 작용제를 함유하는 조성물의 유효량과 눈 조직을 접촉시킴으로써 이루어지는 치료 방법을 제공한다. 직접 투여의 실례는 예를 들면 본원에 개시된 바의 펩티드 작용제을 포함하는 용액, 로션, 고약, 겔, 크림, 페이스트, 분무제, 현탁액, 분산액, 하이드로겔, 연고, 오일 또는 발포제에 의한 직접 도포에 의해 조직과 접촉시키는 것을 포함한다.

<18> 임의의 특정 이론으로 밝혀지지 않았지만, 티모신 베타 4 (Tβ4 또는 TB4) 등의 액틴-격리 펩티드들 및 액틴-격

리 펩티드들 또는 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT를 포함하는 펩티드 단편들 또는 그의 보존 변종들을 포함하는 다른 작용제들은 건강한 눈 조직을 촉진시킨다.

<19> 티모신 베타 4는 시험관 내 내피 세포 이동 및 분화 중에 상향-조절되는 단백질로서 초기에 확인되었다. 티모신 베타 4는 원래 흉선으로부터 단리되었고, 여러 조직들에서 식별된 4.9 kDa의 편재하는 폴리펩티드인 43 아미노산이다. 내피 세포 분화 및 이동, T 세포 분화, 액틴 격리, 혈관화 및 상처 치료에서의 역할을 포함하여 이 단백질에 대한 여러 가지 역할들이 개시되어 있다.

<20> 일 구체예에 따라, 본 발명은 티모신 β4, 및/또는 Tβ4 이소 형태들, 유사체들 또는 유도체들, 예를 들면 KLKKTET, LKKTETQ, 산화된 Tβ4, Tβ4 설폭사이드, Tβ4의 N-말단 변종, 및 Tβ4의 C-말단 변종에 적용될 수 있는 것이 바람직하다.

<21> 일 구체예에 따라. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 조성물들은 티모신 β4 (Tβ4) 및/또는 Tβ4 이소 형태들, 유사체들 또는 유도체들, 예를 들면 Tβ4 설폭사이드를 포함하는 Tβ4의 산화된 형태들, Tβ4의 N-말단 변종들, Tβ4의 C-말단 변종들 등의 펩티드 작용제들을 포함하거나, 또는 본질적으로 아미노산 서열 LKKTET를 포함하거나 또는 그것으로 구성된 폴리펩티드들 또는 펩티드 단편들 또는 그의 보존성 변종들을 포함한다. 본원 명세서에 참고 문헌으로서 인용된 국제 특허 출원 제PCT/US99/17282호는 본 발명에 따라 이용될 수 있는 Tβ4의 이소 형태 뿐만 아니라 본 발명에 따라 이용될 수 있는 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 및 그의 보존성 변종들을 개시하고 있다. 본원 명세서에 참고 문헌으로서 인용된 국제 특허 출원 제PCT/GB99/00833호(WO 99/49883호)는 본 발명에 따라 이용될 수 있는 산화된 티모신 β4를 개시하고 있다. 본 발명이 이하 Tβ4 및 Tβ4 이소 형태들에 관하여 주로 개시되더라도, 다음 설명은 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT, 반드시 LKKTET 또는 LKKTNT, 그의 보존성 변종들, 및/또는 Tβ4 이소 형태들, 유사체들 또는 유도체들, 예를 들면 산화된 Tβ4, Tβ4의 N-말단 변종들, 및 Tβ4의 C-말단 변종들을 포함하거나 또는 이것으로 구성된 펩티드들 및 단편들에 동등하게 적용되도록 의도됨을 이해해야 한다.

<22> 일 구체예에 따라, 본 발명에 따른 조성물은 매일, 격일로, 격주로, 격월 등으로 투여일 당 단일 도포 또는 다중 도포로, 예를 들면 투여일 당 2, 3, 4회 이상의 도포로 투여될 수 있다.

<23> 많은 Tβ4 이소 형태들이 확인되었으며, Tβ4의 공지된 아미노산 서열과 약 70%, 또는 약 75%, 또는 약 80% 이상의 상동성을 갖는다. 그러한 이소 형태들은 예를 들면 $T\beta4^{ala}$, Tβ9, Tβ10, Tβ11, Tβ12, Tβ13, Tβ14 및 Tβ15를 포함한다. Tβ4와 유사하게, Tβ10 및 Tβ15 이소 형태들은 액틴을 격리시키는 것으로 보였다. Tβ4, Tβ10 및 Tβ15 뿐만 아니라 이들 다른 이소 형태들은 액틴 격리를 매개하거나 또는 결합시키는데 연루된 것으로 보이는 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT를 공유한다. Tβ4는 항염증 활성을 갖고, 또한 액틴 중합 반응(예, β-티모신들은 유리 G-액틴을 격리시킴으로써 F-액틴을 탈중합시키는 것으로 보임)을 조절할 수 있다. 액틴 중합 반응을 조절하는 Tβ4의 능력은 LKKTET 또는 LKKTNT 서열을 통해 액틴에 결합하거나 또는 그를 격리시키는 그의 능력에 기인할 수 있다. 따라서, Tβ4에 의해서와 같이, 아미노산 서열 LKKTET를 갖는 Tβ4 이소 형태들을 포함하여, 항염증성이고/이거나 액틴을 격리시키거나, 또는 액틴 중합 반응을 조절하는 다른 단백질들은 본원에 개시된 바와 같이 단독으로 또는 Tβ4와 조합물로 작용되기 쉽다.

<24> 따라서, 공지된 Tβ4 이소 형태들, 예를 들면 $T\beta4^{ala}$, Tβ9, Tβ10, Tβ11, Tβ12, Tβ13, Tβ14 및 Tβ15 뿐만 아니라 아직 확인되지 않은 Tβ4 이소 형태들이 본 발명의 방법들에 이용될 것임이 특히 예상된다. 그와 같이, Tβ4 이소 형태들은 환자에게 실시된 방법들을 포함하여 본 발명의 방법들에 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 Tβ4 뿐만 아니라 Tβ4 이소 형태들인 $T\beta4^{ala}$, Tβ9, Tβ10, Tβ11, Tβ12, Tβ13, Tβ14 및 Tβ15, 및 안과용으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물들을 추가로 제공한다.

<25> 또한, 항염증 활성 및/또는 액틴 격리 또는 결합 능력을 갖거나, 또는 액틴을 이동시킬 수 있거나 또는 액틴 중합 반응을 조절할 수 있는 다른 작용제들 또는 단백질들은 적절한 격리, 결합, 이동화 또는 중합 분석으로 나타내거나, 또는 예를 들면 LKKTET 또는 LKKTNT 등의 액틴 결합을 매개하는 아미노산 서열의 존재에 의해 확인되는 바와 같이, 본 발명의 방법들에 유사하게 사용될 수 있다. 그러한 단백질들은 예를 들면 겔졸린, 비타민 D 결합 단백질(DBP), 프로필린, 코필린, 디팩틴, 드나젤, 빌린, 프래그민, 세베린, 캡핑 단백질, β-액틴 및 아쿠멘틴을 포함할 수 있다. 그러한 방법들이 환자에서 실시된 것들을 포함하므로, 이 방법은 본원에 나타낸 바의 겔졸린, 비타민 D 결합 단백질(DBP), 프로필린, 코필린, 디팩틴, 드나젤, 빌린, 프래그민, 세베린, 캡핑 단백질, β-액틴 및 아쿠멘틴을 포함하는 제약 조성물들을 추가로 제공한다. 따라서, 본 발명은 아미노산 서열 LKKTET

또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 폴리펩티드들의 사용을 포함한다.

<26> 본원에 사용된 바와 같이, "보존성 변종" 또는 그의 문리적 변종들이라는 용어는 아미노산 잔기가 또 다른 생물학적으로 유사한 잔기에 의해 대체된 것을 나타낸다. 보존성 변종들의 실례는 이소류신, 발린, 류신 또는 메티오닌 등의 소수성 잔기가 다른 것들을 대체하고, 극성 잔기가 다른 것을 대체하고, 예를 들면 아르기닌이 리신을, 글루탐산이 아스파르트산을 또는 글루타민이 아스파라긴을 치환하는 등을 포함한다.

<27> 일 구체예에 따라, 본 발명에 따른 조성물은 점안액 제형이다.

<28> 일 구체예에 따라, 본 발명에 사용하기 위한 조성물은 ml당 약 0.001-1000 마이크로그램 (mcg/ml), 더욱 바람직하게는 약 0.1-100 mcg/ml, 가장 바람직하게는 약 1-10 mcg/ml 범위의 농도로 본원에 개시된 바의 펩티드 작용제를 함유한다.

<29> 일 구체예에 따라, 본 발명은 약 0.0001-1중량% 범위, 더욱 바람직하게는 약 0.001-0.1중량% 범위, 가장 바람직하게는 약 0.002-0.05중량%의 농도로 BAK 등의 4차 암모늄염을 눈 조직과 접촉시킴으로써 초래되는 눈 조직에 대한 손상 또는 부상을 치료 또는 예방하는데 유용할 수 있다.

<30> 일 구체예에 따라, 본 발명은 또한 안과용으로 허용되는 담체 중에 본원에 개시된 바의 펩티드 작용제를 포함하는 제약학적 조성물을 포함한다. 그러한 담체들은 예를 들면 본원에 열거된 것들을 포함한다.

<31> 일 구체예에 따라, 치료를 제공하는 실제 복용량 또는 작용제, 제형 또는 조성물은 환자의 체격 및 건강 상태를 포함하는 많은 요인들에 좌우될 수 있다. 그러나, 당업계의 통상의 기술을 가진 자들이라면 사용하기 적절한 복용량을 결정하기 위해 그 방법들을 개시하는 가르침들 및 위의 PCT/US99/17282에 개시된 바의 임상적 복용량을 결정하는 기술들 및 본원에 인용된 참조 문헌들을 사용할 수 있다.

<32> 일 실시예에 따라, 본원에 개시된 바의 펩티드 작용제를 사용하거나 또는 함유하는 방법들 및 그 조성물들은 안과용으로 허용되는 비독성 부형제들 또는 담체들과 혼합함으로써 조성물들 내로 제형될 수 있다.

<33> 일 구체예에 따라, 활성 화합물을 함유하는 국소 제형은 안과의 숙련자들이 종래 기준을 사용하여 선택할 수 있는 바의 생리학상으로 호환되는 비히클을 함유할 수도 있다. 이 비히클들은 염수 용액, 수성 폴리에테르류, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐류, 예를 들면 폴리비닐 알콜 및 포비돈, 셀룰로스 유도체들, 예를 들면 메틸셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 피트롤리움 유도체, 예를 들면 미네랄 오일 및 백색 페트롤라텀 (white petrolatum), 동물 지방, 예를 들면 라놀린, 아크릴산의 중합체류, 예를 들면 카르복시폴리메틸렌 겔, 식물성 지방, 예를 들면 낙화생유(peanut oil), 및 다당류, 예를 들면 덱스트란, 및 글리코사미노글리칸, 예를 들면 히알루론산 나트륨 및 염류, 예를 들면 염화나트륨 및 염화칼륨을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는 공지된 안과용 비히클들로부터 선택될 수 있다.

<34> 일 구체예에 따라, 안과용 조성물은 특히 용액, 현탁액, 연고, 겔 또는 발포제 형태로 눈에 국소로 도포되는 것이 유리하다.

<35> 일 구체예에 따라, 대응하는 안과용 조성물에 대해 당업계의 숙련자들에게 공지된 제약학상 허용되는 부형제들 및 부가제들, 예를 들면 아래 언급된 유형의 것들, 특히 담체, 안정제들, 용해제들, 긴장 증진제들, 완충제 기질들, 보존제들, 증점제들, 착화제들 및 기타 부형제들이 사용된다. 그러한 부가제 및 부형제들의 예들은 미합중국 특허 제5,134,124호 및 제4,906,613호에서 찾을 수 있다. 그러한 조성물들은 대응하는 안과용 조성물들을 형성하기 위해 예를 들면 활성 성분을 대응하는 부형제들 및/또는 부가제들과 혼합함으로써 자체 공지된 방식으로 제조된다. 활성 성분은 점안액의 형태로 투여되는 것이 바람직하고, 이 활성 성분은 통상적으로 예를 들면 담체에 용해되어 있는 것이다. 용액은 적절한 경우 바람직한 pH로 조절 및/또는 완충되고, 적절한 경우, 안정제, 용해제 또는 긴장 증진제가 부가된다. 적절한 경우, 보존제들 및/또는 다른 부형제들이 안과용 조성물에 부가된다.

<36> 본 발명에 따라 사용된 담체들은 전형적으로 국소 투여 또는 범용 투여에 적절하고, 예를 들면 물, 물과 수-혼화성 용매들의 혼합물, 예를 들면 C_1-C_7-알칸올류, 식물성 오일류 또는 미네랄 오일류, 예를 들면 0.5 내지 5중량%의 히드록시에틸셀룰로스, 에틸 올레에이트, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈 및 안과 용도의 기타 무독성 수-용해성 중합체, 예를 들면 셀룰로스 유도체, 예를 들면 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스의 알칼리금속 염들, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸히드록시프로필셀룰로스 및 히드록시프로필셀룰로스, 아크릴레이트류 또는 메타크릴레이트류, 예를 들면 폴리아크릴산의 염류 또는 에틸 아크릴레이트, 폴리아크릴아미드류, 천연 생성물류, 예를 들면 젤라틴, 알기네이트류, 펙틴류, 트라가칸트, 카라야 검, 크산탄 검,

캐라기닌, 한천, 아카시아, 전분 유도체, 예를 들면 전분 아세테이트 및 히드록시프로필 전분, 및 또한 다른 합성 생성물들, 예를 들면 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리에틸렌 산화물, 바람직하게는 가교된 폴리아크릴산, 예를 들면 중성 카르보폴, 또는 이들 중합체들의 혼합물들이다. 바람직한 담체들은 물, 셀룰로스 유도체, 예를 들면 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스의 알칼리 금속염류, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 메틸히드록시프로필셀룰로스 및 히드록시프로필셀룰로스, 중성 카보폴, 또는 이들의 혼합물들이다.

<37> 일 구체예에 따라, 본 발명의 안과용 조성물에 사용된 안정제들은 예를 들면 틸록사폴, 지방산 글리세롤 폴리-저급 알킬렌 글리콜 에스테르류, 지방산 폴리-저급 알킬렌 글리콜 에스테르류, 폴리에틸렌 글리콜류, 글리세롤 에테르류 또는 이들 화합물들의 혼합물들이다. 부가된 양은 전형적으로 활성 성분을 용해시키기에 충분하다. 예를 들면, 용해제의 농도는 활성 성분의 농도의 0.1 내지 5000배이다. 저급 알킬렌은 7C-원자들에 이르기까지의 선형 또는 분지된 알킬렌을 의미한다. 그 예는 메틸렌, 에틸렌, 1,3-프로필렌, 1,2-프로필렌, 1,5-펜틸렌, 2,5-헥실렌 또는 1,7-헵틸렌이다. 저급 알킬렌은 4C-원자들에 이르기까지의 선형 또는 분지된 알킬렌이다.

<38> 완충제 기질들의 예는 아세테이트, 아스코르베이트, 보레이트, 탄산 수소/카르보네이트, 시트레이트, 글루코네이트, 락테이트, 포스페이트, 프로피오네이트 및 TRIS (트로메타민) 완충제들이다. 트로메타민 및 보레이트 완충제는 바람직한 완충제이다. 부가된 완충제 기질의 양은 예를 들면 생리학상 허용되는 pH 범위를 보장하고 유지하는데 필요한 것이다. pH 범위는 전형적으로 5 내지 9, 바람직하게는 6 내지 8.2, 더욱 바람직하게는 6.8 내지 8.1이다.

<39> 강장성 증진제는 예를 들면 이온성 화합물들, 예를 들면 알칼리 금속 또는 알칼린 토금속 할라이드류, 예를 들면 $CaCl_2$, KBr, KCl, LiCl, NaBr, NaCl, 또는 붕산이다. 비이온성 긴장 증진제는, 예를 들면 우레아, 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 프로필렌 글리콜, 또는 덱스트로스이다. 예를 들면 충분한 강장성 증진제가 대략 50 내지 1000 mOsmol, 바람직하게는 100 내지 400 mOsmol, 더욱 바람직하게는 200 내지 400 mOsmol 및 훨씬 더 바람직하게는 280 내지 350 mOsmol의 삼투성을 즉석 사용 안과용 조성물에 부여하도록 부가된다.

<40> 보존제들의 예들은 4차 암모늄염, 예를 들면 세트리미드, 염화 벤잘코늄 또는 염화 벤족소늄, 티오살리실산의 알킬-수은 염류, 예를 들면 티메로살, 페닐머큐리산 나이트레이트, 페닐머큐리산 아세테이트 또는 페닐머큐리산 보레이트, 파라벤류, 예를 들면 페닐파라벤 또는 프로필파라벤, 알콜류, 예를 들면 클로로부탄올, 벤질 알콜 또는 페닐 에탄올, 구아니딘 유도체, 예를 들면 클로로헥시딘 또는 폴리헥사메틸렌 비구아니드, 또는 소르브산이다. 바람직한 보존제들은 세트리미드, 염화 벤잘코늄, 염화 벤족소늄 및 파라벤류이다. 적절한 경우, 충분한 양의 보존제가 세균 및 진균에 의해 유발되는 사용중 2차 오염에 대항하여 보호를 보장하도록 안과용 조성물에 부가된다.

<41> 일 구체예에 따라, 안과용 조성물들은 비독성 부형제들, 예를 들면 유화제, 보습제 또는 충전제, 예를 들면, 200, 300, 400 및 600으로 지정된 폴리에틸렌 글리콜류, 또는 1000, 1500, 4000, 6000 및 10,000으로 지정된 카르보왁스를 추가로 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 다른 부형제들은 바람직한 경우 아래 열거되지만, 가능한 부형제들의 범위를 어떠한 방식으로든지 제한하고자 의도되지 않는다. 이들은 특히 착화제, 예를 들면 디소듐-EDTA 또는 EDTA, 항산화제, 예를 들면 아스코르브산, 아세틸시스테인, 시스테인, 황산수소나트륨, 부틸-히드록시아니솔, 부틸-히드록시-톨루엔 또는 α-토코페롤 아세테이트; 안정제들, 예를 들면 시클로덱스트린, 티오우레아, 티오소르비톨, 소듐 디옥틸 설포숙시네이트 또는 모노티오글리세롤; 또는 기타 부형제들, 예를 들면 라우르산 소르비톨 에스테르, 트리에탄올 아민 올레에이트 또는 팔미트산 에스테르이다. 바람직한 부형제들은 착화제, 예를 들면 디소듐-EDTA 및 안정제들, 예를 들면 시클로덱스트린이다. 부가된 부형제의 양 및 유형은 특정 요건들에 따르고, 일반적으로 대략 0.0001 내지 대략 90중량% 범위이다. 시클로덱스트린은 글루코스당 3개의 유리 히드록시기들을 갖는 여러 가지 글루코스 유닛들로 구성된다. 일 구체예에 따라 사용된 시클로덱스트린의 양은 바람직하게는 0.01-20중량%, 더욱 바람직하게는 0.1-15중량%, 훨씬 더 바람직하게는 1-10중량% 범위이다.

<42> 일 구체예에 따라, 본 발명은 본원에 개시된 바의 치료 효과량의 펩티드 작용제, 담체, 안정제 및 다른 치료 효과적인 제약학적 작용제, 예를 들면 항생제, 항알레르기제, 마취제, 다른 항염증제, 코르티코스테로이드, 안내압력을 감소시키는데 적절한 작용제, 또는 다른 약물을 포함하는 안과용 조성물에 관한 것이다.

<43> pH(수소 이온 농도)

<44> 일 구체예에 따라, 본 발명의 제형들의 pH는 가능한 한 눈물 막의 그것과 근접해야 한다. 눈물의 생리학적 pH는 대략 7.4±0.2이다. 따라서, 안락함, 내성 및 안정성의 관점에서, 이것이 안과용 제제들의 최적 pH이다.

<45> 눈 분미물의 자극 및 눈 깜박임은 pH의 감소를 유발한다. 눈꺼플이 연장된 시간 동안 열려있을 때, 눈물-막은 주변 공기 내의 CO_2의 부분 압력과의 평형에 의해 알칼리화되고, 9 이상의 pH 값이 얻어진다. pH의 감소 및 증가 모두는 부작용 없이 발생한다. 따라서, 대략 7.4의 pH 근처에서 본 발명의 제형들을 제조할 때 pH 범위에서 약간의 관용도가 존재한다.

<46> 또한, 제형이 눈에 투여될 때, 그것은 눈물의 흐름을 자극한다. 눈물액은 소량의 부가된 기질을 신속히 희석 및 완충시킬 수 있으므로, 특정 제형들에 의해 제공된 상당히 광범위한 pH 범위를 눈이 견딜 수 있음을 제안한다.

<47> 결과적으로, 안과용 제형들은 거의 pH 3.5 내지 11.5 범위일 수 있다. 그러나, 안과용 제형들은 다소 더 좁은 pH 범위 3.5 내지 9, 바람직하게는 4.5 내지 8 및 가장 바람직하게는 pH 5.5 내지 7.8을 나타낼 수 있다. 가장 바람직한 pH 범위는 본 발명의 조성물들의 균형잡힌 안정성, 화학적 안정성 및 치료 활성 및 각막 손상을 방지하기 위한 유용하고 비교적 좁은 범위에서 유리하다.

<48> 완충제 시스템들

<49> 일 구체예에 따라, 완충제 시스템들은 약한 산 또는 염기 및 그의 콘쥬게이트 염으로 구성된다. 시스템 내의 성분들의 버퍼링 용량은 온도, 압력, 부피, 산화 환원 준위, 체액 및 눈물의 외부 영향에 대한 노출 및 산 또는 염기의 부가에도 불구하고, pH는 본질적으로 일정하게 유지되는 방식으로 작용한다. 완충제 용량은 타당한 보존 수명(즉, 저장 조건들 하)을 위해 제품 pH(예, pH 드리프트)의 변화를 방지하기에 충분히 클 수 있지만, 본 발명의 안과용 제형들의 완충제 용량은 눈에 투여함에 따라 생리적 pH로 제품의 고속 적용을 허용하기에 충분히 낮아야 한다. 일 구체예에 따라, 안과용 제품들에 대한 완충제 용량은 0.05 내지 1.0 범위 내여야 한다, 바람직한 완충제 용량 및 가장 바람직한 완충제 용량은 특정한 본 발명의 조성물들에 대해 각각 0.02 내지 0.2 및 0.01 내지 0.1 범위이다. 완충제 용량은 다음 식에 의해 결정된다:

<50> $$^{*}\beta = \Delta B/\Delta pH$$

<51> 여기서 β는 완충제 용량이고, ΔB는 완충제 용액 1리터의 pH를 변화시키기 위한 강한 산/염기의 그람 당량이고, ΔpH는 강한 산/염기를 부가함으로써 유발된 변화이다.

<52> 일 구체예에 따라, 적절한 완충제 시스템들은 다음 산들의 나트륨 염들일 수 있다: 아세트산; 아스코르브산; 붕산; 카르본산; 인산; 시트르산; 글루콘산; 락트산; 및 프로피온산. 카르본산 또는 프로피온산의 칼슘염들은 인산의 칼륨염과 같이 적절한 완충제 시스템을 형성한다. 트리스 완충제(트로메타민)는 대사성 아시도시스의 정정을 위한 알칼라이저로서 정맥내로 사용되고, 본 발명의 바람직한 완충제들 중의 하나이다. 다른 바람직한 완충제들은 아세테이트, 포스페이트, 시트레이트 및 보레이트이다. 특정한 경우에, 단백질들의 아미노산 잔기들의 양성자 공여체 및 양성자 수용제 기들을 포함하는 완충제 시스템은 산-염기 또는 아민-염기 완충제에 바람직할 수 있다.

<53> 사용된 완충제 기질의 특정량은 다양할 것이고, 본 발명의 조성물의 안정성에 적절한 pH-환경을 유지하고, 생리학적으로 허용되는 pH 범위를 보장하고 유지하는데 필요한 양에 의존한다.

<54> 긴장제

<55> 본원에 열거된 것들 중에서 목적물은 생리학적 강장성(예, 0.9% 염수)에 대략하는 천연 눈물의 그것으로 본 발명의 안과용 조성물들의 강장성을 조절하는 것이다. 예를 들면, 염화나트륨, 칼륨 염화물, 염화칼슘, 덱스트로스 및/또는 만니톨이 본 발명의 퀩티드 작용제 제형에 부가될 수 있다. 긴장제의 양은 부가되어야 하는 특정 작용제에 따라 변화할 것이다. 일반적으로, 특정한 본 발명의 조성물들은 바람직하게는 150-450 mOsm 및 가장 바람직하게는 250-350 mOsm의 안과용으로 허용되는 삼투성을 최종 조성물이 갖게 하기에 충분한 양으로 긴장제를 가질 것이다.

<56> 바람직한 긴장제들은 나트륨 염들, 및 칼륨 염들, 특히 염화나트륨 및 염화칼륨이다. 가장 바람직한 긴장제는 염화나트륨이다.

<57> 윤활제/진통제/점성 증진제

<58> 일 구체예에 따라, 눈을 진정시키고, 표면 긴장을 감소시키고, 다른 방식의 소수성 상피 각막 표면의 보습성(접촉)을 개선시켜, 눈물의 일관도에 근사하게 하는 화합물들이 포함될 수 있다. 그러한 화합물들은 또한 본 발명의 조성물들의 점도를 증진시켜, 본 발명의 제형이 눈에 더 오래 머무르게 하고, 그에 따라 퀩티드 작용제가 더

오래 그의 치료 활성을 발휘하게 하거나 또는 목적하는 표적에 도달하도록 흡수한다.

<59> 안과용 제형 내의 적절한 점도 증진제들 및 특정한 본 발명의 조성물들에 사용된 이들의 농도 범위들은 다음을 포함하지만, 이들로만 제한되지 않는다: (a) 단량체성 폴리올류, 예를 들면 틸록사폴(0.1-1%), 글리세롤(0.2-1%), 프로필렌 글리콜(0.2 내지 1%), 에틸렌 글리콜(0.2-1%); (b) 중합체성 폴리올류, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 (예, PEG 300, PEG 400)(0.2-1%); (c) 셀룰로스 유도체 (셀룰로스 부류의 중합체들), 예를 들면 히드록시에틸셀룰로스 (0.2-2.5%), 히프로멜로스 (0.2-2.5%), 히드록시프로필메틸 셀룰로스(0.2-2.5%), 메틸셀룰로스(methycellulose)(0.2-2.5%); 카르복시메틸셀룰로스 소듐(0.2-2.5%), 히드록실프로필셀룰로스(0.2-2.5%); (d) 덱스트란류, 예를 들면 덱스트란 70 (다른 중합성 진통제와 사용될 때 0.1%); (e) 수용성 단백질들, 예를 들면 젤라틴 (0.01%); (f) 비닐 중합체류, 예를 들면 폴리비닐 알콜 (0.1-4%); 폴리비닐 피롤리딘(0.1-4%); (g) 다른 폴리올류, 예를 들면 폴리소르베이트 80 (0.2-1%); 포비돈 (0.1-2%); (h) 카르보머류, 예를 들면 카르보머 934P, 카르보머 941, 카르보머 940, 및 카르보머 974P, 및 (i) 다당류/글리코사미노글리칸류, 예를 들면 히알루로난 (히알루로란산/히알루로네이트) (0.1-3%), 콘드로이틴 설페이트(0.1-3%).

<60> 1개 이상의 점도 증진제가 담체(비히클)의 점도를 증가시키기 위해 본 발명의 조성물들에 부가될 수 있다. 본 발명의 퀩티드 작용제 제형의 담체 중의 바람직한 증진제는 카르복시메틸셀룰로스이다.

<61> 점도

<62> 점도는 스트레스가 가해질 때, 흐름 또는 형태의 변화에 대한 물질의 내부 저항을 기재한다. 물질(용액, 반-점성 겔, 현탁액, 유질 연고 및 연고 겔들(점성 겔들))의 점도는 프와즈 단위로 주어진다. 단위 센티프와즈("cp" 또는 복수형 "cps")는 0.01 프와즈와 동일하고, 제약학적 용도로 가장 빈번하게 사용된다. 점도를 증진시키기 위해 사용된 화합물들은 15 cps, 100 cps 등의 여러 등급으로 입수할 수 있다. 등급 번호는 증진제의 고정된 백분율의 수용액이 제조될 때 초래되는 점도를 의미한다. 일반적으로, 용액은 1% 또는 2%이지만; 이들은 특정 증진제들에 의해 4%만큼 클 수 있다. 점도는 20 또는 25℃에서 측정된다.

<63> 안과용 용액에서 적절한 점도는 25 내지 50 센티프와즈(cps)이다. 목적하는 점도를 생성하는데 필요한 증진제의 실제 농도는 증진제의 등급에 의존할 것이다. 예를 들면, 메틸셀룰로스 25 cps가 사용되는 경우, 1% 용액은 25 cps의 점도를 생성할 것이다. 메틸셀룰로스 4000 cps가 사용되는 경우, 0.25% 용액은 목적하는 점도를 제공한다. 표준 기준물들은 백분율 용액들 및 성분들의 등급에 의해 생산된 점도의 표를 제공한다.

<64> 일 구체예에 따라, 본 발명의 제형들은 >1 내지 100,000 센티프와즈(cps) 이상의 점도를 나타낼 것이다. 본 발명의 연고 조성물들(유질 또는 점성 겔들)은 100,000 cps 이상의 점성 등급을 가질 수 있다. 이는 안과용 연고들이 의도되는 사용 영역으로부터 이들이 벗어나 유동하는 것을 방지하도록 방치될 때 농축되도록 의도되기 때문이다. 도포 후 및 시간이 경과됨에 따라, 이들 연고가 증착된 결막 낭 또는 눈의 표면 상의 온도는 이들 연고들이 "용융"되게 하고 유동하기 시작하게 할 것이다.

<65> 여러가지 본 발명의 제형 유형들의 바람직한 점성 범위들은 아래 표에서 밝혀진다:

<66> 제형 유형 점도 범위(cps)

<67>

수용액	>1 내지 <1000
현탁액	>1 내지 <1000
겔	>3 내지 40,000
연고, 겔	>20,000 내지 100,000
연고, 유질	>20,000 내지 100,000

<68> 환원제/항산화제/산소-격리제

<69> 특정한 본 발명의 조성물들은 산화에 의해 저하될 가능성을 갖는다. 결과적으로, 본 발명의 조성물들의 제조 단계들, 조절 및 포장은 (1) 질소 또는 아르곤 등의 치밀한 불활성 가스로 산소를 대체하고, (2) 산화 효과를 최소화시키기 위해 환원제를 부가하고, (3) 미끼 분자의 도입에 의해 산화에 민감한 본 발명의 조성물들을 보호하는 것을 포함할 수 있다.

<70> 0.1% 이상의 농도로 안과용 조성물에 사용될 수 있는 통상의 항산화제(환원제)는 소듐 설파이트, 소듐 티오설파이트, 소듐 비설파이트, 소듐 메타비설파이트, 및 티오우레아이다. 설파이트류는 특정한 사람들에서 알레르기-타입 반응들을 유발할 수 있고; 결과적으로 이러한 유형의 항산화제를 섭취한 환자들은 항산화제를 함유하는 본

발명의 조성물로 치료받기 전에 이러한 잠재적인 반응에 관하여 문제를 가질 수 있다. 본 발명의 조성물들과 호환될 수 있는 다른 유용한 항산화제들은 아스코르브산, EDTA/디소듐 에데테이트, 아세트산, 시트르산, 글루타티온 및 아세틸시스테인이다. 이들 시약들은 또한 안정제들로서 간주될 수도 있다.

<71> 보호성 작용제를 격리하는 미끼 분자 또는 산소는 본 발명의 제형에 대한 산화 효과들을 최소화시키기 위해 본 발명의 제형에 대한 안정제로서 부가될 수 있다. 이 분자 유인제는 본 발명의 제형과 산화되는 동일한 능력을 적어도 가져야 한다. 메티오닌을 함유하는 본 발명의 조성물에 대한 하나의 그러한 미끼는 아미노산, 메티오닌 자체이다. 아미노산 및 메티오닌을 함유하는 본 발명의 조성물에 부가된 유리 메티오닌은 메티오닐 설폭사이드로 산화되는 과정에서 산소와 경쟁할 수 있다. 유리 산소를 소비하는 작용제는 본 발명의 조성물/펩티드 중의 다른 산소-반응성 아미노산들이 산화되는 것을 방지하는 것이다. 그러한 것으로 제한되지 않는 특정한 본 발명의 조성물들의 목적상, 유리(free) 산소-소비 작용제는 메티오닌이다.

<72> 안과용 연고/유질 연화제 베이스들

<73> 안과용 연고들은 현탁액들 및 특정 용액들보다 눈과 더 오래 접촉하도록 활성제를 유지하는 경향이 있다. 대부분의 연고들은 눈물액에 의해 용이하게 제거되지 않으므로, 시각을 흐리게 하는 경향이 있다. 따라서, 연고들은 일반적으로 낮 동안 사용된 점안액에 대한 보조 치료제로서 밤에 사용된다.

<74> 본 발명의 조성물들의 유질 연고 베이스들은 모두 체온에 근접한 융점을 갖는 미네랄 오일, 페트롤라텀 및 라놀린의 혼합물들이다. 본 발명의 화합물들의 경우에, 이 조성물들은 미네랄 오일, 페트롤라텀 또는 라놀린을 포함할 수 있다. 일 구체예에 따라, 바람직한 조성물들은 페트롤라텀, 미네랄 오일 및 라놀린의 조합물을 포함한다. 가장 바람직한 조성물은 백색 페트롤라텀, 미네랄 오일 및 라놀린(무수)을 함유하는 연고 조합물이다.

<75> 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제는 용해에 영향을 미치도록 소량의 순수한 물 또는 0.9% 염수에 용해된다. 이러한 수용액은 무수 라놀린 내로 혼입되고, 이어서 "액체" 라놀린(10% 이하)은 나머지 연고/유질 연화제 베이스 성분들, 미네랄 오일(30% 이하) 및 백색 페트롤라텀(60% 이하)과 혼합된다

<76> 안과용 연고 튜브들은 전형적으로 대략 1-5그램, 바람직하게는 3.5그램의 연고들을 소량으로 유지하고, 투약 목적으로 인치 또는 그의 분획들로 측정된 좁은 대역의 연고의 압출을 허용하는 좁은 게이지 팁들로 장착된다.

<77> 보존제

<78> 무균성은 모든 안과용 제형들의 절대적인 필수 요건이다. 오염된 제형들은 궁극적으로 실명을 유발할 수 있고, 특히 P. 아에루기노사 미생물이 연루되는 경우 눈 감염증을 초래할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 바의 눈의 제형들은 무균성을 보장하는 본 발명의 조성물들의 용액, 겔, 현탁액 및 연고들에 대한 독특한 기술들을 사용하여 제조될 수 있다. 무균성 제형들은 무균 용기들 내에 포장되어야 한다. 대부분의 국소 안과용 제품들은 전형적으로 다중 투약형으로 포장된다. 그와 같이, 보존제들은 사용 중인 다른 무균 제품의 미생물에 의한 오염을 방지하기 위해 요구된다. 적절한 보존제들은 다음: 4차 암모늄 화합물들(염들), 예를 들면 염화 벤잘코늄(0.001 내지 0.02%), 염화 벤제토늄, 염화 세탈코늄, 세트리미드, 브롬화 벤조도데시늄 및 염화 벤족소늄; 티오살리실산의 알킬-수은염류, 예를 들면 티메로살(0.001 내지 0.005%); 파라벤류, 예를 들면 메틸파라벤 및 프로필파라벤; 킬레이트제, 예를 들면 디소듐 에데테이트, 소듐 글루코네이트, 소듐 프로피오네이트; 다른 작용제들, 예를 들면 클로로부탄올, 붕산, 소르브산, 페닐에탄올(0.25%); 푸라이트® 클로린 디옥사이드; 폴리쿠애드® 폴리쿠에이트뮴-1 (0.001%); 및 알독스® 미리스타미도프로필 디에틸아민(0.005%); 또는 당업계의 숙련자들에게 공지된 다른 작용제들을 포함한다.

<79> 그러한 보존제들은 세균, 곰팡이 및 진균에 의해 유발되는 사용중 2차 미생물 오염에 대항하여 보호를 보장하기 위해 0.001% 내지 1.0%(w/v) 레벨로 전형적으로 사용된다.

<80> 안과용 제형들 중에 사용하기 위해 현재 승인된 다음의 선택된 보존제들의 최대 농도는 아래 표에 나타낸다:

<81>

작용제	최대 농도%
염화 벤잘코늄(BAK)	0.01
염화 벤제토늄	0.01
클로로부탄올	0.5
페닐머큐릭 아세테이트	0.004
페닐머큐릭 나이트레이트	0.004
티메로살(티오머살)	0.01
메틸파라벤	0.2
프로필파라벤	0.04

<82> 출처: OTC 안과용 약물 제품들에 대한 FDA 고문 패널, 1979년 12월, 최종 보고서

<83> 적절한 보존제의 선택은 선택된 본 발명의 조성물이 갖는 그의 항-미생물 효과에 기초한다. 본 발명의 제형들에 사용하기 바람직한 보존제들은 메틸파라벤(0.080%-1%) 및 프로필파라벤(0.016%-0.024%)의 조합물, 염화 벤잘코늄(BAK)(0.005%-0.02%, 여기서 0.01% w/v가 가장 바람직한 경우), BAK 및 EDTA의 조합물(0.01-0.5%)이고, 함께 사용될 때 상승 효과를 갖는다.

<84> 본 발명의 단위 복용량 조성물들은 멸균되지만 보존되지 않을 것이다. 대부분의 그러한 조성물들은 특정 보존제들을 함유하지 않을 것이다. 결과적으로, 이들 조성물들은 재사용될 수 없거나, 또는 일단 개봉되면 폐기되어야 한다.

<85> 벌킹제/안정제

<86> 벌킹제/안정제(들)은 장기간 저장되는 동안 본 발명의 조성물을 포함하는 윤활제, 연화제 또는 비히클 증진제의 수화 상태를 유지하는 것이 유리할 수 있다. 시간 경과 후 이들 사슬들의 수화 상태의 환원을 선호하는 이들 기질들의 중합체 사슬들 내에서 또는 그 사이에서 연합 발생이 나타난다. 이들 연합은 본 발명의 눈 제형/조성물의 점도 및 텍스춰의 변화로서 만연될 수 있는 중합체 사슬들 내 및 그 사이의 수소 결합들의 형태일 수 있다. 주로 당류인 동결 건조 벌킹제들은 스트레스 보호제들로 고려될 수 있고, 동결 건조 주기 동안 화합물들을 보호한다. 수화의 이러한 환원된 상태를 크게 감속화 또는 제거하는 작용제들은 안정화 또는 수화-증진 작용제의 부류인, 0.2 내지 5중량% 농도의 폴리올류이다. 대표적인 그러한 폴리올류는 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 자당, 관련된 당류 등이다. 가장 바람직한 안정제는 0.2 내지 5중량% 범위 농도의 투시성 만니톨이다.

<87> 추가로, 50 mM 아미노산 안정제들, 예를 들면 알라닌(Ala), 리신(Lys), 글리신(Gly), 및 글루탐산(Glu)이 동결건조 후 재구성된 수용액으로부터 회수를 개선하기 위해 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 함유하는 제형된 펩티드 작용제 내로 혼입된다. 바람직한 아미노산 안정제들은 아르기닌 및 글리신인 한편, 가장 바람직한 50 mM 아미노산은 글리신이다.

<88> 본 발명의 펩티드 투여

<89> 전형적인 국소 전달(표면 작용 효과를 위함)

<90> 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제들은 치료를 위한 국소 효과용으로 눈의 표면에 투여되고, 예를 들면:

<91> 1. 화학적 화상, 재발된 각막 침식, 수술하는 동안 상피 괴사, 각막 재표면화 공정들, 레이저-보조된 각막 회복 수술(LASIK)에 의해 유발되지만, 이들로만 제한되지 않는 각막 상피 부상;

<92> 2. BAK 등의 4차 암모늄염에 의해 유발된 각막 상피 망막화;

<93> 3. 치료하기 위한 눈의 염증(단독 또는 코르티코스테로이드류와의 조합), 예를 들면 결막염, 안검염, 각막염, 포도막염, 공막염, 망막염, 눈 신경염 및 일시적 동맥염;

<94> 4. 미생물 감염증 (단독으로 또는 항균제, 항진균제 또는 항비루스제와의 조합물로 또는 항미생물제 및 항염증제와의 조합물로);

<95> 5. 건조 안구 증후군(안구 건조증);

<96> 6. 충혈 안구 [눈을 하얗게 하기 위해 단독으로, 또는 눈 충혈 완화제(결막염의 아드레날직 혈관 수축제들), 예를 들면 에페드린, 나파졸린, 페닐에피린, 테트라히드로졸린 및 항히스타민제, 예를 들면 페니라민 말레에이트)와의 조합물로];

<97> 7. 상승된 안내압력(IOP) 및 녹내장; 및

<98> 8. 외상 또는 수술 후 또는 여러 안구 자극 질환들에서 염증 또는 자극 상태들.

<99> 국소용의 본 발명의 펩티드 작용제들은 용액들, 현탁액들, 겔들 및 연고들로서 제형된다. 본 발명의 펩티드 작용제 제형들은 직접적으로 또는 콜라겐 스폰지들, 삽입물들 등으로 간접적으로 투여될 수 있다. 국소용 안염들을 포함하는 모든 안과용 제품들은 눈의 미생물 오염을 방지하기 위해 그의 최종 용기 내에서 멸균되어야 한다. 보존제들은 일단 용기가 개방되면 멸균성을 유지하기 위해 1회 이상 사용하기 위한 다중 투약형 용기 내에 포장될 때의 제형에 부가된다. 안과용 제형들은 제형의 pH, 완충제 용량, 점도 및 강장성이 조심스럽게 조절되는 것을 필요로 한다. 바람직한 pH 범위, 완충제들, 점도들 및 강장성들이 본원에 개시되어 있다.

<100> 전형적인 제형: 점안액용 국소용 용액

<101> 국소용으로 도포된 본 발명의 펩티드 제형들의 각각의 밀리리터는 아래 나타낸 바와 같이 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 다음 펩티드 작용제를 함유한다:

<102> 약 0.001 내지 1,000 mg/ml, 바람직하게는 약 0.01 mg/ml 내지 600 mg/ml 범위의 농도의 펩티드, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mg/ml 내지 60 mg/ml의 농도의 펩티드, 가장 바람직하게는 약 1 mg/ml 내지 6 mg/ml의 농도의 펩티드.

<103> 바람직한 담체/비히클: 20 mM 소듐 시트레이트; 50 mM 글리신; 3% 자당; pH를 조절하기 위한 NaOH 또는 HCl; 정제수, USP.

<104> 전형적인 제형: 점안액용 국소용 현탁액

<105> 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT를 포함하는 펩티드 작용제를 함유하는 안과용 현탁액에 관하여, 입자들은 눈에 대한 자극을 최소화하기 위해 10 미크론 미만의 크기여야 한다. 이들은 용해되지 않은 고체 입자들이 결막에 접착되게 하는 경향이 있다. 약물이 흡수됨에 따라, 이들 입자들은 흡수된 약물을 다시 채우기 위해 용해될 것이다. 이러한 저장기 또는 데포(depot) 작용은 용액에 비교하여 현탁액의 접촉 시간 및 작용 기간을 증가시킨다.

<106> 국소용으로 도포된 본 발명의 펩티드 제형들의 각각의 밀리리터는 아래 나타낸 바와 같이 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 다음 펩티드 작용제를 함유한다:

<107> 약 0.001 내지 1,000 mg/ml, 바람직하게는 약 0.01 mg/ml 내지 600 mg/ml 범위의 농도의 펩티드, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mg/ml 내지 60 mg/ml의 농도의 펩티드, 가장 바람직하게는 약 1 mg/ml 내지 6 mg/ml의 농도의 펩티드.

<108> 바람직한 담체/비히클: 폴리(락티드-코-글리콜리드) PLGA 미소구들 중의 펩티드-캡슐화; 20 mM 소듐 시트레이트; 50 mM 글리신; 3% 자당; pH를 조절하기 위한 NaOH 또는 HCl; 정제수, USP.

<109> 전형적인 제형: 점안액용 국소용 겔

<110> 국소용으로 도포된 본 발명의 펩티드 제형들의 각각의 밀리리터는 아래 나타낸 바와 같이 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 다음 펩티드 작용제를 함유한다:

<111> 약 0.001 내지 1,000 mg/ml, 바람직하게는 약 0.01 mg/ml 내지 600 mg/ml 범위의 농도의 펩티드, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mg/ml 내지 60 mg/ml의 농도의 펩티드, 가장 바람직하게는 약 1 mg/ml 내지 6 mg/ml의 농도의 펩티드.

<112> 바람직한 담체/비히클: 카르복시메틸셀룰로스 소듐(0.5 내지 1%); 이염기성 소듐 포스페이트; 염화나트륨; 프로필렌 글리콜; 메틸파라벤; 프로필파라벤; pH를 조절하기 위한 NaOH/HCl; 정제수, USP.

<113> 전형적인 제형: 국소용 연고

<114> 국소용으로 도포된 본 발명의 펩티드 제형들의 각각의 밀리리터는 아래 나타낸 바와 같이 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 다음 펩티드 작용제를 함유한다:

<115> 약 0.001 내지 1,000 mg/ml, 바람직하게는 약 0.01 mg/ml 내지 600 mg/ml 범위의 농도의 펩티드, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mg/ml 내지 60 mg/ml의 농도의 펩티드, 가장 바람직하게는 약 1 mg/ml 내지 6 mg/ml의 농도의 펩티드.

<116> 바람직한 담체/비히클(1): 카르복시메틸셀룰로스 소듐(2.5%); 이염기성 소듐 포스페이트; 프로필렌 글리콜; 메틸파라벤; 프로필파라벤; 염화나트륨; pH를 조절하기 위한 NaOH/HCl; 정제수

<117> 바람직한 담체/비히클(2): "액체" 라놀린(10%); 미네랄 오일(30%), 및 백색 페트롤라텀(60%).

<118> 스테로이드-절약 효과를 위한 전형적인 국소 전달

<119> 코르티코스테로이드는 다양한 자극제에 대한 염증 반응을 억제한다.

<120> • 덱사메타손 안과용 현탁액(0.1%): 덱사메타손 안과용 연고(0.05%); 및 덱사메타손 소듐 포스페이트 안과용 용액(0.1%)

<121> • 플루오로메톨론 안과용 현탁액(0.1%): 플로오로메톨론 안과용 현탁액(0.25-1%); 및 플루오로메톨론 아세테이트 안과용 현탁액(0.1%)

<122> • 로토프레드놀 에타보네이트(0.5%)

<123> • 메드리손 안과용 현탁액(1%)

<124> • 프레드니솔론 아세테이트 안과용 현탁액(0.12-1%) 및 프레드니솔론 소듐 포스페이트 안과용 용액(0.125-1%)

<125> • 리멕솔론 안과용 현탁액(1%)

<126> 그러나, 이들 작용제들은 안내 압력(IOP)을 상승시킬 수 있고, 민감한 개개인들에서, 눈의 신경에 대한 손상으로 인한 녹내장, 시각적 예리함 및 시야의 결함, 및 후부 서브캡슐러 백내장 형성을 유발할 수 있다. 백내장 형성은 과다 복용, 장기 사용에 의해 유발하기 쉬운 합병증이다. 일부 코르티코스테로이드류, 예를 들면 플루오로메톨론 아세테이트, 메드리손, 및 로테프레드놀은 무엇보다도 IOP의 적은 상승을 유발한다. 연장된 사용은 숙주 면역 반응을 억제하고, 따라서 눈 조직으로부터 유리되는 진균 및 바이러스로부터의 2차 눈 감염증의 확립을 보조한다. 국소용 코르티코스테로이드류는 상처 치료를 지연 또는 서행시키는 것으로 공지되어 있다.

<127> 자극제에 대한 염증 반응을 억제하기 위해 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 보존성 변종을 포함하는 본 발명의 펩티드 작용제를 함유하는 국소용으로-도포되는 점안액들 또는 연고들의 투여는 스테로이드-절약에 대한 잠재성을 갖는다.

<128> 전형적인 안내(Intraocular) 약물 전달-결막/공막 설치

<129> 국소용의 결막 도입 경로는 전방부 세그먼트 내로의 약물의 침투에서 중요한 역할을 한다. 더욱이, 국소 도포된 약물들은 결막으로부터 공막에 대해 액세스되는 것으로 보인다. 공막을 통해 수송 또는 확산될 가능성은 노화에 의해 현저히 감소되지 않는 그의 큰 수화 정도, 하이포셀룰러리티 및 삼투성에 의해, 이러한 조직의 큰 액세스 가능한 영역에 놓인다. 그와 같이, 본 발명의 조성물들은 이러한 비침습적인 투여 경로에 의해 후방 세그먼트로 그들의 경로를 찾음을 인식할 수 있다. 데이터는 공막이 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제보다 훨씬 큰 고분자량 화합물들(~150 kD)에 용이하게 삼투될 수 있음을 제안한다. 국소로-도포된 네파페낙은 VEGF의 생산을 감소시킴으로써 맥락막 및 망막 신경혈관화를 억제하고, 인슐린과 같은 고분자량 펩티드(5.8 D)는 국소 투여 후 망막 및 눈 신경에서 축적될 수 있다는 현재의 발견은 국소로 도포된 본 발명의 조성물들 (이들 모두는 <150 kD의 분자량을 가짐)은 결막 침투를 통해 후방부 세그먼트에 도달할 뿐만 아니라, 이들은 치료 효과적일 수 있음을 지시한다. 상기한 바의 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제들의 국소용 용액, 현탁액, 겔들 또는 연고들은 국소용 결막 및 공막 도포용의 적절한 제형들이다.

<130> 추가로, 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제의 본 발명의 조성물을 주사함으로써 이루어지는 결막하 투여는 포도막염 및 내안구염, 및 녹내장 등의 심각한 눈의 감염증 및 눈의 염증을 치료하기 위해 본 발명의 조성물에 민감한 항염증 및 항미생물 레지멘을 전달하는데 유용하다.

<131> 바람직한 주사용 제형: 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제의 각각의 ml:

<132> 약 0.001 내지 1,000 mg/ml, 바람직하게는 약 0.01 mg/ml 내지 600 mg/ml 범위의 농도의 펩티드, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mg/ml 내지 60 mg/ml의 농도의 펩티드, 가장 바람직하게는 약 1 mg/ml 내지 6 mg/ml의 농도의 펩티드.

<133> 바람직한 담체/비히클: 20 mM 소듐 시트레이트; 50 mM 글리신; 3% 자당; pH를 조절하기 위한 NaOH 또는 HCl; 주사용수, USP.

<134> 전형적인 안내 약물 전달 - 트랜스 각막 주입(instillation)

<135> 국소로 도포된 약물들은 소수성 각막을 통해 눈내의 환경 내로 침투하지만; 트랜스 각막 수송은 약물의 10분의 일 내지 3이 눈으로 침투하는 한편, 약물은 초 상피층에 한정된 체로 남겨지는 것으로 추정되는 바와 같이 가장 효과적인 공정은 아니다. 각막을 가로질러 본 발명의 펩티드 조성물들의 수동적인 확산은 이들의 용해도, 분자량 및 이온화 정도에 의해 크게 영향을 받는다. 순수한 음의 전하 및 비교적 큰 분자량을 갖는 본 발명의 펩티드 작용제는 국소로 도포되는 약물로서 제형됨에 따라 본래의 각막으로 침투되기 어려운 것으로 밝혀졌다. 이는 각막 내의 상피 세포들 사이에 편재된 공극들이 약 500 분자량 이하의 작은 분자들만의 파라셀룰러(paracellular) 침투를 허용한다는 사실에 의해 지원된다. 그러나, 손상되지 않은 각막 상피가 침식에 의해 부패되지 않은 경우, 또는 상피 세포들 간의 치밀한 결속을 개방시키는 기질 또는 침투제에 노출된 경우, 본 발명의 조성물들은 각막을 통해 눈 내의 공간으로 더욱 효율적으로 통과할 것이다.

<136> 상기한 바의 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제들의 국소용 용액들, 겔들 또는 연고들은 트랜스 각막 주입(instillation)에 적절한 제형들이다.

<137> 전형적인 눈 내의 약물 전달 - 눈 주변 주사

<138> 본 발명의 펩티드 작용제들의 눈 주변 주사 제형들은 전방부 포도막염, 후방부 포도막염, 내안구염, 및 눈 신경증 등의 염증 상태들에서 및 눈 염증이 국소 점안액 단독에 반응하지 않는 경우들에 사용된다. 펩티드 작용제는 결막 바로 아래에 도는 테논(Tenon) 캡슐 아래 공간에 주사된다. 여기서, 더 많은 흡수가 발생하고, 결과적으로 더 많은 약물이 목적 부위에 이용될 수 있다. 눈 주위 주사는 국소 치료에 부가적이지만, 편의성이 결여되어 있고, 제1 라인 치료로 고려되는 것으로 잘-허용되지 않는다.

<139> 바람직한 주사용 제형: 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 다음 펩티드 작용제의 각각의 ml:

<140> 약 0.001 내지 1,000 mg/ml, 바람직하게는 약 0.01 mg/ml 내지 600 mg/ml 범위의 농도의 펩티드, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mg/ml 내지 60 mg/ml의 농도의 펩티드, 가장 바람직하게는 약 1 mg/ml 내지 6 mg/ml의 농도의 펩티드.

<141> 바람직한 담체/비히클: 20 mM 소듐 시트레이트; 50 mM 글리신; 3% 자당; pH를 조절하기 위한 NaOH 또는 HCl; 주사용수, USP.

<142> 전형적인 눈 내의 약물 전달 - 인트라비트리얼/인트라 수성 투여

<143> 트랜스 각막, 트랜스 결막, 및 트랜스 공막 수송에 대한 대안으로서, 눈 내 조직들에 본 발명의 펩티드 작용제들을 전달하는 것은 유리질 또는 수질 공간 내로 주입함으로써 달성될 수 있다. 유리질은 하이드로겔(물, 히알루론산 및 콜라겐)으로 제조되고, 이는 망막 및 렌즈 사이의 공간을 충전시키는 한편, 수질은 렌즈와 홍채 사이의 공간을 충전시키는 물 유체이다. 용액으로서 제형된 본 발명의 펩티드 작용제의 유리질간 또는 수질간 주입은 눈내 조직을 펩티드 작용제에 즉각적으로 노출시키는 것을 허용한다. 본 발명의 작용제의 연속적인 눈 내 존재를 달성하기 위해, 유리질로부터 신속히 제거될 수 있고, 내안구염의 위험성, 렌즈에 대한 손상, 망막 분리 위험을 증가시키고, 불량하게 견뎌질 수 있는 반복되는 주사를 필요로 한다. 이러한 장애를 명확히 하기 위해, 본 발명의 펩티드 작용제는 포스포리피드 멤브레인들, 즉, 리포좀류, 생분해성 미소구들, 나노입자들 또는 L-락티드, 글리콜리드, 카르포락톤, 디옥사논, 시클릭 카르보네이트류 및 이들의 유도체들의 다중축합에 의해 제조된 폴리에스테르류를 포함하는 생분해성 락톤 기재 중합체들 내에서 캡슐화될 수 있다. 각각 폴리(락트산) PLA 및 폴리(글리콜산) PGA로서 공지된 폴리락티드(polylactide) 및 폴리글리콜리드 및 특히 이들의 공중합체들 폴리(락티드-코-글리콜리드) PGLA는 가장 많이 연구되는 생분해성 중합체들이고, 이들은 또한 본 발명의 펩티드 작용제들에 대한 담체들로서 적용될 수도 있다. 추가로, LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제와 합성 및 천연 중합체들, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 시클로덱스트란류를 포함하는 덱스트란과의 공유 결합 등의 펩티드-중합체 콘주게이트들은 개선된 약물 동태학적 프로필을 허용하고, 본 발명의 펩티드 간극의 감소를 초래한다.

<144> 본 발명의 펩티드 작용제의 유리질간 또는 수질간 투여는 눈의 염증, 눈의 감염증(세균, 진균 또는 바이러스) 및 녹내장 안구의 치료에서 아웃플로우 경로 세포들에서 F-액틴 구조를 조절함으로써 이루어짐을 지시한다(Read AT et al., Exp Eye Res, 2006 Jun:82(6):974-85).

<145> 바람직한 주사용 제형: 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 다음 펩티드 작용제의 각각의 ml:

<146> 약 0.001 내지 1,000 mg/ml, 바람직하게는 약 0.01 mg/ml 내지 600 mg/ml 범위의 농도의 펩티드, 더욱 바람직하게는 약 0.1 mg/ml 내지 60 mg/ml의 펩티드, 가장 바람직하게는 약 1 mg/ml 내지 6 mg/ml의 농도의 펩티드.

<147> 바람직한 담체/비히클(1): 20 mM 소듐 시트레이트; 50 mM 글리신; 3% 자당; pH를 조절하기 위한 NaOH 또는 HCl; 주사용 수, USP.

<148> 바람직한 담체/비히클(2): PLGA 미소구들 중의 펩티드 캡슐화; 20 mM 소듐 시트레이트; 50 mM 글리신; 3% 자당; pH를 조절하기 위한 NaOH 또는 HCl; 주사용 수, USP.

<149> 전형적인 제형 투약:

<150> 국소용 용액 및 현탁액:

<151> 투약당 1점적 및 투여 간에 적어도 5분이 권장된다. 눈에 1점적을 주입한 직후, 이러한 경로를 통해 약물 손실률을 감소시키기 위해 1분 또는 2분 동안 누낭에 압력을 가한다. 주사용 투약: 27-30 게이지 바늘, 0.5인치 길이 사용.

<152> 일 구체예에 따른 조성물은 동결 건조된 형태로, 또는 동결 건조될 수 있는 형태로, 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제 또는 LKKTET 또는 LKKTNT 펩티드 또는 그의 보존성 변종의 생산을 자극하는 자극제를 포함하고, 이 조성물은 추가로 적어도 하나의 아미노산 안정제를 포함한다. 이 조성물은 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제, 또는 LKKTET 또는 LKKTNT 펩티드 또는 그의 보존성 변종의 생산을 자극하는 자극제, 및 적어도 하나의 동결 건조 벌킹제 또는 아미노산 안정제를 포함할 수 있고, 이 조성물은 동결 건조된 형태이다. 이 조성물은 수성 매질 중에서 목적하는 생리학적으로 허용되는 pH로 조성물의 pH를 조절할 수 있는 적어도 하나의 산성 또는 염기성 pH 조절제, 및 상기 수성 매질 중에 상기 목적 pH를 실질적으로 유지하기 위한 완충제를 추가로 포함할 수 있다. 아미노산 안정제는 알라닌, 리신, 글리신 또는 글루탐산 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 아미노산 안정제는 적어도 하나의 50 mM 아미노산 안정제를 포함할 수 있다. 아미노산 안정제는 50 mM 글리신을 포함할 수 있다. 이 조성물은 추가로 카르보하이드레이트, 당 알콜류, 모노-, 디-, 및 폴리-당류, 폴리올류, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 자당 또는 덱스트로스 중의 적어도 하나를 포함하는 벌킹제를 포함할 수 있다. pH 조절제는 NaOH 또는 HCl 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 완충제는 아세트산, 아스코르브산, 붕산, 카본산, 인산, 시트르산, 글루콘산, 락트산 또는 프로피온산 중의 적어도 하나의 나트륨염, 탄산 또는 프로피온산의 칼슘염, 또는 인산의 칼륨염, 트리스 완충제, 아세테이트, 포스페이트, 시트레이트 또는 보레이트 완충제들 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 완충제는 시트르산 나트륨일 수 있다. 이 완충제는 약 0.05-1.0의 완충제 용량을 가질 수 있다. 이 완충제는 약 0.02-0.2, 또는 약 0.01-0.1의 완충제 용량을 가질 수 있다. 목적하는 pH 레벨은 약 3.5-11.5, 약 3.5-9, 약 4.5-8, 또는 약 5.0-7.8 범위일 수 있다. 목적하는 pH 레벨은 약 5.5일 수 있다. 펩티드 작용제는 아미노산 서열 KLKKTET, 아미노산 서열 LKKTETQ, Tβ4, Tβ4의 N-말단 변종, Tβ4의 C-말단 변종, 또는 Tβ4의 이소 형태를 포함할 수 있다. 이 조성물은 추가로 수성 매질을 포함할 수 있고, 여기서 상기 펩티드 작용제는 약 0.001-1,000 mg/ml 범위의 농도로 상기 수성 매질 중에 존재한다. 이 조성물은 적어도 하나의 스테로이드를 추가로 포함할 수 있다.

<153> 다른 구체예에 따른 조성물은 환자의 피부 조직에 투여하기 위한 것으로, 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제, 또는 LKKTET 또는 LKKTNT 펩티드 또는 그의 보존성 변종의 피부 조직 내 생산을 자극하는 자극제를 포함하고, 이 조성물은 추가로 4차 암모늄염 및 상기 환자의 피부 조직에 도포하기 위한 국소용 담채를 포함한다. 이 펩티드 작용제는 아미노산 서열 LKKTET, 아미노산 서열 LKKTETQ, Tβ4, Tβ4의 N-말단 변종, 또는 Tβ4의 이소 형태를 포함할 수 있다. 4차 암모늄염은 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 펩티드 작용제는 약 0.001-1,000 mg/ml의 농도일 수 있고, 4차 암모늄염은 약 0.001-1중량%로 상기 조성물 중에 존재할 수 있다. 이 조성물은 용액, 겔, 크림, 페이스트, 로션, 분무제, 현탁액, 분산액, 고약, 하이드로겔, 연고 또는 발포제 제형의 형태로 존재할 수 있다. 이 조성물은 화장품용 제형일 수 있다.

<154> 다른 구체예에 따른 제약 또는 화장품용 조합물은 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제, 또는 LKKTET 또는 LKKTNT 펩티드 또는 그의 보존성 변종의 생산을 자극하는 자극제를 포함하고, 이 조합물은 추가로 4차 암모늄염을 포함하고, 상기 작용제 및 상기 염은 환자에게 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 이 펩티드 작용제는 아미노산 서열 LKKTET, 아미노산 서열 LKKTETQ, Tβ4, Tβ4의 N-말단 변종, 또는 Tβ4의 이소 형태를 포함할 수 있다. 4차 암모늄염은 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 이 조합물은 펩티드 작용제를 약 0.001-1,000 mg/ml의 농도로 포함하는 제약, 안과용, 또는 화장품용 조성물을 포함할 수 있고, 4차 암모늄염은 약 0.0001-1중량%로 상기 조성물 중에 존재할 수 있다. 이 조합물은 안과용으로 허용되는 담체를 추가로 포함하는 안과용 조성물을 포함할 수 있다. 이 조성물은 점안액 조성물을 포함할 수 있다.

<155> 추가의 구체예에 따라, 환자에게 4차 암모늄염을 투여함으로 기인하는 조직 악화, 부상 또는 손상을 치료하거나, 예방하거나, 억제하거나 또는 감소시키는 치료 방법은 4차 암모늄염을 환자에게 투여하는 단계, 및 상기 환자에게 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제, 또는 LKKTET 또는 LKKTNT 펩티드 또는 그의 보존성 변종의 피부 조직 내 생산을 자극하는 자극제를 투여하는 단계를 포함한다. 이 작용제는 상기 4차 암모늄염의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 상기 환자에게 투여될 수 있다. 그 작용제 및 상기 염은 조성물과 함께 투여될 수 있다. 이 조성물은 안과용으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 이 조성물은 점안액 조성물을 포함할 수 있다. 이 조성물은 용액, 겔, 크림, 페이스트, 로션, 분무제, 현탁액, 분산액, 고약, 하이드로겔, 연고 또는 발포제 제형의 형태로 존재할 수 있다. 펩티드 작용제는 아미노산 서열 KLKKTET, 아미노산 서열 LKKTETQ, Tβ4, Tβ4의 N-말단 변종, Tβ4의 C-말단 변종, 또는 Tβ4의 이소 형태를 포함할 수 있다. 4차 암모늄염은 염화벤잘코늄을 포함할 수 있다. 펩티드 작용제는 약 0.001-1,000 mg/ml 범위의 농도로 상기 조성물에 포함될 수 있고, 4차 암모늄염은 약 0.0001-1중량%로 상기 조성물 중에 존재할 수 있다.

<156> 또 다른 구체예에 따른 조성물은 아미노산 서열 LKKTET 또는 LKKTNT 또는 그의 보존성 변종을 포함하는 펩티드 작용제, 또는 LKKTET 또는 LKKTNT 펩티드 또는 그의 보존성 변종의 생산을 자극하는 자극제, 및 안과용으로 허용되는 담체, 항미생물적으로 효과적인 보존제, 상기 조성물에 안과용으로 허용되는 강장성을 제공하는 강장제, 안락감 증진제, 안과용으로 허용되는 바람직한 pH 레벨로 조성물의 pH를 조절할 수 있는 산성 또는 염기성 pH 조절제 중의 적어도 하나, 및 상기 목적하는 pH 레벨을 실질적으로 유지하기 위한 완충제를 포함할 수 있다. 이 조성물은 항산화제 또는 산소 격리제 중의 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 항산화제 또는 산소 격리제는 소듐 설파이트, 소듐 티오설파이트, 소듐 비설파이트, 소듐 메타비설파이트, 티오우레아, 아스코르브산, EDTA/디소듐 에덴테이트, 아세트산, 시트르산, 글루타티온, 아세틸시스테인 또는 메티오닌 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 항산화제 또는 산소 격리제는 약 0.0001-1.0중량% 범위의 농도로 상기 조성물 내에 존재할 수 있다. 항미생물적으로 효과적인 보존제는 4차 암모늄 화합물, 염화 벤잘코늄, 염화 벤제토늄, 염화 세탈코늄, 세트리미드, 브롬화 벤조도데시늄, 염화 벤족소늄, 티오살리실산의 알킬-수은염, 티메로살, 페닐머큐릭 나이트레이트, 페닐머큐릭 아세테이트, 페닐머큐릭 보레이트, 파라벤, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 킬레이트제, 디소듐 에덴테이트, 소듐 글루코네이트, 소듐 프로피오네이트, 알콜, 클로로부탄올, 벤질 알콜, 페닐 에탄올, 구아니딘 유도체, 클로로헥시딘, 폴리헥사메틸렌 비구아니드, 소르브산, 붕산, 클로린 디옥사이드, 폴리쿼테늄 또는 미리스타미도프로필 디에틸아민 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 보존제는 약 0.0001-5.5%(w/v) 범위의 농도로 상기 조성물에 존재할 수 있다. 이 조성물은 적어도 하나의 안과용으로 허용되는 안정제를 추가로 포함할 수 있다. 안정제는 폴리올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤, 자당, 아미노산 안정제, 알라닌(Ala), 리신(Lys), 글리신(Gly), 또는 글루탐산(Glu) 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 이 안정제는 약 0.01-10중량% 범위의 농도로 상기 조성물 중에 존재할 수 있다. 강장제는 이온성 화합물, 알칼리 금속 할라이드, 알칼리 토금속 할라이드, $CaCl_2$, KBr, KCl, LiCl, NaBr, NaCl, 붕산, 비이온성 화합물, 우레아, 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 프로필렌 글리콜 또는 덱스트로스 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 이 조성물은 약 50 내지 1000 mOsmol 범위의 삼투성을 갖는다. 조절제는 NaOH 또는 HCl 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 완충제는 아세트산의 나트륨염, 아스코르브산의 나트륨염, 붕산의 나트륨염, 탄산의 나트륨염, 인산의 나트륨염, 시트르산의 나트륨염, 글루콘산의 나트륨염, 락트산의 나트륨염, 프로피온산의 나트륨염, 탄산의 칼슘염, 프로피온산의 칼슘염, 인산의 칼륨염, 트리스 완충제, 아세테이트 완충제, 인산염 완충제, 시트르산염 완충제 또는 붕산염 완충제 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 목적하는 pH 레벨은 약 3.5-11.5 범위 내일 수 있다. 완충제는 약 0.05-1.0의 완충제 용량을 가질 수 있다. 펩티드 작용제는 아미노산 서열 KLKKTET, 아미노산 서열 LKKTETQ, Tβ4, Tβ4의 N-말단 변종, Tβ4의 C-말단 변종, 또는 Tβ4의 이소 형태를 포함할 수 있다. 이 조성물은 수성 매질을 추가로 포함할 수 있고, 여기서 상기 펩티드 작용제는 약 0.001-1,000 mg/ml 범위의 농도로 상기 수성 매질에 포함될 수 있다. 이 조성물은 용액, 겔, 크림, 페이스트, 로션, 분무제, 현탁액, 분산액, 고약, 하이드로겔, 연고 또

는 발포제 제형의 형태로 존재할 수 있다. 이 조성물은 점안액 조성물을 포함할 수 있다. 펩티드 작용제는 포스포리피드 멤브레인들, 리포좀들, 미소구들, 나노입자들 도는 생분해성 중합체들, 또는 펩티드-중합체 콘주게이트 중의 적어도 하나로 캡슐화되어 상기 조성물 중에 존재할 수 있다.

실 시 예

<157> 43 아미노산 분자인 티모신 베타 4($T\beta_4$)는 눈의 상처 치료를 촉진시키고, 눈의 염증을 감소시키고, 각막 상피에 대한 항-아폽토시스 작용을 갖는다. 본 연구에서, 염화벤잘코늄(BAK)에 노출되어 배양된 인간 각막 상피 세포들에 대한 작용이 측정되었다.

<158> 대략 80% 일치도로 인간 각막 상피 세포들이 15분 동안 0%, 0.001%, 0.01%, 또는 0.1% BAK로 처리되었다. 배양 배지 중에서 3 및 24시간의 회복 후, 세포 증식은 색도계 BrdU 혼입 분석을 사용하여 측정하였다. 아폽토시스는 색도계 애넥신-기재 세포 사망 분석을 사용하여 측정하였다. 연구는 1 mcg/ml $T\beta_4$의 존재 하에 반복되었고, 시험관내 복용량은 여러 공개된 연구들에서 효과적인 것으로 나타났다. 아폽토시스를 방지하는 Tb_4의 능력을 추가로 평가하기 위해, 각막 상피 세포들은 5일의 시간 경과에 걸쳐 0.01% BAK ± Tβ에 의해 처리되었다.

<159> 사용된 모든 BAK 농도에서, 각막 상피 세포 증식은 억제되었고, 아폽토시스는 증가하였고, 3 및 24시간의 회복 시간에 대조되도록 비교되었다. 3 및 24시간 시점에서, $T\beta_4$는 BAK의 유해한 효과를 방해하지 않고; 세포 증식은 Tb_4에 의해 촉진되지 않았고, 아폽토시스는 억제되지 않았다. 그러나, 배양액 중에서 더 오랜 시간에(2 내지 5일에), $T\beta_4$ 처리는 BAK-개시된 상피 세포 아폽토시스를 현저히 억제시켰다. 또한, $T\beta_4$-처리된 세포들은 5일 동안 매질 단독에서 배양된 것들에 비교하여 감소된 아폽토시스를 보였다.

<160> 많은 상업적으로 이용되는 눈 용액에 사용되는 보존제인 BAK는 배양액 중에서 각막의 상피 세포 아폽토시스를 유도하고, 장기간 노출이 각막 건강에 유해하다는 것을 시사한다. 본원에 보고된 연구는 $T\beta_4$가 BAK의 유해한 프로-아폽토시스 효과를 극복할 수 있음을 지시한다. 많은 BAK-함유 점안액은 전형적으로 장기간 동안 사용되기 때문에, $T\beta_4$는 이러한 보존제를 함유하는 용액에 대한 유용한 부가제인 것으로 지시된다.