



등록특허 10-2116303



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년05월29일
(11) 등록번호 10-2116303
(24) 등록일자 2020년05월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 47/32 (2017.01) *A61K 47/34* (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) *A61P 27/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7016988
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월10일
심사청구일자 2019년06월13일
- (85) 번역문제출일자 2019년06월13일
- (65) 공개번호 10-2019-0085038
- (43) 공개일자 2019년07월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/061108
- (87) 국제공개번호 WO 2018/089797
국제공개일자 2018년05월17일
- (30) 우선권주장
62/421,822 2016년11월14일 미국(US)
62/463,717 2017년02월26일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20070014833 A1*
WO2011106702 A2
KR1020050036166 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
왕, 밍우
미국, 애리조나 85718, 투손, 5620 앤. 카미노 아
르투로
왕, 신디, 에이.
미국, 애리조나 85718, 투손, 5620 앤. 카미노 아
르투로

(72) 발명자
왕, 밍우
미국, 애리조나 85718, 투손, 5620 앤. 카미노 아
르투로
왕, 신디, 에이.
미국, 애리조나 85718, 투손, 5620 앤. 카미노 아
르투로

(74) 대리인
특허법인(유한)아이시스

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 안구 표면 질환 치료를 위한 제형 및 관련 방법

(57) 요약

본 발명은 안구 건조증 (DED)과 같은 안구 표면 질환을 치료하기 위한 제제 및 관련 방법에 관한 것이다. 본 발
명의 제제는 운반체에 분산된 암브록솔 또는 이의 화학적 유도체(예, 암브록솔 염산염)를 포함하고, 임의로, 지
속적인 방출 특성을 제공하기 위한 생체적합성 중합체를 포함할 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/32 (2013.01)

A61K 47/34 (2013.01)

A61K 47/38 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 27/04 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

안구 건조증 (dry eye disease, DED) 치료를 위한 국소 투여용 조성물로서,

상기 조성물의 총 중량 또는 총 부피를 기준으로 0.01 중량 % 내지 20 중량 %의 암브록솔 (ambroxol) 및 이의 염으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 활성 성분; 및 완충 생리 식염수 (buffered saline solution)를 포함하는 운반체 (carrier)를 포함하고, 상기 조성물은 안구 표면에 국소 투여되는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 조성물은 5일 이상 하루 1회 이상 투여되는, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 조성물은 상기 조성물의 계속적인 적용 (application)을 제공하는 장치 (device)를 사용하여 투여되는, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

투여 후, 상기 조성물은 안구 건조증 증상의 일부 또는 전부를 완화시키는 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 암브록솔 (ambroxol) 및 이의 염으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 활성 성분은 상기 조성물의 총 중량 또는 총 부피를 기준으로 0.02 중량 % 내지 10 중량 %로 존재하는, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 암브록솔 (ambroxol) 및 이의 염으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 활성 성분은 상기 조성물의 총 중량 또는 총 부피를 기준으로 0.5 중량 % 내지 5 중량 %로 존재하는, 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 운반체 (carrier)에 용해된 생체적합성 중합체 (biocompatible polymer) 또는 생체적합성 중합체 내에 함침된 (impregnated) 암브록솔 (ambroxol)을 더 포함하는, 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 생체적합성 중합체는 폴리-2-하이드록시 에틸메타크릴레이트 (p-HEMA hydrogels), 폴리(락틱-코-글리콜산) (poly(lactic-co-glycolic) acid (PLGA), 폴리카프로락톤 (polycaprolactone, PCL), 하이드록시프로필 셀룰로오스 (hydroxypropyl cellulose), 아네코르타브 아세테이트 (Anecortave acetate, AnA), 젤라틴 (gelatin), 및 콜라겐 (collagen)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인, 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 염은 [트랜스-4-(2-아미노-3,5-다이브로모벤질 아미노)사이클로헥산올 염산염 (trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzyl amino)cyclohexanol hydrochloride)]인, 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 암브록솔 (ambroxol) 및 이의 염으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 활성 성분은 상기 조성물의 총 중량 또는 총 부피를 기준으로 0.01 중량 % 내지 2 중량 %로 존재하는, 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 안구 건조증 (DED) 및 이의 관련 상태와 같은, 안구 표면 질환을 치료하기 위한 제제 및 방법을 개시 한다.

배경 기술

[0002]

눈의 안구 표면 (ocular surface)은 각막의 투명성을 유지하고, 눈물 막 (tear film)을 조절하고, 눈을 침입으로부터 보호하는 복잡한 생물학적 영역이다. 안구 표면 질환 및 장애는 각막 및 눈물 막을 포함하는 눈의 표면에 부정적인 영향을 준다. 안구 표면 질환으로는 "만성 안구 건조 증후군 (chronic dry eye syndrome)", "안구 건조 증후군 (dry eye syndrome)", 또는 "건성 각막결막염 (keratoconjunctivitis sicca)"으로도 알려진 안구 건조증 (Dry Eye Disease, DED), 만성 안구 건조증 (chronic DED)이 있다. 안구 건조증 (Dry Eye Disease, DED)의 증상으로는 명확하지 않은 시력 (unclear vision), 자극 (irritation), 가려움증 (itching), 건조증 (dryness), 작열감 (burning), 광 민감성 (light sensitivity) 및 안구 표면 손상으로 인한 시력 손실 (loss of vision)의 가능성이 있다. 미국에서 50세 이상인 320만 명의 여성과 168만 명의 남성은 안구 건조증 (DED)의 영향을 받는 것으로 추정된다. 안구 건조증 (DED)에 대한 미국 헬스케어 시스템의 전체 연간 부담 (overall annual burden)은 약 34억 4천만 달러로 추정되며, 미국 인구의 안구 건조증 (DED) 합계 추정 비용 (total estimated cost)은 대략 554억 달러이다. 안구 건조증 (DED)의 유병률은 연령에 따라 선형적으로 증가하며 아시아 인구에서 더 높은 것으로 나타난다.

[0003]

현재, 안구 건조증 (DED)은 눈물 막의 항상성 상실을 특징으로 하는 안구 표면의 복합적 (multifactorial) 질환으로 간주되며, 눈물 막 불안정성 (tear film instability) 및 고 삼투압 (hyperosmolarity), 안구 표면 염증 (ocular surface inflammation) 및 손상, 신경감각 이상 (neurosensory abnormalities)이 병인적 역할을 하는 안구 증상을 동반한다.

[0004]

안구 건조증 (DED)을 치료하기 위한 현재의 임상 접근법은 점막 보호를 위한 윤활제의 국소 적용 (topical

application), 눈물 배수 (tear drainage)를 완화술(예를 들어, 눈물점 마개 (punctal plugs)가 눈의 눈물 배수관 (tear drainage canal)에 삽입되어 눈물의 체류 시간을 연장시키는 눈물점 폐쇄 (punctal occlusion)), 눈물 증발을 자연시키기 위한 눈꺼풀의 마이봄 샘 (meibomian gland) 기능을 향상시키는 치료법, 눈 보호구 (eye shields, 눈을 위한 수분 캠버 형태와 같은), 항 염증제 (anti-inflammatory agents) 투여 등을 포함한다. 미국 이외의 국가에서 안구 건조증 (DED) 치료는 눈에서의 물 분비 및/또는 점액 분비를 자극하는 것 또한 포함할 수 있다. 그러나, 현재의 임상 접근법은 안구 건조증 (DED) 환자의 상당수에게 일반적으로 충분한 증상 완화를 제공하지 못한다. 또한, 지속적인 치료 노력 (예를 들어, 점안제를 정기적으로 자주 사용)은 지루하고, 까다롭고 (일상의 바쁜 일정에 비례하여), 비용이 많이 들 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005]

본 발명은 안구 건조증 (DED) 및 이의 관련 상태와 같은, 안구 표면 질환을 치료하기 위한 제제 및 방법을 개시한다.

[0006]

본 발명의 제제는 운반체 (carrier)에 분산된 암브록솔 (ambroxol) 및/또는 이의 하나 이상의 유도체를 포함한다.

과제의 해결 수단

[0007]

본 발명의 제제는 운반체 (carrier)에 분산된 암브록솔 (ambroxol) 및/또는 이의 하나 이상의 유도체를 포함한다. 상기 운반체는 수성-베이스 (예를 들어, 멸균 생리 식염수)일 수 있고, 윤활제 (lubricants), 방부제 (preservatives), 이온 종 (ionic species), pH 조절제 (pH-adjusting agents) 또는 다른 바람직한 첨가제와 같은 다양한 첨가제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 제제는 암브록솔 (ambroxol) 또는 화학적 유도체의 지속적인 방출 (extended release)을 제공하기 위해 운반체에 용해된 적어도 하나의 생체적합성 중합체를 포함한다. 또는, 암브록솔 (ambroxol) 또는 이의 화학적 유도체가 담체 (vehicle)로서 함침된 (impregnated) 생체적합성 중합체(들) (biocompatible polymer(s))가 약물의 지속적인 방출 (extended release)을 제공한다. 본 발명의 제제는 눈에 국소 적용 (topical application)을 위해 고안되었으며, 용액 (solution), 겔 (gel), 점액제 (drop), 연고제 (ointment), 혼탁액 (suspension), 마이크로에멀젼 (microemulsion), 나노입자 분산액 (nanoparticulate dispersion), 리포좀 (liposome), 로션 (lotion) 및/또는 페이스트 (paste) 등의 형태를 취할 수 있다. 상기 본 발명에서 기술하는 제제는 수동으로 (예를 들어, 점안제로) 또는 사전에 결정된 기간에 걸쳐 상기 제제를 제어 가능하게 방출하는 장치와 같은 임의의 적절한 방식으로 눈에 적용될 수 있다.

발명의 효과

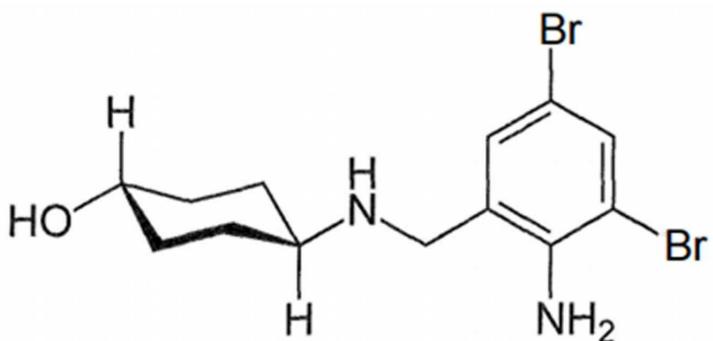
[0008]

본 발명은 DED 및 관련 증상의 치료를 위해 다양한 안구 국소 적용 제제를 개시한다. 본 발명의 제제 및 관련 방법은 이전의 치료 접근법과 상이하다. 특히, 본 발명에 개시된 제제는 결막 (안구 및 눈꺼풀 표면을 덮는 점막)을 자극할 수 있는 화합물을 포함하며, 눈물 막 (Tear film)의 양 (quantity)과 질 (quality)을 조절하는 것과 같이 안구 표면의 눈물 막 항상성의 유지에 기여할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009]

본 발명의 제제는 안구 건조증 (DED)과 같은 안구 표면 질환을 개선시키고 일부 경우에는, 치료할 수 있다. 본 발명의 제제는 용액 (solutions), 겔 (gels), 점액제 (drops), 크림 (creams), 연고제 (ointments), 혼탁액 (suspensions), 분산액 (dispersions), 나노입자 분산액 (nanoparticulate dispersions), 에멀젼 (emulsions), 마이크로에멀젼 (microemulsions), 리포좀 (liposomes), 페이스트 (pastes) 또는 다른 바람직한 형태를 포함하여 어떠한 형태로 제한되지 않고 임의의 적절한 형태로 제조될 수 있다. 본 발명의 제제는 암브록솔 (ambroxol) 및/또는 이의 유도체를 포함한다. 본 발명에서 언급되는 암브록솔 (ambroxol)은 하기와 같은 화학식을 갖는다:



[0010]

[0011]

암브록솔 (ambroxol)은 점착성의 (viscid) 또는 과도한 점액 (mucus)과 관련된 호흡기 질환을 치료하기 위해 폐에서의 계면 활성제 합성을 자극하기 위해 종종 사용되는, 상업적으로 사용 가능한 합성 점액용해성 (mucolytic) 약물이다. 암브록솔 (ambroxol)은 기침 시럽의 활성 성분이며, 또한 정제 (tablet), 정제 (pastille), 건조 분말 포 (dry powder sachet), 흡입 용액 (inhalation solution), 점액제 (drop), 앰플 (ampule) 및 발포성 정제 (effervescent tablet)로도 이용 가능하다. 본 명세서와 이의 우선권 서류를 제출하기 전에, 암브록솔 (ambroxol) 또는 이의 화학적 유도체 중 어느 것도 안구 표면 질환 또는 DED와 같은 눈의 상태를 치료하는데 유용하다는 어떠한 암시도 없었다.

[0012]

본 발명에서 사용된 바와 같이, "암브록솔 유도체 (ambroxol derivatives)" 및 "암브록솔의 화학적 유도체 (chemical derivatives of ambroxol)"라는 용어는 암브록솔에서 유래된 화합물, 암브록솔의 전구체 화합물, 및 암브록솔의 염 형태, 예를 들어, 산이 부가된 염인 암브록솔 염산염 (ambroxol hydrochloride) [트랜스-4-(2-아미노-3,5-다이브로모벤질 아미노)사이클로헥산올 염산염 (trans-4-(2-amino-3,5-dibromobenzyl amino)cyclohexanol hydrochloride)]를 지칭한다. 일부 구현예에서, 암브록솔 (ambroxol)의 하나 이상의 형태가 단일 제제에 포함될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 제제는 적어도 제1 암브록솔 (ambroxol) 유도체 및 적어도 제2 암브록솔 (ambroxol) 유도체를 포함할 수 있다. 상기 구현예 및 다른 구현예에서, 상기 제제는 암브록솔 (ambroxol) 또한 포함할 수 있다.

[0013]

일부 구현예에서, 암브록솔 (ambroxol) 및 이의 화학적 유도체 (존재하는 경우)의 총 농도는 상기 제제의 총 중량 (total weight)을 기준으로 0.01 중량% 내지 20 중량%(w/w) 일 수 있다. 상기 및 다른 구현예에서, 암브록솔 (ambroxol) 및 이의 화학적 유도체 (존재하는 경우)의 총 농도는 상기 제제의 총 부피 (total volume)를 기준으로 0.01 중량% 내지 20 중량%(w/v)일 수 있고, 바람직하게는 0.02 내지 10 중량% (w/v)일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 제제의 암브록솔 (ambroxol) 및 이의 화학적 유도체의 총 농도는 0.5 내지 5 % (w/v)이다. 본 발명의 제제는 또한 암브록솔 (ambroxol) 및/또는 암브록솔 (ambroxol) 유도체가 분산된 운반체 (carrier)를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 운반체는 완충 생리 식염수 (buffered saline solution)일 수 있으나, 또한 연고제 (ointment), 젤 (gel) 또는 페이스트 (paste)일 수도 있다.

[0014]

또한, 일부 구현예에서, 본 발명의 제제는 암브록솔 (ambroxol)을 눈물 막 내 또는 안구 표면 상으로 서서히 방출하고 불잡아두기 위한 서방형 담체 (extended-release vehicle)인, 운반체에 용해된 생체적합성 중합체, 또는 암브록솔 (ambroxol)로 함침된 (impregnated) 생체적합성 중합체 자체를 포함하고, 바람직하게는 6개월까지의 지속적 방출 기간을 갖는다. 상기 생체적합성 중합체 (biocompatible polymer)는 바람직한 용도 및 적용 계획에 따라 생분해 가능하거나 (biodegradable) 또는 생분해 가능하지 않을 수 있다. 본 발명의 제제에 서방형 담체 (extended-release vehicle)로서 사용될 수 있는 생체적합성 중합체의 예로는, 폴리-2-하이드록시 에틸메타크릴레이트 (p-HEMA 하이드로겔), 폴리(락틱-코-글리콜ic) acid, PLGA), 폴리카프로락톤 (polycaprolactone, PCL), 하이드록시프로필 셀룰로오스 (hydroxypropyl cellulose), 아네코르타브 아세테이트 (Anecortave acetate, AnA), 젤라틴 (gelatin) 및/또는 콜라겐 (collagen)이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다. 일부의 경우, 서방형 담체 (extended-release vehicle)의 포함은 안구 건조증 (DED) 증상을 완화시키면서 투여 빈도를 줄일 수 있다.

[0015]

일부 구현예에서, 본 발명의 제제는 또한 하나 이상의 첨가제를 포함할 수 있다. 본 발명의 제제에 포함될 수 있는 첨가제는 완화제 (demulcents), 방부제 (preservatives), 연화제 (emollients), 이온 종 (ionic species), pH 조절제 (pH-adjusting agents) 및 기타 가능한 첨가제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 제제에 사용될 수 있는 완화제 (demulcents)의 예로는 글리세린 (glycerin), 카르복시메틸셀룰로오스

(carboxymethylcellulose), 하이드록시에틸 셀룰로오스 (hydroxyethyl cellulose), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 (hydroxypropyl methylcellulose), 메틸셀룰로오스 (methylcellulose), 덱스트란 70 (dextran 70), 젤라틴 (gelatin), 폴리에틸렌 글리콜 300 (polyethylene glycol 300), 폴리에틸렌 글리콜 400 (polyethylene glycol 400), 폴리소르베이트 80 (polysorbate 80), 폴리비닐 알코올 (polyvinyl alcohol), 포비돈 (povidone), 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용될 수 있는 방부제 (preservatives)의 예로는 염화벤잘코늄 (benzalkonium chloride) 및 클로로부탄올 (chlorobutanol)과 같은 다른 공지된 방부제를 포함할 수 있다. 연화제 (emollients)에는 라놀린 제제 (lanolin preparations), 다양한 미네랄 오일 (mineral oils), 오메가 3 (Omega 3), 파라핀 (paraffin), 석유 (petroleum) 및 왁스 (waxes)가 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 제제는 이온 종 (ionic species)으로서 아연 (zinc) 및/또는 나트륨 (sodium) 이온을 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 가능한 pH 조절제 (pH-adjusting agents)로는 시트르산 완충액 (citrate buffers, 예를 들어, 시트르산 나트륨 (sodium citrate)), 봉산 완충액 (borate buffers, 예를 들어, 봉산 나트륨 (sodium borate)) 및 다른 산성 또는 염기성 화합물을 포함할 수 있다. 다수의 구성 (configuration) 및 변형된 첨가제가 개시된 제제에 사용될 수 있다.

[0016]

일부 연구 결과는 결막 세포막 (conjunctival cell membranes)을 통한 삼투압-구동 (osmotically-driven) 수분 수송 (water transport)은 주로 눈물의 부피를 유지하고 안구 표면의 삼투압을 조절하는 아쿠아포린 (AQP)이라고 불리는 채널 (water channels)에 의해 매개된다는 것을 나타낸다. 특히, 결막에서의 AQP5 발현의 증가는 눈물 막에서의 주요 젤-형성 점액 (gel-forming mucin)인 MUC5AC (Mucin 5 AC)의 생성을 증가시키는 것으로 나타났다. 따라서, 결막에서 AQP를 자극하는 제제는 또한 점액 분비를 자극할 수 있다. 본 발명의 출원 이전에, 암브록솔 (ambroxol)이 인간 기도 상피 세포 (human airway epithelial cells)에서 AQP5의 발현을 자극할 수 있다는 것을 나타내는 일부 연구가 있었다 (*Upregulation of AQP3 and AQP5 Induced by Dexamethasone and Ambroxol in A459 Cells*, Ben et al, *Respiratory Physiology & Neurobiology* 161 (2008) 111-118 참조). 본 발명의 제제는 일부의 상황에서, 결막에서 AQP 및 MUC5AC를 자극하여, 안구 건조증 (DED)의 증상을 개선시키거나 완화시킬 수 있다. 또한, 암브록솔 (ambroxol) 및 이의 화학적 유도체는 항 염증성 (anti-inflammatory) 뿐만 아니라 진통성 (analgesic)도 가지므로, 더 나아가 눈의 통증을 완화시키고, 눈물 막의 항상성을 향상시키며 및/또는 안구 표면 건강을 회복시킬 수 있다. 일부의 경우, 본 발명의 제제를 통한 치료는 명확하지 않은 시력 (unclear vision), 자극 (irritation), 가려움증 (itching), 건조증 (dryness), 작열감 (burning), 및/또는 광민감성 (light sensitivity)과 같은 안구 건조증 (DED)의 증상을 완화시킬 수 있다.

[0017]

피검체 (subject, 예를 들어, 사람 또는 동물)에 국소 적용 (topical application)하는 빈도는 환자마다 다를 수 있다. 예를 들어, 일부의 상황에서, 본 발명의 제제는 10분마다 1회 또는 매일 1회 정도로 드물게 적용될 수 있다. 상기 제제는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일 또는 5일 이상의 기간에 걸쳐 1회, 2회, 3회 또는 그 이상 적용될 수 있다. 서방형 담체 (extended-release vehicle)가 제제에 포함되는 일부 구현예에서, 상기 제제는 적어도 하루에 1회 내지 일주일에 1회, 또는 한 달에 1회 내지 6개월마다 1회의 빈도로 국소 적용 될 수 있다. 국소 적용 빈도는 제공된 증상의 완화 정도, 경험한 통증의 완화뿐만 아니라 가능한 약물 상호 작용과 같은 다른 적절한 건강 고려 사항을 포함하여 수많은 고려 사항에 의해 결정될 수 있다.

[0018]

본 발명의 제제는 임의의 바람직한 기술을 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부의 경우, 상기 제제는 사용자에 의해 수동으로 투여되는 점안액 (eye drops)일 수 있다. 다른 경우, 상기 제제는 젤 (gel) 또는 연고제 (ointment)로 면봉 또는 다른 유형의 적용 도구 (applicator)를 사용하여 눈의 바람직한 영역에 직접 국소 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명의 제제는 즉방형 제형 (immediate formulation release) 또는 서방형 제형 (extended formulation release)을 위해 고안된 장치를 사용하여 전달될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 상기 제제는 하나 이상의 다음과 같은 장치를 사용하여 전달된다: 결막 (conjunctiva) 또는 각막 (cornea)상에서 외부 펌프 (an external pump), 콘택트 렌즈 (contact lenses), 눈물점 마개 (punctual plugs), 점막-점착성 정제 (muco-adhesive tablets), 환제 (pills), 캡슐 (capsules), 펠렛 (pellets), 입자 (particles), 첨부제 (plasters), 안구 삽입 장치 (ocular insert device), 스트립 (strips), 결막 삽입물 (conjunctival inserts) 또는 저장물 (depots), 또는 결막하 (subconjunctival), 테논낭하 (subtenon) 또는 유리체강내 (intravitreal) 주사, 또는 또 다른 적절한 유형의 장치.

[0019]

피검체에서의 상기 제제의 효능은 수많은 기술에 의해 평가될 수 있다. 예를 들어, 환자는 경험한 증상의 완화를 자가-보고 (self-report)할 수 있다. 다른 경우, 눈을 시각적으로 평가할 수도 있고, 또는 눈물 생산을 측정하기 위해 몇 분 동안 종이 스트립 (paper strips)을 눈에 삽입하는 Schirner's Test와 같은 임상 시험을 사용하여 제제의 효능을 평가할 수 있다.

[0020]

본 명세서에 기술된 특징 및 이점은 모든 것을 포함하는 것은 아니며, 특히, 많은 추가적인 특징 및 이점은 도면, 명세서 및 청구 범위를 고려한다면 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 명세서에 사용된 언어는 주로 가독성 및 교육 목적을 위해 선택되었으며, 본 명세서에서 기술된 발명 주제의 범위를 제한하지 않는다. 본 발명의 개시된 구현예들에 대한 전술한 내용은 설명의 목적으로 제공되었다; 그것은 포괄적이거나 클레임을 개시된 정확한 형태로 한정하려는 것은 아니다. 관련 기술 분야의 당업자는 상기 개시 내용에 비추어 많은 수정 및 변형이 가능함을 인식할 수 있다.