



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2016년12월26일  
 (11) 등록번호 10-1689847  
 (24) 등록일자 2016년12월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/573* (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)  
*A61K 47/18* (2006.01) *A61K 47/22* (2006.01)  
*A61K 47/46* (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-7012096  
 (22) 출원일자(국제) 2010년07월14일  
 심사청구일자 2015년07월01일  
 (85) 번역문제출일자 2011년05월27일  
 (65) 공개번호 10-2012-0040683  
 (43) 공개일자 2012년04월27일  
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2010/062289  
 (87) 국제공개번호 WO 2011/007893  
 국제공개일자 2011년01월20일  
 (30) 우선권주장  
 JP-P-2009-165924 2009년07월14일 일본(JP)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 EP00878197 A1\*  
 WO2005099717 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**야마가타 유니버시티**  
 일본 야마가타 990-8560 야마가타-시 코지라가와  
 마치 1-4-12  
 (72) 발명자  
**야마시타 히데토시**  
 일본 야마가타 9909585 야마가타-시 이다니시  
 2-2-2 야마가타 유니버시티 스쿨 오브 메디슨 씨  
 /오  
**야마모토 데이코**  
 일본 도쿄 171-0043 도시마쿠 가나메-쵸 1-8-11  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**특허법인한성**

전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 **디플루프레드네이트를 포함하는 황반부종 치료용 점안액**

**(57) 요약**

본 발명은 황반부종 치료용 점안액을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명은 활성성분으로 디플루프레드네이트를 포함하는, 황반부종 치료용 점안액을 제공한다. 상기 점안액은 황반부종에서 시력 개선과 중심와 망막 두께 감소 등의 효과를 제공할 수 있다.

(72) 발명자

**고토 사키코**

일본 야마가타 9909585 야마가타-시 이다니시  
2-2-2 야마가타 유니버시티 스쿨 오프 메디슨 씨/  
오

**아베 사치**

일본 야마가타 9909585 야마가타-시 이다니시  
2-2-2 야마가타 유니버시티 스쿨 오프 메디슨 씨/  
오

**기리 에리코**

일본 야마가타 9909585 야마가타-시 이다니시  
2-2-2 야마가타 유니버시티 스쿨 오프 메디슨 씨/  
오

**오쿠무라 아츠시**

일본 오사카 5640052 스이타-시 히로시마쵸  
13-30-302

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

디플루프레드네이트를 활성성분으로 포함하는 황반부종 치료용 점안액.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 황반부종이 불응성 황반부종인 점안액.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 현탁액인 점안액.

**청구항 4**

제1항에 있어서, 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)인 점안액.

**청구항 5**

제1항에 있어서, 0.005 내지 0.1 % (w/v)의 디플루프레드네이트, 캐스터 오일, 폴리소르베이트 80, 농축 글리세린, 소듐 아세테이트, 붕산, 소듐 에디테이트 및 소르브산을 포함하는 점안액.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 기간이 적어도 1주일이고 투여 빈도는 1일 4회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 점안액.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 기간이 1 내지 4주이고 투여 빈도는 1일 4회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 점안액.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 빈도는 투여 개시부터 4주 동안 1일 4회이고 4주 이후에는 1일 2회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 점안액.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 기간은 12주 이하이며, 투여 빈도는 투여 개시부터 4주 동안 1일 4회이고 4주 이후에는 1일 2회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 점안액.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 기간은 적어도 12주이며, 투여 빈도는 투여 개시부터 4주 동안 1일 4회이고 4주 이후에는 1일 2회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 점안액.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 디플루프레드네이트를 활성성분으로 포함하는 황반부종 치료용 점안액에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 황반부종은 망막 황반의 부기(swelling)를 말하며, 부종은 망막 혈관으로부터의 액체 누출로 인하여 발생한다. 혈액은 약한 혈관벽에서 누출되어 색상을 감지하는 신경 말단이며 낮 동안의 시력이 의존하는 망막 원추체에 풍부한 망막 황반의 극소 영역으로 유입된다. 이어서, 이미지가 중심영역의 중앙 또는 중앙 옆 오른쪽에서 희미하게 된다. 시력은 수 개월 동안 점진적으로 감소한다. 당뇨망막병증, 망막혈관 폐쇄증, 안 염증 및 연령관련 황반변성은 모두 황반부종과 연관되어 있다. 망막 황반은 때때로 백내장 치료를 위한 수정체 제거 후의 황반부기(maculaturtia)에 의해 손상된다.

[0003] 종래 황반부종의 치료로는 레이저 조사에 의한 광응고술, 유리체 수술, 전신 투여, 스테로이드의 유리체강내 투여 및 서브테논(sub-Tenon) 투여 등을 수행하였다. 레이저 조사에 의한 광응고술은 액체 누출이 일어나는 혈관

을 막아서 황반의 부기를 감소시킨다. 그러나, 레이저 조사 시에 극도로 취약한 중심와(fovea)를 피하도록 주의 하여야 한다. 중심와가 이 기술에 의해 상처를 받으면 중심시야가 손상될 수 있다. 또한 복수의 레이저 기술이 부기를 제거하기 위해 종종 필요하다. 유리체 수술은 레이저 기술이 비효과적인 경우에 적용하지만, 이 방법은 가끔 수술 후 합병증 문제를 야기하는 높은 조직 침습 가능성과 연관되어 있다. 또한, 스테로이드 투여가 유용하다고 보고되어 있다. 안 질환을 치료하기 위해 스테로이드의 전신 투여가 가능하지만, 일반적으로 안과학적 용도에서 너무 심각한 부작용을 일으킨다. 그러므로 국소 투여인 유리체강내 투여 및 서브테논 투여가 연구되고 있다. 유리체강내 투여가 전신 투여와 연관된 일부 문제를 해결할 수는 있지만, 현재 사용되는 안과 조성물의 유리체강내 투여는, 스테로이드를 투여했을 때 고안압증, 스테로이드성 녹내장 및 후부 수정체피막하 백내장을 일으킬 수 있다. 또한 스테로이드의 유리체강내 투여는 때때로 수술 후 합병증을 유발한다. 서브테논 투여는 유리체강내 투여의 조직 침습 가능성과 환자 부담을 줄이기 위해 임상 실습에서 자주 사용한다. 유리체 수술과 비교하여 스테로이드 투여가 조직 침습 가능성을 줄이지만, 이 방법도 여전히 수술 후 합병증의 문제와 연관되어 있다.

[0004] 점적 투여는 낮은 조직 침습 가능성을 가지므로 매우 매력있는 투여방법이다. 스테로이드 점적에 의한 안과 질환의 치료는, 예를 들면 눈 외부와 전안부에서 항염증 질환(안검염, 결막염, 각막염, 공막염, 상공막염, 전안부 포도막염 (uveitis), 수술후 염증)에 대해 0.1% 베타메타손 안과 용액을 사용한다. 또한 WO 2007/025275는 황반 변성, 녹내장, 황반부종, 연령관련 황반변성, 망막 혈관신생, 당뇨 망막병증, 홍채염, 후안부 포도막염 등과 같은 다양한 안 질환의 치료에 대한 점적과 다양한 스테로이드 및 코르티코스테로이드 길항제 유사물의 적용 가능성을 기술하고 있으며, 스테로이드 부작용을 감소하였다. 그러나, 임상 실습에서 망막의 황반부종에 대한 점적 효능에 대해서는 극소수의 사례만이 보고되었고, 0.1% 베타메타손 안과 용액을 2주 내지 1개월 동안 1일 6회 투여하여 망막 황반부종의 체적을 감소한 한 가지 사례만이 보고되었다(The 43rd Annual Congress of Japanese Retina and Vitreous Society 016-5, 2004). 따라서 점안액에 의한 황반부종의 치료는 수행하지 않았다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0005] 발명의 요약

[0006] 본 발명은 황반부종 치료를 위한 점안액을 제공하는 것을 목적으로 한다.

**과제의 해결 수단**

[0007] 본 발명자들은 상기한 문제점들을 해결하기 위하여 수많은 연구를 수행하여 디플루프레드네이트를 활성성분으로 포함하는 점안액을 투여함으로써 시력 감소, 증가된 중심와 망막 두께 및 황반부종으로 인한 증상들을 개선하는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

[0008] 따라서, 본 발명은 다음을 제공한다:

[0009] (1) 디플루프레드네이트를 활성성분으로 포함하는 황반부종 치료용 점안액.

[0010] (2) 황반부종이 불응성 황반부종인 (1)의 점안액.

[0011] (3) 현탁액인 (1) 또는 (2)의 점안액.

[0012] (4) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)인 (1) 내지 (3)의 점안액.

[0013] (5) 0.005 내지 0.1 % (w/v)의 디플루프레드네이트, 캐스터 오일, 폴리소르베이트 80, 농축 글리세린, 소듐 아세테이트, 붕산, 소듐 에디테이트 및 소르브산을 포함하는 (1) 내지 (4)의 점안액.

[0014] (6) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 기간이 적어도 1주일이고 투여 빈도는 1일 4회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50 μL인 (1) 내지 (5)의 점안액.

[0015] (7) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 기간이 1 내지 4주이고 투여 빈도는 1일 4회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50 μL인 (1) 내지 (5)의 점안액.

[0016] (8) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 빈도는 투여 개시부터 4주 동안 1일 4회이고 4주 이후에는 1일 2회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50 μL인 (1) 내지 (5)의 점안액.

[0017] (9) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 기간은 12주 이하이며, 투여 빈도는 투여

개시부터 4주 동안 1일 4회이고 4주 이후에는 1일 2회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 인 (1) 내지 (5)의 점안액.

- [0018] (10) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 기간은 적어도 12주이며, 투여 빈도는 투여 개시부터 4주 동안 1일 4회이고 4주 이후에는 1일 2회이며, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 인 (1) 내지 (5)의 점안액.
- [0019] (11) 디플루프레드네이트의 유효량을 포함하는 점안액을 포유동물에게 점적 주입하는 것을 포함하는, 포유동물의 황반부종 치료방법.
- [0020] (12) 황반부종이 불응성 황반부종인 (11)의 방법.
- [0021] (13) 점안액이 현탁액인 (11) 또는 (12)의 방법.
- [0022] (14) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)인 (11) 내지 (13)의 방법.
- [0023] (15) 점안액이 0.005 내지 0.1 % (w/v)의 디플루프레드네이트, 캐스터 오일, 폴리소르베이트 80, 농축 글리세린, 소듐 아세테이트, 붕산, 소듐 에디테이트 및 소르브산을 포함하는 (11) 내지 (14)의 방법.
- [0024] (16) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 적어도 1주일 동안, 1일 4회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (11) 내지 (15)의 방법.
- [0025] (17) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 1 내지 4주 동안, 1일 4회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (11) 내지 (15)의 방법.
- [0026] (18) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 투여 개시부터 4주 동안은 1일 4회, 4주 이후에는 1일 2회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (11) 내지 (15)의 방법.
- [0027] (19) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 12주 이하의 기간 동안, 투여 개시부터 4주 동안은 1일 4회, 4주 이후에는 1일 2회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (11) 내지 (15)의 방법.
- [0028] (20) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 적어도 12주 동안, 투여 개시부터 4주 동안은 1일 4회, 4주 이후에는 1일 2회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (11) 내지 (15)의 방법.
- [0029] (21) 황반부종의 치료에 사용하기 위한 디플루프레드네이트를 포함하는 점안액.
- [0030] (22) 황반부종이 불응성 황반부종인 (21)의 점안액.
- [0031] (23) 현탁액인 (21) 또는 (22)의 점안액.
- [0032] (24) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)인 (21) 내지 (23)의 점안액.
- [0033] (25) 0.005 내지 0.1 % (w/v)의 디플루프레드네이트, 캐스터 오일, 폴리소르베이트 80, 농축 글리세린, 소듐 아세테이트, 붕산, 소듐 에디테이트 및 소르브산을 포함하는 (21) 내지 (24)의 점안액.
- [0034] (26) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 적어도 1주일 동안, 1일 4회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (21) 내지 (25)의 점안액.
- [0035] (27) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 1 내지 4주 동안, 1일 4회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (21) 내지 (25)의 점안액.
- [0036] (28) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 투여 개시부터 4주 동안 1일 4회, 4주 이후에는 1일 2회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (21) 내지 (25)의 점안액.
- [0037] (29) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 12주 이하 동안 투여 개시부터 4주 동안은 1일 4회, 4주 이후에는 1일 2회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (21) 내지 (25)의 점안액.
- [0038] (30) 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액을 적어도 12주 동안 투여 개시부터 4주 동안은 1일 4회, 4주 이후에는 1일 2회, 투여 당 30 내지 50  $\mu\text{L}$ 를 투여하는 (21) 내지 (25)의 점안액.
- [0039] (31) 황반부종 치료용 점안액 제조를 위한 디플루프레드네이트의 용도.

- [0040] (32) 황반부종이 불응성 황반부종인 (31)의 용도.
- [0041] (33) 점안액이 현탁액인 (31) 또는 (32)의 용도.
- [0042] (34) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)인 (31) 내지 (33)의 용도.
- [0043] (35) 점안액이 0.005 내지 0.1 % (w/v)의 디플루프레드네이트, 캐스터 오일, 폴리소르베이트 80, 농축 글리세린, 소듐 아세테이트, 붕산, 소듐 에디테이트 및 소르브산을 포함하는 (31) 내지 (34)의 용도.
- [0044] (36) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액의 점안액을 적어도 1주일이며, 투여 빈도는 1일 4회이고, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 (31) 내지 (35)의 용도.
- [0045] (37) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액의 투여 기간은 1 내지 4주이고, 투여 빈도는 1일 4회이고, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 (31) 내지 (35)의 용도.
- [0046] (38) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 투여 빈도는 투여 개시부터 4주 동안은 1일 4회, 4주 이후에는 1일 2회이고, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 (31) 내지 (35)의 용도.
- [0047] (39) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액의 투여 기간은 12주 이하이며, 투여 빈도는 투여 개시부터 4주 동안은 1일 4회, 4주 이후에는 1일 2회이고, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 (31) 내지 (35)의 용도.
- [0048] (40) 점안액 중 디플루프레드네이트의 농도가 0.005 내지 0.1 % (w/v)이고, 점안액의 투여 기간은 적어도 12주이며, 투여 빈도는 투여 개시부터 4주 동안은 1일 4회, 4주 이후에는 1일 2회이고, 투여량은 투여 당 30 내지 50  $\mu$ L인 (31) 내지 (35)의 용도.

**발명의 효과**

[0049] 본 발명에 따르면, 황반부종을 점안액으로 치료할 수 있다. 특히, 본 발명의 점안액은 불응성 황반부종의 치료에 유용하다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0050] 본 발명의 구현예
- [0051] 본 발명은 디플루프레드네이트를 활성성분으로 포함하는, 황반부종 치료용 점안액에 관한 것이다.
- [0052] 디플루프레드네이트(6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -디플루오로프레드니솔론 17-부티레이트 21-아세테이트)는 베타메타손 포스페이트 및 트리암시놀론과 같은 스테로이드성 항염증제이며, 경피 투여 등에 의해 우수한 항염증 작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. 또한 그의 점안액은 수술 후의 염증 예방 또는 치료와 수술 후의 안구 통증의 예방 또는 치료에 사용된다.
- [0053] 황반부종은 망막 황반의 부기를 말하며, 부종은 망막 혈관으로부터의 액체 누출로 인하여 발생한다. 황반부종은 황반의 증가된 중심와 망막 두께로서 관찰한다. 건강한 사람의 중심와 망막 두께는 개개인의 차이와 연령에 따라 다르지만, 그의 평균값은 178  $\mu$ m (Br J Ophthalmol. 1998 Sep; 82(9): 1003-6)인 것으로 알려져 있다. 황반부종의 치료에 있어서는, 레이저 조사에 의한 광응고술, 유리체 수술, 스테로이드의 전신 투여, 유리체강내 투여 및 서브테논(sub-Tenon) 투여가 상기한 바와 같이 일반적으로 사용되며, 일부 황반부종에서 이러한 치료방법으로 일정 수준의 치료 효과를 확인하였다. 한편, 이러한 종래의 치료방법이 일부 황반부종에 대해서는 충분한 효과를 제공하지 못하는 것으로 알려져 있다. 본 발명에 있어서, 불응성 황반부종이란 종래에 사용된 치료방법(예를 들면, 조사에 의한 광응고술, 유리체 수술, 스테로이드의 전신 투여, 유리체강내 투여 및 서브테논 투여 중 1 이상)에 의해 충분한 효과를 얻을 수 없는 황반부종을 지칭한다.
- [0054] 본 발명에서 충분한 치료효과란 중심와 망막 두께가 적어도 20%까지 감소하는 것을 의미한다. 또한 적어도 0.2 유니트까지의 logMAR 값의 개선을 충분한 효과로 간주할 수 있다. 이것은 안과 치료에서 일반적인 진단 기준이다(FDA/NEI 프로토콜 (NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Meeting, 2006)).
- [0055] logMAR(최소분리시각의 대수) 값은 최소가분시력을 구별하는 눈의 능력(시력)을 나타내며, 십진 시력 차트를 사용하여 측정된 값을 대수적으로 변환하여 측정할 수 있다.
- [0056] 중심와 망막 두께는 중심와에서 내부 경계막으로부터 시세포 내부 세그먼트-외부 세그먼트 연결점까지의

값이며, Cirrus OCT (상표명; Carl Zeiss), 3D OCT-1000 (상표명; TOPCON CORPORATION) 등으로 측정할 수 있다.

- [0057] 본 발명과 관련하여 디플루프레드네이트를 활성성분으로 포함하는 점안액은 에멀전 또는 현탁액의 형태를 가질 수 있다. 디플루프레드네이트의 조직 이행성 측면에서, 에멀전 형태의 유탁질 점안액이 특히 바람직하다. 이러한 에멀전 점안액의 예로는 Durezol (등록상표, Sirion Therapeutics사, USA)이 있다. Durezol은 디플루프레드네이트와, 활성성분인 디플루프레드네이트를 안구 내로 적절하게 침투시키고 영향을 미치는 부분에서 작용할 수 있도록 하기 위해 미리 결정된 세부성분(subcomponent)의 혼합물을 에멀전화하여 얻어진 제제이다.
- [0058] 본 발명의 점안액이 에멀전이면, 예를 들면 미국 특허 제6,114,319호(JP-B-3410364)에 따라 제조할 수 있다.
- [0059] 본 발명의 점안액이 현탁액이면, 예를 들면 미국 특허 제5,556,848호(JP-B-3781792)에 따라 제조할 수 있다.
- [0060] 본 발명의 점안액에 포함된 디플루프레드네이트의 농도는 바람직하게 0.005 - 0.1% (w/v), 더욱 바람직하게 0.025 - 0.1% (w/v), 특히 바람직하게 0.05% (w/v)이다.
- [0061] 본 발명의 점안액은 점적 등의 방법에서 조직 이행성을 조절하기 위해 적절하게 선택된 약학적으로 허용가능한 다양한 공지 물질들과 혼합한 후 사용할 수 있다.
- [0062] 약학적으로 허용가능한 성분으로는, 예를 들면 오일(예를 들면, 캐스터 오일, 땅콩유, 면실유, 콩기름, 올리브유, 증쇄 트리글리세라이드 등), 용매(예를 들면, 식염수, 멸균정제수 등), 안정화제(예를 들면, 소듐 에디테이트, 시트르산 등), 에멀전화제(예를 들면, 폴리비닐피롤리돈 등), 현탁화제(예를 들면, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 등), 계면활성제(예를 들면, 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌 하이드로지네이티드 캐스터 오일 등), 보존제(예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 파라벤, 클로로부탄올 등), 완충액(예를 들면, 붕산, 보락스(소듐 보레이트), 소듐 아세테이트, 시트르산염 완충액, 인산염 완충액 등), 등장제(예를 들면, 염화나트륨, 글리세롤, 만니톨 등), pH 조절제(예를 들면, 염산, 수산화나트륨 등) 등이 있다. 이러한 다양한 공지 물질들은 목적에 따라 적절하게 선택하여 사용할 수 있다.
- [0063] 특히, 본 발명의 점안액을 에멀전으로 사용할 경우, 바람직하게 에멀전화제로서 계면활성제를 포함할 수 있다. 계면활성제로는 비이온 계면활성제 등을 첨가할 수 있다. 비이온 계면활성제의 예로는, 폴리옥시에틸렌 하이드로지네이티드 캐스터 오일 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 바람직하게 소르비탄 폴리옥시에틸렌 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 폴리옥시에틸렌 모노팔미테이트, 소르비탄 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 등이 있다. 이들 중에서, 바람직하게 캐스터 오일과 폴리소르베이트 80을 포함한다. 포함가능한 다른 성분들로는, 예를 들면 농축 글리세린, 소듐 아세테이트, 붕산, 소듐 에디테이트 및 소르브산 등이 있다. 농축 글리세린, 소듐 아세테이트, 붕산, 소듐 에디테이트 및 소르브산이 특히 바람직하며, 바람직하게 필요하다면 포함한다.
- [0064] 본 발명의 점안액은 포유동물(사람, 개, 토끼, 소, 말, 원숭이, 고양이, 양 등)에게 안전하게 투여할 수 있다.
- [0065] 본 발명의 점안액의 투여량은 증상의 정도, 환자의 연령과 체중 등에 따라 다르지만, 예를 들면 0.005 - 0.1% (w/v)의 디플루프레드네이트를 함유하는 점안액을 바람직하게 성인에게 1일 약 2 내지 4회, 투여 당 1 내지 2 방울(바람직하게 1방울: 약 30 - 50  $\mu$ L)을 점적하여 투여한다.
- [0066] 또한, 본 발명의 점안액의 투여 기간은 증상의 정도 등에 따라 다르지만, 예를 들면 적어도 약 1주일, 바람직하게 약 1 내지 4주, 더욱 바람직하게 적어도 약 4주, 더욱 바람직하게 약 12주 이하이다. 그러나, 증상의 정도 등에 따라 12주를 초과하여 투여할 수 있다.
- [0067] 바람직한 투여 방법에 있어서, 예를 들면 0.005 - 0.1% (w/v)의 디플루프레드네이트 농도를 가지는 본 발명의 점안액의 투여 기간은 적어도 1주일이고, 투여 빈도는 1일 4회이며, 투여량은 투여 당 약 30 - 50  $\mu$ L이다.
- [0068] 다른 바람직한 투여 방법에 있어서, 예를 들면 0.005 - 0.1% (w/v)의 디플루프레드네이트 농도를 가지는 본 발명의 점안액의 투여 기간은 1 - 4주일이고, 투여 빈도는 1일 4회이며, 투여량은 투여 당 약 30 - 50  $\mu$ L이다.
- [0069] 또다른 바람직한 투여 방법에 있어서, 0.005 - 0.1% (w/v)의 디플루프레드네이트 농도를 가지는 본 발명의 점안액의 투여 빈도는 투여 개시 후부터 4주 동안은 1일 4회이며, 4주 이후에는 1일 2회이고, 투여량은 투여 당 약 30 - 50  $\mu$ L이다.
- [0070] 또다른 바람직한 투여 방법에 있어서, 0.005 - 0.1% (w/v)의 디플루프레드네이트 농도를 가지는 본 발명의 점안액의 투여 기간은 12주 이하이고, 투여 빈도는 투여 개시 후부터 4주 동안은 1일 4회이며, 4주 이후에는 1일 2

회이고, 투여량은 투여 당 약 30 - 50  $\mu$ L이다.

[0071] 또다른 바람직한 투여 방법에 있어서, 0.005 - 0.1% (w/v)의 디플루프레드네이트 농도를 가지는 본 발명의 점안액의 투여 기간은 적어도 12주이고, 투여 빈도는 투여 개시 후부터 4주 동안은 1일 4회이며, 4주 이후에는 1일 2회이고, 투여량은 투여 당 약 30 - 50  $\mu$ L이다.

[0072] **실시예**

[0073] 실시예 1

[0074] 다음 결과는 야마가타(Yamagata) 대학 의학부의 윤리위원회에서 승인한 임상 시험(UMIN000001432)에 의해 얻어졌다.

[0075] 본 발명의 점안액의 효능을 확인하기 위해, 11명의 황반부종 환자의 눈(16 eyes)을 0.05% (w/v)의 디플루프레드네이트 에멀전 점안액(Durezol)을 점적하여 치료하였다. Durezol을 점적한 환자 그룹은 트리암시놀론(triamcinolone)을 서브테논 투여하여 치료한 환자(n=8), 트리암시놀론을 유리체강내 투여하여 치료한 환자(n=4), 유리체 수술 환자(n=10) 또는 베바시주맙(bevacizumab)을 유리체강내 투여하여 치료한 환자(n=2)를 포함(치료약 중복)한다. 또한, 광응고술을 12개 눈에 적용하고 안구내 렌즈를 11개 눈에 임플란트하였다. 따라서 치료를 받은 환자는 종래에 알려진 황반부종 치료방법을 시술받은 환자들이며, 특히 유리체 수술 및 안구내 렌즈 임플란트로 인한 다양한 조건 하에 있다. 이들은 상기한 치료방법에 의해서도 중심와 부근의 망막 부종이 개선되지 않고, 여전히 건강한 사람들 보다 더 두꺼운 중심와 망막 두께를 가지는 불응성 황반부종으로 진단된 환자들이다. 임상 시험에서는 이전 치료로부터 적어도 3개월이 경과한 후 모든 환자에게 Durezol의 점적을 수행하였다. Durezol을 처음 한달 동안은 1일 4회, 이 후 2개월 동안은 1일 2회 점적하였다. 또한 매회 투여량은 1 방울(약 30 - 50  $\mu$ L)이었다. Durezol의 성분 조성은 다음과 같다:

[0076]	디플루프레드네이트	0.05 g
[0077]	캐스터 오일	5.0 g
[0078]	폴리소르베이트 80	4.0 g
[0079]	농축 글리세린	2.2 g
[0080]	소듐 아세테이트	0.05 g
[0081]	붕산	0.1 g
[0082]	소듐 에디테이트	0.02 g
[0083]	소르브산	0.1 g
[0084]	멸균 정제수	100 mL(전체량 맞춤)

[0085] 대조그룹으로, Durezol 투여그룹과 연령, 성별, 당뇨의 지속기간 및 망막병증의 정도를 비교할 수 있는 당뇨병성 황반부종이 발병한 환자들 중 9명의 눈 17개를 채택하였다. 대조그룹은 황반부종의 치료, 예를 들면 스테로이드의 서브테논 투여, 스테로이드의 유리체강내 투여, 유리체 수술 등을 받기 전의 환자들로 구성된다. 이 대조그룹에게 0.1% (w/v)의 베타메타손 소듐 포스페이트 안과 용액(Rinderon A, 등록상표)을 1개월 동안 1일 6회 투여하였다. 베타메타손 포스페이트 점안액은 전안부를 위한 항염증제로서 디플루프레드네이트를 포함하는 점안액과 같은 방법으로 일반적으로 사용되는 스테로이드 제제이다.

[0086] 상기한 Rinderon A의 투여조건은 황반부종 치료를 위한 트리암시놀론 등과 같은 스테로이드의 서브테논 투여 또는 유리체강내 투여로 인한 안구내 승압 정도를 미리 확인하는 시험(스테로이드 반응군 시험)에서 Rinderon A의 투여조건과 같다. 스테로이드 반응군 시험은 점적 투여한 베타메타손 포스페이트의 안구내에서의 작용으로 인한 안구내 압력 증가 수준을 측정하여 스테로이드에 대한 개별 환자의 민감성을 시험하기 위한 것으로, 이 방법으로 황반부종이 스테로이드의 유리체강내 투여 등에 의해 치료될 수 있는지를 확인한다.

[0087] 본 발명의 실시예의 환자와 대조그룹의 환자에 대하여 시력 측정과 중심와 망막 두께의 감소율 측정을 Cirrus OCT (Carl Zeiss)를 사용하여 FDA/NEI 프로토콜 (NEI/FDA Ophthalmic Clinical Trial Design and Endpoints Meeting, 2006)에 따라 실시하였다. 점적 치료의 유효성에 대한 판단에 있어서, 점적에 의한 logMAR 값에서 적

어도 0.2 유닛 개선이 시력 개선에 유효한 것으로 판단되거나 또는 적어도 20%의 중심와 망막 두께 감소율이 유효한 것으로 판단되었다. 또한, 유효율은 시력 개선과 중심와 망막 두께 감소율에 유효한 사례수의 전체 사례에 대한 비율(%)로 계산되었다.

[0088] 표 1에는 황반부종에서 중심와 망막 두께 감소율에 대한 Durezol 점적과 Rinderon A 점적의 효과를 기재하였다. 중심와 망막 두께 감소에 대한 유효율은 투여 개시 후 1개월 시점에 Durezol의 투여군에서 37.5%였으며, 이것은 황반부종의 증상이 개선되었음을 분명하게 나타낸다. 이에 비하여, Rinderon A 투여그룹(대조그룹) (Rinderon A는 Durezol과 같이 전안부용 항염증제로 사용된다.)에서, 중심와 망막 두께의 감소가 일부 환자에게서 발견되었으나, 전체 환자수에 대한 유효율은 Durezol 투여그룹과 비교하여 매우 낮았다. Durezol 투여그룹의 환자들이 Rinderon A 투여그룹의 환자와 비교하여 부종의 치료가 어려운 것을 고려할 때, 본 발명의 디플루프레드네이트의 점안액이 유사 스테로이드 제제인 베타메타손 포스페이트 점안액에 의해 얻을 수 없는 효능을 나타내는 것이 분명하다. 또한, 디플루프레드네이트 점안액은 종래의 치료방법으로 치료가 어려운 불응성 황반부종에도 유효하다.

[0089] 표 2에는 중심와 망막 두께 감소율에 대한 Durezol 점적 효과의 시간에 따른 변화를 기재하였다. 황반부종 환자에게 Durezol의 연속 점적은 유효율의 연속적인 증가, 환자의 평균 망막 두께의 연속 감소를 제공하고, 3개월 동안의 투여로 61.5%의 매우 높은 유효율을 얻을 수 있다. Durezol 투여그룹의 환자들은 Durezol 점적 치료 이전에 종래에 알려진 다양한 치료방법에 대한 경험이 있지만, 유리체 수술 등과 같은 치료 경험과 상관 없이 Durezol 투여에 의해 유사한 유효성을 얻었다. 이는 점적된 디플루프레드네이트 제제가 황반의 부종 부위에 직접 작용한 것을 나타낸다. 본 발명의 점안액의 효과는 불응성 황반부종에 제한되지 않으며, 유사한 부종 개선 효과가 황반부종이 있는 일반적 환자에게서도 기대되며 그 증상이 더욱 용이하게 개선될 수 있다.

[0090] 표 3에는 황반부종에서 시력 개선에 대한 Durezol의 효과를 기재하였다. 표 4에는 시력 개선에 있어서 Durezol 투여에 의한 유효율의 시간에 따른 변화를 나타내었다. 황반부종의 치료에 의한 시력 개선은 황반 부위에서 부종의 개선 후에도 비교적 장시간을 필요로 하며, 따라서 일반적으로 단기 치료에서 시력의 개선을 확인하기는 어렵다. 그러나, 시력의 명백한 개선이 Durezol 투여그룹의 일부에서 단기 내에 확인되므로 황반부종을 치료하는 방법으로서 디플루프레드네이트 점안액의 유효성이 입증되었다. 반면, 시력 개선과 관련한 유효율은 Rinderon A 투여 대조그룹에서는 확인되지 않았다. Rinderon A는 상기한 바와 같이 황반부종 환자의 스테로이드 반응군 시험뿐만 아니라 전안부의 항염증제로서 점적하여 사용되는 스테로이드이며, 그 결과는 스테로이드 반응군 시험에서 시력의 개선이 없었던 것과 일치하였다.

표 1

[0091]

	투여 개시 1개월 후의 유효율
Rinderon A	5.9 %
Durezol	37.5 %

표 2

[0092]

투여 후 경과일	유효율	평균 중심와 망막 두께 (μm)
1주일	37.5 %	407.69
1개월	37.5 %	376.13
2개월	53.3 %	327.38
3개월	61.5 %	302.23

표 3

[0093]

	투여 개시 1개월 후의 유효율
Rinderon A	0.0 %
Durezol	31 %

표 4

[0094]

투여 후 경과일	유효율
1주일	13 %
1개월	31 %
2개월	13 %
3개월	31 %

[0095]

산업상의 이용가능성

[0096]

활성성분으로 디플루프레드네이트를 포함하는 본 발명의 점안액은 임상 실습에서 적용되는 종래 방법과 비교하여 낮은 조직 침습성을 가지는 투여방법인 점적에 의해 황반부종 환자의 부종을 개선할 수 있다. 중심와 망막 두께와 시력에 대한 효과는 점적 투여의 실험예가 보고되어 있는 베타메타손 포스페이트 점안액 보다 월등하다. 또한 과거에 트리암시놀론의 서브테논 투여 또는 유리체강내 투여, 유리체 수술 또는 베바시주맙의 유리체강내 투여를 받은 재발한 불응성 황반부종 환자에게서도 효과적인 결과를 얻을 수 있다.

[0097]

본 발명은 일본 특허출원 제2009-165924호 (일본 출원일: 2009년 7월 14일)에 기초하는 것이며, 상기 특허출원의 내용은 참조를 위해 여기에 통합되어 있다.