



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월06일
(11) 등록번호 10-2496934
(24) 등록일자 2023년02월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
A61K 47/42 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7025545
(22) 출원일자(국제) 2019년03월08일
심사청구일자 2022년03월03일
(85) 번역문제출일자 2020년09월03일
(65) 공개번호 10-2020-0130280
(43) 공개일자 2020년11월18일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/055818
(87) 국제공개번호 WO 2019/170848
국제공개일자 2019년09월12일
(30) 우선권주장
18160981.9 2018년03월09일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020010052072 A
KR1020070029670 A

(73) 특허권자
판옵테스 파르마 게스.엠.베.하.
오스트리아 1030 비엔나 레이즈너스트라쎄 34/1
(72) 발명자
슈페를, 스테판
오스트리아 1050 비엔나 스타우라쯔가쎄 7/15
오베르마이어, 프란츠
오스트리아 1010 비엔나 튀어 23 스티거 2 마리아
테레지엔 스트라쎄 32-34
(74) 대리인
특허법인아이엠

전체 청구항 수 : 총 10 항

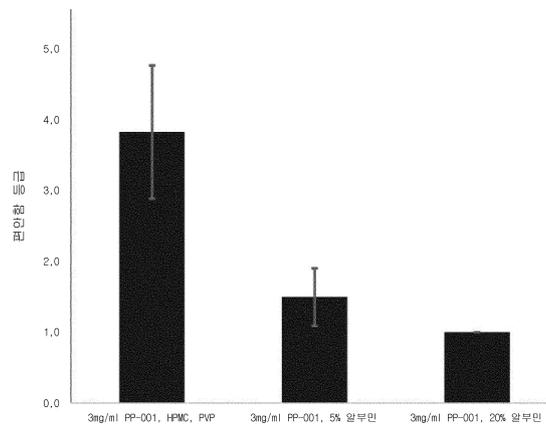
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 안과용 제제

(57) 요약

본 발명은 알부민과 비공유 결합된, 약학적으로 활성인 화합물을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물은 안과 질환 및 장애를 치료하는데 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/42 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

안과 약학적으로 활성인 화합물과 알부민을 포함하는 안과용 조성물로서, 3-(2,3,5,6-테트라플루오로-3'-트리플루오로메톡시-비페닐-4-일카바모일)-티오펜-2-카복실산(PP-001) 및 알부민을 포함하는 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 알부민은 인간 혈청 알부민, 재조합 인간 혈청 알부민, 자체의 N 말단에 적어도 하나의 아미노산 절단이 일어난 혈청 알부민이거나, 또는 진알부민인 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 알부민은 인간 혈청 알부민인 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 담체를 추가로 포함하는 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 약학적으로 허용 가능한 부형제는 계면활성제, 보존제, 점도 조절제, pH 조정제, 안정화제 및 긴장 조절제로 이루어진 군으로부터 선택되는 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 약학적으로 활성인 화합물은 0.005 중량% 내지 20 중량%로 포함되는 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 알부민은 1 중량% 내지 30 중량%로 포함되는 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물 중 상기 알부민 대 상기 약학적으로 활성인 화합물의 중량비는 1:5 또는 그 이상인 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 9

제1항에 있어서,

국소 안구 주입을 위한 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 10

제1항에 있어서,

점안액, 겔, 연고 또는 스프레이 형태를 가지는 안과질환의 예방 또는 치료용 약학조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 알부민에 비공유 결합된, 약학적으로 활성인 화합물을 포함하는 안과용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 안과 질환 및 장애를 치료하는데 유용하다.

배경 기술

[0002] 다수의 눈 질환은 초기 증상이 없다. 눈 질환은 통증을 동반하지 않고 시야에 변화가 없다가 이 질환이 꽤 진행되었을 때 비로소 인지할 수 있게 된다.

[0003] 눈물 생산이 줄어들거나, 눈물이 지나치게 빨리 증발하여 눈물량이 감소하게 될 때 안구 건조 질환(dry eye disease)이 발생한다. 충분한 유효작용이 일어나지 않으면 눈은 건조해지고, 그에 따라 이물감(grittiness), 건조감, 작열감, 발적(redness) 또는 눈물의 과다 분비와 같은 증상이 동반된다.

[0004] 안과용 안구 유효작용은 요망되는 효과도 나타내기도 하지만, 원치않는 몇 가지 증상을 일으킬 수 있다. 부작용이 발생한다고 해서 전부 발생할 수 있는 것은 아니지만, 의학적 조치가 필요할 수 있다. 다소 일반적인 부작용으로서 이러한 의학 사용 전에는 없었던 시야 혼탁, 눈의 발적, 불편감 또는 기타 자극감, 빛에 대한 눈의 민감도 증가, 속눈썹의 뭉침 및 끈적임, 그리고 눈곱이 끼는 증상(watering)이 있다.

[0005] 안구 건조증에 도움이 될 수 있는 약물로서, 처방전 없이 구입할 수 있는 것과 처방전을 받아 구입할 수 있는 것이 다수 있다. 현재는 안구 건조증을 치료하기 위해 눈물을 보충해주는 인공 눈물 용액과, 자각 증상 경감을 위한 콘드로이친 황산염, 글루타치온, 히알루론산, 피브로넥틴 및 표피 성장 인자(EGF) 등이 투여되는데, 그 효과는 그다지 충분치 못하다.

[0006] EP0834320 A1에는, 단일 활성 성분으로서 알부민을 포함하고, 각막과 결막 병변, 그리고 안구 건조증을 치료하기 위한 약학 조성물이 개시되어 있다.

[0007] EP0981375 A1은, 혈장 단백질에 비공유 결합된 치료적 활성 화합물을 함유하는 비경구 투여용 약학 조성물에 관한 것이다. EP0981375 A1에 따르면, 치료적 활성 화합물은 약학적으로 허용 가능한 수 혼화성 유기 용매중에 용해된 다음, 혈장 단백질 수용액과 혼합되고, 최종적으로 유기 용매는 제거된다.

[0008] EP0179477에는, 수용해도가 개선되었고, 소량의 알부민이 안정화제로서 사용된 피브로넥틴 제제가 개시되어 있다.

[0009] 하지만, 유효하고 잘 관용되는 안과용 의약은 여전히 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0010] 유효하고 잘 관용되는 안과용 제제를 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

[0011] 본 목적은 본원에 청구되고 추가로 기술된 바와 같은 특허대상에 의해 해결된다.

[0012] 본 발명은 알부민에 비공유 결합된, 약학적으로 활성인 화합물을 포함하는 제제에 관한 것이다.

[0013] 본 발명의 일 구현예는 약학적으로 활성인 화합물과 알부민을 포함하고, 알부민이 존재할 때의 약학적으로 활성인 화합물의 수용해도는, 이 약학적으로 활성인 화합물 단독의 수용해도에 비하여 적어도 10%까지 증가한 안과용 조성물에 관한 것이다.

[0014] 본 발명의 일 구현예는 안과용 약물 및 알부민을 포함하는 안과용 조성물에 관한 것이다.

[0015] 본 발명의 일 구현예는 약학적으로 활성인 화합물과 알부민을 포함하고, 알부민이 존재할 때의 약학적으로 활성인 화합물의 수용해도는, 이 약학적으로 활성인 화합물 단독의 수용해도에 비하여 적어도 10%까지 증가하고/증가하거나, 약학적으로 활성인 화합물의 관용성(tolerability)은 이 약학적으로 활성인 화합물 단독의 관용성에 비하여 증가한 안과용 조성물에 관한 것이다.

[0016] 본 발명의 추가 구현예는 약학적으로 활성인 화합물 적어도 50%가 알부민에 비공유 결합된, 본원에 기술된 바와

같은 안과용 조성물에 관한 것이다.

- [0017] 본 발명의 추가 구현에는 알부민이 인간 혈청 알부민, 재조합 인간 혈청 알부민, 자체의 N 말단에 적어도 하나의 아미노산 절단이 일어난 혈청 알부민이거나, 또는 전알부민(prealbumin)인, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0018] 본 발명의 일 구현에는 약학적으로 활성인 화합물이 눈 알레르기 약물, 항생제, 안구 건조증 치료제, 비스테로이드 약물, 코르티코스테로이드 약물, 녹내장 관리 약물, 대상포진 치료 약물로 이루어진 군으로부터 선택되고, 바람직하게 활성 화합물은 리피데그라스트, 사이클로스포린 A, 또는 3-(2,3,5,6-테트라플루오로-3'-트리플루오로메톡시-비페닐-4-일카바모일)-티오펜-2-카복실산(PP-001)인, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0019] 본 발명의 일 구현에는 이하 군들, 즉 알파 아드레날린성 효현제, 베타 차단제, 탄산무수화효소 억제제, 프로스타글란딘 유사체, 콜린성 효현제, 비스테로이드 소염 약물 및 스테로이드 소염 약물 중 하나로부터 선택되는 안과용 약물과, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 구현에는 도르졸라미드 및 브린졸라미드로부터 선택되는 탄산무수화효소 억제제와, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 구현에는 티몰롤, 카르테올롤, 베타솔롤, 레보부놀롤 또는 메티프라놀롤, 바람직하게는 티몰롤 및 레보부놀롤로부터 선택되는 베타 차단제와, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 구현에는 브리모니딘, 아프라클로니딘, 에피네프린 및 디피베프린으로부터 선택되는 알파 아드레날린성 효현제와, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 구현에는 네타르수딜 메실산염과 같은 안압 감소 화합물, 또는 비마토프로스트, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 우노프로스톤 이소프로필 및 타플루프로스트로부터 선택되는 프로스타글란딘 유사체와, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 구현에는 필로카르핀, 카바콜 및 에코티오페이트로부터 선택되는 콜린성 효현제와, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 구현에는 브롬페낙, 디클로페낙, 플루르비프로펜, 케톨락, 네파페낙, 나프록센, 케토프로펜 및 리피데그라스트로부터 선택되는 비스테로이드 소염 약물과, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 구현에는 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 로테프레드놀, 플루오시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 아세토니드, 부테소니드, 리벵솔론, 프레드니솔론 및 플루오로메톨론으로부터 선택되는 스테로이드 소염 약물과, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 구현에는 아젤라스틴, 레보카바스틴, 올로파타딘 및 에피나스틴으로부터 선택되는 히스타민 길항 약물과, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 구현에는 클로람페니콜, 시프로플록사신, 프라미세틴, 후시딘산, 젠타마이신, 그라미시딘, 로메플록사신, 네오마이신, 오플록사신, 폴리믹신 B, 프로파미딘 이세티온산염, 베시플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 아지트로마이신, 에리트로마이신, 토브라마이신, 반코마이신, 세파졸린, 세프타지딴, 아미카신, 바시트라신, 세푸록심, 독시사이클린, 테트라사이클린, 메트로니다졸 및 트리메토프림으로부터 선택되는 항생 약물과, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 구현에는 사이클로스포린 A 및 메토티렉세이트로부터 선택되는 면역억제 약물과, 알부민을 포함하는 안과용 조성물을 제공한다.
- [0030] 본 발명의 추가의 구현에는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 담체를 추가로 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명의 추가의 구현에는 약학적으로 허용 가능한 부형제가 계면활성제, 보존제, 점도 조절제, pH 조정제, 안정화제 및 긴장 조절제(tonicity regulator)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0032] 본 발명의 추가의 구현에는 약학적으로 활성인 화합물이 0.005 중량% 내지 20 중량%, 또는 0.01 중량% 내지 10

중량%, 또는 0.05 중량% 내지 5 중량%만큼 포함된, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 일 구현예에서, PP-001은 0.05 중량% 내지 10 중량%, 또는 0.05 중량% 내지 5 중량%, 또는 0.05 중량% 내지 3 중량%, 또는 0.05 중량% 내지 2 중량%, 또는 0.05 중량% 내지 1 중량%만큼 포함된다.

- [0033] 본 발명의 추가의 구현예는 알부민이 약 1 중량% 내지 약 30 중량%만큼 포함된, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 추가의 구현예는 안과용 조성물 중 알부민 대 약학적으로 활성인 화합물의 중량비가 약 1:5, 또는 약 1:3, 또는 약 1:2, 또는 약 1:1, 또는 약 2:1, 또는 약 3:1, 또는 약 5:1, 또는 약 20:1, 또는 약 400:1, 또는 이 이상인, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 일 구현예에서, 안과용 조성물 중 알부민 대 PP-001의 중량비는 약 1:1, 또는 약 20:1, 또는 약 400:1, 또는 이 이상이다.
- [0035] 본 발명의 추가의 구현예는 국소 안구 주입을 위한 것인, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0036] 본 발명의 추가의 구현예는 점안액, 겔, 연고 또는 스프레이 형태를 가지는, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0037] 본 발명의 추가의 구현예는 마른 눈 증후군(dry eye syndrome), 백내장수술후유증, 녹내장, 결막염, 알레르기, 세균 감염, 안검염, 감염성 각막 궤양, 각막 찰과상, 안구염, 각막 이식 및 포도막염 환자 치료에 사용하기 위한, 본원에 기술된 바와 같은 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0038] 본 발명의 추가의 구현예는 마른 눈 증후군이 수성 눈물 부족 안구 건조증(aqueous tear-deficient dry eye) 또는 증발성 안구 건조증(evaporative dry eye)인, 본원에 기술된 바와 같이 사용하기 위한 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0039] 본 발명의 추가의 구현예는 마른 눈 증후군이 무루증, 각막 건조증, 쇼그렌증후군(Sjogren syndrome), 건성 각 결막염, 스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome), 안구 유천포창, 안과 수술후 안구 건조증, 알레르기성 결막염 동반 안구 건조증, VDT(영상표시단말기; Visual Display Terminal) 근로자의 눈물 감소 및 그 어떠한 전신 증상을 동반하지 않고 냉난방으로 말미암아 실내가 건조해짐으로써 유발되는 눈물 감소를 비롯한 병태와 같은 안구 건조증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 본원에 기술된 바와 같이 사용하기 위한 안과용 조성물에 관한 것이다.
- [0040] 본 발명의 일 구현예는 인간 혈청 알부민에 비공유 결합된 3-(2,3,5,6-테트라플루오로-3'-트리플루오로메톡시-비페닐-4-일카바모일)-티오펜-2-카복실산(PP-001)을 약학적으로 활성인 화합물로서 포함하는 안과용 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0041] 도 1은 상이한 PP-001 제제들에 관한 눈의 편안함 등급(ocular comfort rating) 평가를 도시한 것이다.
- 도 2는 뉴질랜드 화이트종 토끼(New Zealand White rabbit)에 PP-001이 국소 투여되었을 때, 이 PP-001의 결막 내 평균 농도(ng/g)를 도시한 것이다.
- 도 3은 뉴질랜드 화이트종 토끼에 PP-001이 국소 투여되었을 때, 이 PP-001의 각막내 평균 농도(ng/g)를 도시한 것이다.
- 도 4는 20일 경과시 마우스 안구 건조증 모델에서의 플루오레세인 염색 결과를 도시한 것이다(95% 신뢰 구간에서의 중앙값).
- 도 5는 20일 경과시 마우스 안구 건조증 모델에서 처리 군의 각막 염색 평균값과 "미처리" 군의 각막 염색 평균값의 차이를 도시한 것이다. 등급 범위: 0 ~ 4.
- 도 6은 PBS 중 용해도로부터 PBS 중 5% HSA 중 용해도에 이르기까지의 용해도[%] 증가를 도시한 것이다.
- 도 7은 포화 점안액 제제 중 활성 화합물과 HSA의 결합을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] 약물의 치료 효율은, 치료 작용을 최대화하고, 환자에 대한 부작용을 최소화하는 농도와 투여횟수로 투여될 때,

해당 약물의 표적 부위에서의 이용 가능성에 의존적이다. 치료 효과를 최대화하기 위해 약물 담체가 사용될 수 있다. 약물 담체는 약물 투여의 안전성, 유효성 및/또는 선택성을 개선하는 역할을 하는 것으로서, 약물 전달 과정에 사용되는 임의의 성분일 수 있다.

- [0043] 알부민의 천연 운반 기능, 다수의 리간드 결합 부위 및 세포내 상호작용은, 약물 전달에 알부민이 이용될 때 합리적 수단을 제공한다. 약물을 공유 및 비공유 부착하는 능력 또는 알부민-약물 용합체의 발현은 임상 시험 중 일 때 또는 시판 중일 때조차도 디자인상의 다양한 선택권을 제공한다.
- [0044] 알부민이 약물 담체로서 사용될 때 몇 가지 이점들, 즉
- [0045] 1) 내인성 단백질인 인간 혈청 알부민(HSA)은 원래부터 체내에 존재한다는 점[인간 혈청 알부민은 자연에서 생분해 가능하고, 무독성이며 비면역원성임];
- [0046] 2) 알부민은 견고한 단백질이라는 점[알부민은 넓은 pH 범위(pH 4 ~ 9)에서 안정적이고, 60°C에서 최장 10시간 동안 유해한 영향을 받지 않고 가열될 수 있으며, 중간 농도의 변성제와 용매에 의해 변형되지 않음]이 있다.
- [0047] 시판중인 점안액 대부분은 작열감 및 따끔거리는 느낌을 유발한다. 이 점안액의 부작용을 해결하기 위해 몇 가지 용액이 이미 연구되었다. 문헌에는 인산염 완충제를 붕산염 완충제로 대체하고/대체하거나 카페인을 첨가하면 점안액의 관용성을 증가시킬 수 있었다고 언급되어 있다. 그러나 본 발명자들의 실험에서 이러한 조치는 그다지 개선을 달성하지 못하였다. 또한 사이클로덱스트린 또는 미셀 형성 부형제를 사용하고자 하는 시도도 또한 이 문제를 만족스럽게 해결할 수는 없었다.
- [0048] 국소 전달용 약물 개발 중에 이러한 약물 물질을, 증가한 수용해도 및 안정성을 비롯하여 개선된 특성을 가지는 신규의 형태로 만드는 것이 유리할 수 있다. 일반적으로 이러한 고체 형태의 용해 속도를 증가시키고, 고체 형태의 생체이용률을 잠재적으로 증가시키는 것도 또한 바람직하다. 이는 또한 안과용 약물 화합물의 신규 형태를 개발하는데에도 적용된다.
- [0049] 놀랍게도 본 발명자들은 약학적으로 활성인 화합물과 알부민을 포함하는 안과용 조성물 중의 약학적으로 활성인 화합물의 수용해도 및/또는 약학적으로 활성인 화합물의 관용성이, 이 약학적으로 활성인 화합물 단독의 수용해도 또는 관용성에 비하여 증가한다는 사실을 발견하였다.
- [0050] 본 발명의 일 구현예는 알부민이 존재할 때의 약학적으로 활성인 화합물의 수용해도가, 약학적으로 활성인 화합물 단독의 수용해도에 비하여 적어도 10%까지 증가한, 약학적으로 활성인 화합물 및 알부민을 포함하는 안과용 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 구현예는 약학적으로 활성인 화합물의 용해도의 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 100%, 또는 심지어 이 이상만큼의 증가에 관한 것이다.
- [0051] 일반적인 안과용 용액은, 예컨대 에데트산염 이나트륨, 메틸셀로닐메탄(MSM), 미토마이신 또는 텍사메타손을 함유할 수 있다. 항진균 안과용 제제는, 예를 들어 클로트리마졸, 암포테리신, 플루코나졸, 보리코나졸 또는 미코나졸 질산염을 포함하는, 용액, 연고 또는 현탁액으로서의 안과용 제제이다. 안구 건조증용 의약품, 예를 들어 유일한 활성 성분으로서 알부민을 포함하고, 사이클로스포린(상품명: Restasis(USA) 및 Ikervis(EU)), 타크롤리무스, 레티논산 또는 카로신을 포함하는, 용액 또는 연고로서의 안과용 제제이다. 안과용 항생 제제는, 예를 들어 클로람페니콜, 시프로플록사신, 프라마이세틴, 후시딘산, 젠타마이신, 그라미시딘, 로메플록사신, 네오마이신, 오플록사신, 폴리믹신 B, 프로파미딘 이세티온산염, 목시플록사신, 토브라마이신, 반코마이신, 세파졸린, 세프트지딤, 아미카신, 세푸록심, 독시사이클린, 테트라사이클린, 메트로니다졸 또는 트리메토프리마스 활성 성분을 포함하는 제제이다.
- [0052] 리피테그라스트(상품명: Xiidra)는 안구 건조증의 징후 및 증상, 건성각결막염이라 칭하여지는 증후군을 치료하기 위한 용도로서 FDA의 승인을 받은 약물이다. 리피테그라스트는 염증 세포 결합을 억제함으로써 염증을 줄여준다. 임상 시험에서 확인된 일반적인 부작용으로서는 눈 자극감, 불편감, 시야 혼탁 및 이상미각(미각의 왜곡)이 있었다.
- [0053] 점안액 Restasis는 면역억제제인 사이클로스포린을 함유한다. 사이클로스포린은 눈(들)에 발생한 염증에 의해 줄어들었던 눈물의 생산을 증가시킬 수 있다. 점안액 Restasis는 염증을 의해 유발될 수 있는 만성 안구 건조증을 치료하는데 사용된다. Restasis의 가장 일반적인 부작용은 눈의 일시적 작열감이다. Restasis는, 사이클로스포린의 낮은 수용해도로 말미암아 사이클로스포린 현탁액으로서 제제화된다. 동일한 이유로 Ikervis는 사이클로스포린을 에멀전으로서 함유한다.
- [0054] 안과 질환의 치료에서 유리한 효과를 발휘할 수도 있는 몇몇 활성 화합물, 예컨대 3-(2,3,5,6-테트라플루오로-

3'-트리플루오로메톡시-비페닐-4-일카바모일)-티오펜-2-카복실산(PP-001)(W02015/169944)이 현재 개발중에 있다. 그러나 PP-001은 수용해도가 낮다(인산염 완충제(pH 7.4) 중 0.8 mg/mL).

- [0055] PP-001(즉 3-(2,3,5,6-테트라플루오로-3'-트리플루오로메톡시-비페닐-4-일카바모일)-티오펜-2-카복실산)은 뛰어난 항바이러스 활성을 가진다. PP-001은 포도막염의 치료시 생체내 효능을 보였다. 2가지의 상이한 포도막염 래트 모델에서, PP-001은 이 질환의 임상 증상 및 조직학적 증상을 완전히 경감시켰다. 뿐만아니라, PP-001이 사용되는 치료적 접근법은 실험적 자가면역포도막염의 재발을 예방하였다.
- [0056] 놀랍게도 본 발명자들은, PP-001 및 기타 안과용 화합물이 알부민에 가역적으로 결합함을 발견하였으며, 이처럼 신규의 제제가 약물의 작열감과 따끔거리는 증상을 줄일 수 있을 것이라 상상하였다. 또한 알부민과의 결합이 상기 화합물의 낮았던 수용해도를 증가시킬 수 있었다. 뿐만 아니라 인간 혈청 알부민은 천연 인간 단백질이자 루액(tear fluid)의 성분이다. 더욱이 알부민 함유 용액은 (셀룰로스 유도체인 HPMC 또는 CMC와 유사하게) 안구 건조증 환자의 눈을 촉촉하게 만들기 위한 인공 눈물로서 이미 사용되었다.
- [0057] 의료 분야에서 보통 사용되기 적합한 순도로 정제된 인간 혈청 알부민은, 바람직하게 그 어떠한 특별한 문제를 일으키지 않고 본 발명에 사용될 수 있다. 다시 말해서, (전기영동으로 분석하였을 경우) 80% 이상의 알부민을 함유하는 것이 바람직하다. 바이러스 등을 불활성화시키기 위해 열 처리에 의해 수득된 것이 바람직하다. 특히 약물로서 시판되고 있는 인간 혈청 알부민이, 바람직하게 사용된다. 대안적으로 유전자 재조합에 의해 수득된 미생물에 의해 생산된 알부민도 또한 사용될 수 있다.
- [0058] 본 발명의 제제에 사용되는 알부민의 기원은 특별히 한정되지 않는다. 인간 기원의 알부민, 예컨대 인간 혈청 알부민이 바람직하게 사용된다.
- [0059] 본 발명의 약학 조성물은 정제, 알약, 분말, 현탁액, 캡슐, 좌제, 주사 제제, 연고 및 점안액 등과 같은 투여형으로서 존재할 수 있다. 점안액을 국소 투여하는 것이 특히 바람직하다. 제제에 따라서, 약학 조성물 중에 보조 부형제가 존재할 수 있다.
- [0060] 본원에 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용 가능한"이란 어구는, 리간드, 물질, 조성물 및/또는 투여형들이 이처럼 건전한 의학적 판단 범위 안에서 과도한 독성, 자극감, 알레르기 반응, 또는 기타 문제나 합병증을 일으키지 않고, 합리적 이익/위험 비(benefit/risk ratio)에 비례하여, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용되기에 적합한 경우를 지칭한다.
- [0061] 본원에 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용 가능한 염"으로서는, 무기 염기, 유기 염기, 무기 산, 유기 산, 또는 염기성 또는 산성 아미노산과의 염을 포함한다. 무기 염기의 염으로서는, 예를 들어 알칼리 금속, 예컨대 나트륨 또는 칼륨; 알칼리토 금속, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 또는 알루미늄; 그리고 암모니아를 포함한다. 유기 염기의 염으로서는, 예를 들어 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피롤린, 에탄올아민, 디에탄올아민 및 트리에탄올아민을 포함한다. 무기 산의 염으로서는, 예를 들어 염화수소산, 수소화붕산, 질산, 황산 및 인산을 포함한다. 유기산의 염으로서는, 예를 들어 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 옥살산, 주석산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 p-톨루엔설폰산을 포함한다. 염기성 아미노산의 염으로서는, 예를 들어 아르기닌, 리신 및 오르니틴을 포함한다. 산성 아미노산으로서는, 예를 들어 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다.
- [0062] 본원에 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용 가능한 담체"란 용어는, 약학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비이클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용 가능한 담체"란 용어로서는 약제 투여시 양립할 수 있는 완충제, 주사용 멸균수, 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 각각의 담체는 본 제제의 기타 성분과 양립 가능하고, 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 분명 "허용 가능"할 것이다.
- [0063] 본원에 사용된 바와 같은 "안구 질환", "안구 병태", "눈의 질환" 및 "눈의 병태"란 용어는, 시력을 저하시키고, 눈의 불편감을 초래할 수 있으며, 전신의 건강상 문제를 시사할 수 있는 눈(들)의 질환/병태를 지칭한다.
- [0064] 눈의 표면은 각막, 결막, 눈꺼풀, 눈물샘 및 눈꺼풀판샘, 그리고 상호연결된 신경들로 이루어져 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "전안부 질환(anterior segment disease)"이란 용어는, 눈의 표면, 눈꺼풀, 눈의 결막, 전안방, 홍채 및 모양체와 수정체에 발병하는 모든 장애를 지칭한다.
- [0065] 본원에 사용된 바와 같은 "눈의 후안부 질환" 및 "눈 뒷면 질환(back-of-the eye disease)"이란, 눈의 후안부에

발병하는 모든 장애를 지칭한다. 후안 질환은 안구의 후방 부위, 예컨대 맥락막 또는 공막, 유리체, 유리체방, 망막, 시신경, 그리고 안구의 후방 부위에 관을 형성하거나 신경을 발달시키는 혈관과 신경에 주로 발병하는 질환이다.

- [0066] 그러므로 일 양태에는 안구 질환이나 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 본원에 기술된 바와 같은 제제를 국소 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 몇몇 구현예에서, 안구 질환은 전안부 질환이다. 몇몇 구현예에서, 안구 질환은 마른 눈 증후군, 쇼그렌 증후군, 포도막염, 전포도막염(홍채염), 맥락망막염, 결막염, 알레르기성 결막염, 각막염, 각결막염, 아토피각결막염(VKC), 아토피성 각결막염, 면역 매개 전신 질환, 예컨대 허터결막염, 및 기타 안구 표면의 자가면역성 장애, 안검염, 공막염, 세균 감염, 감염성 각막 궤양, 각막 찰과상, 안구염, 각막 이식 및 포도막염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것 하나 이상이다.
- [0067] 일 구현예에서, 안구 질환은 안구 건조증이다. 일 구현예에서, 안구 질환은 알레르기성 결막염이다. 일 구현예에서, 안구 질환은 바이러스성 결막염이다.
- [0068] 본원에 사용된 바와 같은 "안구 건조증"이란 용어는, "각막 및 결막 병변의 존부에 상관없이 눈물량의 감소 또는 변화를 동반하는 병태"로 정의되는 단순한 안구 건조증(눈물 감소)뿐 아니라, 무루증, 각막 건조증, 쇼그렌 증후군, 건성 각결막염, 스티븐스-존슨 증후군, 안구 유착포창, 안검염과 같은 다양한 안구 건조 병태를 포함한다.
- [0069] 뿐만 아니라 "안구 건조증"이란 용어는, 알레르기성 결막염을 동반하는 백내장 수술 후의 안구 건조증뿐 아니라, 병태, 예컨대 VDT(영상표시단말기) 근로자의 눈물 감소와, 그 어떠한 전신 증상을 동반하지 않고 냉난방으로 말미암아 실내가 건조해짐으로써 유발되는 눈물 감소와 같은 안구 건조증을 포함한다.
- [0070] 본원에 사용된 바와 같은 "치료" 또는 "치료하는 것"이란 용어는, 병태를 예방, 치유 및 완화하고, 병태의 진행을 지연 또는 완화하는 것을 포함하여 병태를 억제하는 임의의 수단을 지칭한다.
- [0071] 본 발명의 양태는, 본원에 기술된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과, 혈청 알부민의 비공유 결합 복합체에 관한 것이다.
- [0072] 몇몇 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물과 혈청 알부민의 비공유 결합 복합체 중 알부민 대 화합물의 중량비는 약 1:1 내지 약 400:1이다. 몇몇 구현예에서, 중량비는 약 1:1 내지 약 300:1, 약 1:1 내지 약 200:1, 약 1:1 내지 약 100:1, 약 1:1 내지 약 50:1, 약 1:1 내지 약 45:1, 약 1:1 내지 약 40:1, 약 1:1 내지 약 35:1, 약 1:1 내지 약 30:1, 약 1:1 내지 약 25:1, 약 1:1 내지 약 20:1, 약 1:1 내지 약 15:1, 약 1:1 내지 약 10:1, 약 1:1 내지 약 9:1, 약 1:1 내지 약 8:1, 약 1:1 내지 약 7:1, 약 1:1 내지 약 6:1, 약 1:1 내지 약 5:1, 약 1:1 내지 약 4:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 또는 약 1:1 내지 약 2:1의 범위이다. 몇몇 구현예에서, 중량비는 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:15 또는 약 1:20 미만이다.
- [0073] 몇몇 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적으로 활성인 화합물과 혈청 알부민의 비공유 결합 복합체는 고체 제제 중에 있다. 고체 제제는 통상적으로 동결건조에 의해 균일한 방식으로 제조된다. 당업자는 고체 제제를 제조할 수도 있는 방법으로서, 회전 증발과 같은 다른 방법을 인지할 것이다.
- [0074] 몇몇 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적으로 활성인 화합물과 혈청 알부민의 비공유 결합 복합체는 수성 제제 중에 있다. 몇몇 구현예에서, 화합물과 혈청 알부민의 비공유 결합 복합체는 실질적으로 물 이외의 용매가 존재하지 않는 수성 제제 중에 있다. 몇몇 구현예에서, 약학적으로 활성인 화합물과 혈청 알부민의 비공유 결합 복합체는 물이 아닌 임의의 용매를 약 0.5 중량% 미만, 약 0.3 중량% 미만, 약 0.2 중량% 미만, 약 0.1 중량% 미만, 약 0.075 중량% 미만, 약 0.05 중량% 미만, 약 0.03 중량% 미만, 약 0.02 중량% 미만, 약 0.01 중량% 미만, 약 0.0075 중량% 미만, 약 0.005 중량% 미만, 약 0.003 중량% 미만, 약 0.002 중량% 미만 또는 약 0.001 중량% 미만 함유하는 수용액 중에 있다. 몇몇 구현예에서, 화합물과 혈청 알부민의 비공유 결합 복합체는 물 이외의 임의의 용매가 존재하지 않는 수성 제제 중에 있다.
- [0075] 본원에 기술된 바와 같은 약학적으로 활성인 화합물과 혈청 알부민의 비공유 결합 복합체는 상기 화합물 단독에 비하여 용해도가 많이 증가하였다.
- [0076] 본원에 사용된 바와 같이 "수용액중 용해도가 적어도 X mg/mL"이란, pH 7.4에서 50 mM 인산염 수성 완충제 또는 인산염 완충 식염수(PBS) 수용액 중 화합물의 열역학적 용해도가 적어도 X mg/mL임을 지칭한다. 인산염 완충 수용액(pH 7.4) 중 PP-001의 용해도는 0.8 mg/mL이다. 그러나 만일 완충제 수용액이 알부민을 5% 포함하면, PP-

001의 용해도는 적어도 5 mg/mL이다.

- [0077] 약학 조성물은 또한 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수도 있다. 미생물 활동 예방은 다양한 항균제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올 및 페놀 소르빈산 등을 포함시킴으로써 보장될 수 있다. 긴장 조정제, 예컨대 당 등을 조성물에 포함시키는 것도 또한 바람직할 수 있다. 더욱이 주사 가능한 약제형은, 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴이 포함됨으로 말미암아 그 흡수가 연장될 수 있다.
- [0078] 본 발명의 조성물이 점안액으로서 제제화되는 경우, 이 조성물은 약학적으로 활성인 화합물을 약 0.5 mg/mL, 또는 약 3.0 mg/mL, 또는 약 5.0 mg/mL, 또는 약 10.0 mg/mL의 양만큼 함유할 수 있다.
- [0079] 안과용 약물은 눈에 관한 질환이나 장애를 치료, 예방 또는 진단하기 위해 사용되는 약물이다. 안과용 약물의 비제한적 예로서는 눈 알레르기 약물, 항생제, 안구 건조증 치료제, 비스테로이드 약물, 코르티코스테로이드 약물, 녹내장 관리 약물, 대상포진 치료 약물, 알파 아드레날린성 효현제, 베타 차단제, 탄산무수화효소 억제제, 프로스타글란딘 유사체, 콜린성 효현제 및 이것들의 조합을 포함한다.
- [0080] 눈 알레르기 제제로서 대표적인 것으로는 케토롤락, 케토티펜, 로테프레드놀, 베포타스틴, 에피나스틴, 에메다스틴, 알카프타딘, 아젤라스틴, 올로파타딘, 올로파타딘, 네도크로밀, 로독사미드, 크로몰린, 레보카바스틴 및 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 이것들의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0081] 눈 항생제로서 대표적인 것으로는 클로람페니콜, 시프로플록사신, 프라미세틴, 후시딘산, 젠타마이신, 그라미시딘, 로메플록사신, 네오마이신, 오픈플록사신, 폴리믹신 B, 프로파미딘 이세티온산염, 베시플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 아지트로마이신, 에리트로마이신, 토브라마이신, 반코마이신, 세파졸린, 세프트지딤, 아미카신, 바시트라신, 세푸록심, 독시사이클린, 테트라사이클린, 메트로니다졸 및 트리메토프림, 그리고 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 이것들의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0082] 안구 건조증 치료제로서 대표적인 것으로는 인공 눈물, 예컨대 피마자오일, 글리세롤, 미네랄 오일 및 경 미네랄 오일을 포함한다.
- [0083] 눈의 비스테로이드 제제로서 대표적인 것으로는 브롬페낙, 디클로페낙, 플루르비프로펜, 케토롤락, 네파페낙, 나프록센, 케토프로펜 및 리피데그라스트, 그리고 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 이것들의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0084] 눈의 코르티코스테로이드 제제로서 대표적인 것으로는 텍사메타손, 디플루프레드네이트, 로테프레드놀, 플루오시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 아세토니드, 부데소니드, 리멕솔론, 프레드니솔론 및 플루오로메틸론, 그리고 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 이것들의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0085] 눈의 녹내장 국소 제제로서 대표적인 것으로는 레보부놀롤, 티몰롤, 베타솔롤, 비마토프로스트, 트라보프로스트, 라타노프로스트, 타플루프로스트, 브리모니딘, 브린졸라미드, 도르졸라미드, 그리고 이것들의 약학적으로 허용 가능한 염 및/또는 이것들의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0086] 일 구현예에서, 약학적으로 활성인 화합물은 눈 알레르기 약물, 항생제, 안구 건조증 치료제, 비스테로이드 약물, 코르티코스테로이드 약물, 녹내장 관리 약물, 대상포진 치료 약물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 추가의 구현예는 약학적으로 활성인 화합물로서 PP-001, 리피데그라스트, 사이클로스포린 A, 아젤라스틴 HCl, 비마토프로스트, 브린졸라미드, 디피베프린 HCl, 후시딘산, 레보카바스틴, 네파페낙, 네타르수딜 메실산염, 프레드니솔론 아세트산염에 관한 것이다.
- [0087] 본 발명의 조성물이 점안액으로서 제제화되는 경우, 이 조성물은 알부민을 약 1 mg/mL 내지 약 300 mg/mL, 또는 약 10 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 100 mg/mL의 양만큼 함유할 수 있다. 본 조성물은 약학적으로 허용 가능한 희석제를 추가로 함유할 수 있다.
- [0088] 본원에 사용된 바와 같은 "약학적으로 허용 가능한 희석제"는 당 업자에게 공지된 안과용 조성물에 사용되는 임의의 희석제, 예컨대 물, 생리 식염수 또는 인공 눈물 용액 등일 수 있다.
- [0089] 본 발명의 약학 조성물은 보통의 안과용 조성물에 사용되는 다양한 성분, 예컨대 안정화제, 멸균제, 완충제, 긴장 개질제, 킬레이트화제, pH 조정제 또는 계면활성제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0090] 약학 조성물은, 통상적으로 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 담체로서 사용될 수 있는 물질의 몇몇 예로서는, (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분,

감자 전분, 및 치환 또는 비치환 β -사이클로덱스트린; (3) 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세트산염; (4) 분말형 트래거칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제용 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 면실 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 솔비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레산염 및 에틸 라우르산염; (13) 아가; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무 발열원 수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거(Ringer) 용액; (19) 에틸알코올; (20) 인산염 완충제 용액; 그리고 (21) 약학 제제에 사용되는 기타 양립 가능한 무독성 성분을 포함한다. 임의의 구현예에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 무 발열원의 것으로서, 말하자면 환자에 투여될 때 유의미한 온도 상승을 유발하지 않는 것이다.

[0091] 약학적으로 허용 가능한 항산화제의 예로서는 (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 염화수소산염, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨 및 아황산나트륨 등; (2) 지용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미트산염, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈산염 및 알파-토코페롤 등; 그리고 (3) 금속 킬레이트화제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 솔비톨, 주석산 및 인산 등을 포함한다.

[0092] 안정화제의 예로서는 표준 L형 아미노산, 예컨대 글리신 및 알라닌 등, 단당류, 예컨대 글루코스 및 만노스 등, 이당류, 예컨대 수크로스 및 말토스 등, 당 알코올, 예컨대 만니톨 및 자일리톨 등, 그리고 다당류, 예컨대 텍스트린 등을 포함한다.

[0093] 안정화제의 예로서는 벤잘코늄 염, 클로르헥시딘 염 및 파라옥시벤조산염의 에스테르 등을 포함한다.

[0094] 완충제의 예로서는 붕산, 인산, 아세트산 및 시트르산, 또는 이것들의 염을 포함한다.

[0095] 등장제의 예로서는 염화나트륨, 염화칼륨 및 당류 등을 포함한다.

[0096] 킬레이트화제의 예로서는 나트륨 에테트산염 및 시트르산 등을 포함한다.

[0097] 안과용 제제인 관계로, pH는 5 내지 8의 범위에 있는 것이 바람직하다. 이 안과용 제제의 pH는, 예를 들어 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9 또는 8.0이다.

[0098] 본 발명의 일 구현예에서, 약학적으로 활성인 화합물과 알부민을 포함하는 안과용 제제는 본 발명의 약학 조성물로서 투여될 수 있다. 투여 경로는 제한되지 않지만, 눈의 국소 투여가 가장 바람직하다.

[0099] 본 발명의 일 구현예에서, 본 약학 조성물은 한쪽 눈당 약 1 μ L 내지 약 100 μ L, 바람직하게 한쪽 눈당 약 10 μ L 내지 약 50 μ L, 더욱 바람직하게는 한쪽 눈당 약 20 μ L 내지 약 40 μ L의 투여량으로 투여된다. 본 약학 조성물은 하루에 약 1회 내지 약 20회, 바람직하게는 하루에 약 1회 내지 약 5회, 더욱 바람직하게는 하루에 1회 투여될 수 있다.

[0100] **실시예**

[0101] 이하 실시예는 본 발명을 이해하는데 도움이 되고자 제시된 것이지만, 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니며, 또 어떠한 방식으로든 그렇게 해석되어서도 안된다. 실시예들은 종래 방법에 관한 상세한 서술은 포함하지 않는다. 이러한 방법은 당 업자들에게 널리 공지되어 있다.

[0102] **실시예 1 - PP-001과 알부민의 결합**

[0103] PP-001과 HSA(인간 혈청 알부민)의 결합을 분석하기 위해, Thermo Scientific™의 신속 평형 투석(Rapid Equilibrium Dialysis; RED) 검정을 수행하였다. 상이한 PP-001 제제들을 디바이스의 도너(donor) 쪽에 적용하였으며, 50 mM 인산염 완충제(pH 7.4)를 어셉터(acceptor) 매질로 사용하였다. 투석에서 평형을 달성하는데 필요한 시간은 5시간으로 결정하였다. 제제들을 23°C 및 300 rpm에서 항온처리하였다. 미결합 분획이 투석 막을 투과하여 어셉터 완충제 챔버에 들어갈 수 있도록 허용하였다. 평형 시간(5시간) 경과후, HPLC/DAD를 통해 각각의 구획내 PP-001의 양을 분석함으로써 미결합 분획을 확인하였다.

[0104] PP-001과 RED 디바이스 인서트의 비특이적 결합을 조사하기 위해, 50 mM 인산염 완충제(pH 7.4) 중 0.05 mg/mL PP-001 용액을 대조군 시료로서 사용하였다. 어셉터 구획내 PP-001 농도는 도너 구획내 농도의 82%를 초과하였다. PP-001과 RED 디바이스의 비특이적 결합은 단지 미약하게 일어났음이 확인되었다.

[0105] **재료:**

- [0106] RED: RED 디바이스 인서트, 50/팩, Prod # 89809(Lot#1897071)
- [0107] Teflon® 소재로 제조된 재사용 가능 기저판(Prod # No. 89811, Lot # NJ1617201)
- [0108] 96-웰 평판용 밀봉 테이프(Prod # 15036, Lot # NE171995)
- [0109] 항온처리 디바이스: 에펜도르프 서모믹서(Eppendorf Thermomixer)
- [0110] 시료 용기: 에펜도르프 PP 바이알(1.5 mL들이 및 2 mL들이)
- [0111] HPLC 용기(G1): 유리, 1.5 mL들이
- [0112] 원심분리기: Hettich Mikro 220 R, 최고 14000 rpm
- [0113] 결과:
- [0114] 하기 식에 따라 유리 PP-001의 양을 산정하였다:

$$\text{유리\%} = \frac{\text{어셉터 챔버내 PP-001 농도}}{\text{도너 챔버내 PP-001 농도}} * 100 \%$$

- [0115]
- [0116] 결합 PP-001의 양은 하기와 같이 산정하였다:

$$\text{결합\%} = 100 - \text{유리\%}$$

[0117]

제제	유리%	결합%
5% 알부민 중 0.5 mg/mL PP-001	<0.2	>99.8
5% 알부민 중 3 mg/mL PP-001	0.26	99.74
5% 알부민 중 5 mg/mL PP-001	0.48	99.52
5% 알부민 중 10 mg/mL PP-001	0.58	99.42

- [0118]
- [0119] 본 검정에서 PP-001 농도가 높을 때조차 PP-001은 알부민과 거의 완전하게 결합하였다.

[0120] **실시예 2 - PP-001/알부민 점안액의 제조**

[0121] 약물 성분 PP-001(150 mg)을, 물(21.0 g)과 1 M 수성 NaOH(482 μL)의 혼합물에 현탁한 다음, 이 혼합물을 실온(20°C ~ 25°C)에서 0.5시간 ~ 3시간 동안 700 rpm으로 교반하고 나서, 20% 알부민 수용액(7.5 mL)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 ~ 2시간 더 계속 교반하였다. 1 M 수성 HCl 및 26% NaCl 수용액(575 μL)을 서서히 첨가(적가)하여 이 용액의 pH 및 삼투압을 각각 약 7.4 및 270 mOsm/kg ~ 330 mOsm/kg으로 조정하였다. 노란색이 되 거의 투명한 혼합물을 15분 더 교반한 다음, 0.2 μm 멸균 필터를 사용하여 여과하였다.

[0122] 도 1에 보인 바와 같이, 시험 환자군은 PP-001 3 mg/mL 및 알부민 50 mg/mL를 포함하는 제제에 눈의 편안함 등급을 높게 매겼다.

[0123] **실시예 3 - 실시예 2에서 제조된 바와 같은 PP-001/알부민 점안액의 물리화학적 특성**

[0124] pH 7.39

[0125] 276 mOsm/kg

[0126] PP-001과 알부민의 결합률: 98% 초과

[0127] **실시예 4 - PP-001/알부민 점안액의 눈 자극감/눈의 편안함에 관한 시험**

[0128] 알부민을 함유하는 PP-001 점안 제제를, 부형제로서 HPMC, PVP 및 글리세롤을 함유하는 PP-001 점안액 및 시판 중인 사이클로스포린 점안액(Ikervis®)과 비교하였다. 한쪽 눈에 점안액 한 방울을 적용하였다. 제제 모두 PP-001 3 mg/mL를 함유하였다. Ikervis®는 사이클로스포린을 에멀전 제제중 0.1%로 함유하였다. 하기 편안함 스코

어에 따라서, 상이한 제제의 편안함에 대해 등급을 매겼다:

[0129]

1: (등장성 식염수와 같이) 편안함

[0130]

2: 일시적으로 아주 미미하게 어떤 느낌이 느껴짐

[0131]

3: 작열감 또는 이물감이 약하게 느껴짐

[0132]

4: 작열감 또는 따끔거리는 느낌이 느껴짐

[0133]

5: 심한 작열감이나 따끔거리는 느낌이 느껴지거나 발적이 일어남

[0134]

HPMC, PVP 및 글리세롤 중 PP-001 제제는 실험지원자에 의해 작열감과 따끔거리는 느낌이 있는 것으로 평가되었던 반면에, 알부민을 5% 또는 20% 함유하였던 제제는 눈에 편안함을 주었고 자극감이 느껴지지도 않은 것으로 평가되었다. 시험된 모든 위약 제제는 편안함 등급(스코어 1)이 동일하게 매겨졌다(데이터는 보이지 않음). Ikervis®는 HPMC, PVP 및 글리세롤을 포함하였던 PP-001 제제와 유사하게 작열감을 주었던 것으로 확인되었다.

[0135]

실시예 5 - 토끼를 대상으로 한 PK 연구

[0136]

PP-001/알부민 제제가 충분한 PP-001을 표적 조직(즉 결막과 각막)에 전달함을 확인하기 위해, 뉴질랜드 화이트 종 토끼를 대상으로 약동학적 연구를 수행하였다.

[0137]

방법:

[0138]

0 시점에서 윌령 약 3개월인 암컷 실험동물 10마리의 양쪽 눈에 제제 1(PP-001 3 mg/ml)을 한 방울(한 방울의 양: 35 µL)씩 투여하였다. 투여후 5분 또는 30분, 아니면 2시간, 4시간 또는 12시간 경과시에 동물들을 죽이고 나서, 안구 조직과 혈장을 수집하였다. 인증된 HPLC-MS 분석 방법에 의해 혈장 및 조직 중 PP-001의 농도를 확정하였다.

[0139]

결과:

[0140]

결막과 각막에 대한 결과를 각각 도 2와 도 3에 보였다. 제제 중 알부민과 결합한 PP-001의 비율이 높았음(95% 초과)에도 불구하고, 이러한 점안액이 투여된 후에 상당량의 PP-001이 안구 조직에 의하여 흡수되었다.

[0141]

PP-001은 각막 내에 매우 오랫동안 존재하였는데, 여기서 PP-001의 농도는 투여후 12시간까지 C_{최고}로부터 많이 감소하지 않았다. 혈장 중 C_{최고}는 9 ng/mL 미만이었다. 결과적으로 PP-001/알부민 점안액에 의한 전신 효과는 예상되지 않았다.

[0142]

실시예 6 - 효능 연구

[0143]

본 효능 연구의 목적은, 마우스 안구 건조 질환 모델에서 5% HSA 중에 제제화된 PP-001의 소염 효과 및 세포 보호 효과를 확인하는 것이다. 효능을 참조 화합물 Restasis®의 효능과 비교하였다.

[0144]

방법:

[0145]

스코폴라민이 경피 투여된 수컷 C57BL/6 마우스를, 제어되는 건조 환경에 노출시켰다. 10일차 및 20일차에, 각막 플루오레세인 염색을 평가하였다. 본 연구에서는 4개 군(n = 8마리 마우스)을 평가하였다. 군들에 미처리 및 비이클 처리 동물, 5 mg/mL PP-001/알부민 제제 처리 동물, 또는 참조 화합물 Restasis® 처리 동물을 포함시켰다. 조직학적 평가는 결막 goblet 세포(conjunctival goblet cell) 정량과, 눈물샘의 병상 중증도 등급매김, 그리고 각막 두께 측정을 포함하였다.

[0146]

결과:

[0147]

5% HSA 중에 제제화된 PP-001 5 mg/mL은, 가변적 각막 플루오레세인 염색(altering corneal fluorescein staining)에서 통계학적으로 유의미한 처리 효과를 보였는데, 이 효과는 Restasis®의 효과와 거의 동일하였다(도 4 및 도 5 참조). PP-001/알부민 처리 군에서는 눈물샘 병상이 완화되는 경향이 관찰되었다.

[0148]

실시예 7 - 약학적으로 활성인 상이한 화합물의 열역학적 용해도

[0149]

약학적으로 활성인 상이한 화합물들의 PBS(인산염 완충 식염수)(pH 7.4) 및 PBS 중 5% 인간 혈청 알부민(HSA) 중에서의 열역학적 용해도를 확정하였다. 특정의 완충제 1 mL를 고체 화합물 약 1 mg에 첨가하여 본 과정을 개시하였다. 용액을 적어도 15시간 동안 혼합하였다. 만일 용액 중 용해되지 않은 성분을 눈으로 확인할 수 없다

면, 고체 화합물 일부를 추가로 첨가한 다음, 용액을 적어도 15시간 동안 더 혼합하였다. 평형상태인 포화 용액이 얻어질 때까지 이 단계를 반복하였는데; 과량의 고체는 눈으로 분명히 확인할 수 있었다. 평형상태에 이르기까지의 총 혼합 시간은 40시간을 넘어야했다. 평형상태에 도달한 후, 용액을 14,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 포화 용액 중 활성 화합물의 함량을 특정하기 위해 상청액을 LC/MS 분석에 사용하였다.

- [0150] 재료:
- [0151] 분석용 저울: Radwag AS60/220/C/2(정확도: 0.1 mg)
- [0152] 시료 용기: 유리 바이알, 20 mL들이, Bionovo, (Prod # L-0323)
- [0153] HPLC 용기: 유리, 2 mL들이, Prod # VT009M-1232
- [0154] 에펜도르프 원심분리기: 5804 R
- [0155] 기타: 에펜도르프 팁, 에펜도르프 피펫, IKA KS 501 디지털
- [0156] LC-MS 시스템:
- [0157] 탈기장치: Ultimate 3000
- [0158] 펌프: Ultimate 3000 펌프
- [0159] 자동 시료채취기: Ultimate 3000 RS 자동 시료채취기
- [0160] 컬럼 오븐: Ultimate 3000 RS 컬럼 구획
- [0161] 검출장치: Ultimate 3000 포토다이오드 어레이 검출장치
- [0162] 질량분광분석기: Bruker Daltonics amaZon SL
- [0163] 컬럼: Agilent Technologies, Eclipse XDB-C18, 3.0 x 75 mm, 3.5 μM, 전치컬럼 보유
- [0164] 결과:

약학적으로 활성인 화합물	PBS(pH7.4) 중 열역학적 용해도	PBS(pH7.4) 중 5% HSA 중 열역학적 용해도	용해도 증가
아젤라스틴 HCl	0.421 mg/mL	0.827 mg/mL	96 %
비마토프로스트	1.234 mg/mL	3.006 mg/mL	144 %
브린졸라미드	0.273 mg/mL	0.387 mg/mL	42 %
디피베프린HCl	2.342 mg/mL	7.441 mg/mL	218 %
후시딘산	0.483 mg/mL	1.421 mg/mL	195 %
레보카바스틴HCl	0.003 mg/mL	0.083 mg/mL	2,333 %
네파페낙	0.009 mg/mL	0.064 mg/mL	619 %
네타르수딜메실산염	< 0.000051 mg/mL	0.140 mg/mL	> 10,000 %
PP-001	0.048 mg/mL	2.909 mg/mL	5,978 %
프레드니솔론아세트산염	0.007 mg/mL	0.019 mg/mL	176 %

- [0165]
- [0166] PBS(pH 7.4) 중 수용해도를 100%로 규정하였다(도 6 참조). 완충제로서 PBS 중 5% HSA가 사용될 때의 열역학적 용해도 증가 퍼센트(그래프의 y축)를 하기 식에 따라 산정하였다:

$$\text{증가\%} = \frac{\text{PBS중 5\% HSA중 용해도}}{\text{PBS중 용해도}} * 100\% - 100\%$$

- [0167]
- 15 -

[0168] 알부민이 존재할 때의 시험 화합물 모두의 수용해도는 약학적으로 활성인 화합물 단독의 수용해도에 비하여 적어도 10%만큼 증가(그래프 실선)하였다. 용해도의 가장 많은 증가는 네타르수틸 메실산염(> 274,763 %), PP-001(5,978 %) 및 레보카바스틴 HCl(2,333 %)에서 확인될 수 있었다.

[0169] **실시예 8 - 약학적으로 활성인 상이한 화합물들과 알부민의 결합**

[0170] 약학적으로 활성인 상이한 화합물들과 HSA(인간 혈청 알부민)의 결합을 분석하기 위해, Thermo Scientific™의 신속 평형 투석(RED) 검정을 수행하였다. (실시예 1에서 제조된 바와 같은 포화 용액 중) 약학적으로 활성인 상이한 화합물들을 디바이스의 도너 쪽에 적용하였다. PBS(pH 7.4)를 어셉터 매질로 사용하였다. 투석에서 평형을 달성하는데 필요한 시간은 5시간으로 결정하였다. 체제들을 23℃ 및 300 rpm에서 항온처리하였다. 미결합 분획이 투석 막을 투과하여 어셉터 완충제 챔버에 들어갈 수 있도록 허용하였다. 평형 시간(5시간) 경과후, LC/MS를 통해 각각의 구획내 활성 화합물의 양을 분석함으로써 미결합 분획을 확인하였다.

[0171] 재료:

[0172] RED: RED 디바이스 인서트, 50/팩, Prod # 89809(Lot#T12635252)

[0173] Teflon[®] 소재로 제조된 재사용 가능 기저판(Prod # 89811)

[0174] 밀봉 테이프: PerkinElmer(Prod # 1450-461, Lot # 875-15081)

[0175] 항온처리 디바이스: 에펜도르프 서모믹서(Eppendorf Thermomixer)

[0176] 시료 용기: 유리 바이알(20 mL들이), Bionovo, (Prod # L-0323)

[0177] HPLC 용기(G1): 유리, 2 mL들이, Prod # VT009M-1232

[0178] 에펜도르프 원심분리기: 5804 R

[0179] LC-MS 시스템:

[0180] 탈기장치: Ultimate 3000

[0181] 펌프: Ultimate 3000 펌프

[0182] 자동 시료채취기: Ultimate 3000 RS 자동 시료채취기

[0183] 컬럼 오븐: Ultimate 3000 RS 컬럼 구획

[0184] 검출장치: Ultimate 3000 포토다이오드 어레이 검출장치

[0185] 질량분광분석기: Bruker Daltonics amaZon SL

[0186] 컬럼: Agilent Technologies, Eclipse XDB-C18, 3.0 x 75 mm, 3.5 μM, 전치컬럼 보유.

[0187] 결과:

[0188] 유리 화합물의 양을 하기 식에 따라서 산정하였다:

$$\text{유리\%} = \frac{\text{어셉터 챔버내 화합물 농도}}{\text{도너 챔버내 화합물 농도}} * 100 \%$$

[0189]

[0190] 결합한 화합물의 양은 $\text{결합\%} = 100 - \text{유리\%}$ 와 같이 산정하였다.

약학적으로 활성인 화합물	유리%	결합%
아젤라스틴HCl	19.1	80.9
비마토프로스트	22.4	77.6
브린졸라미드	29.7	70.3
디피베프린HCl	35.2	64.8
후시딘산	4.3	95.7
레보카바스틴HCl	24.6	75.4
네파페낙	7.9	92.1
네타르수딜메실산염	0.0	100.0
PP-001	0.1	99.9
프레드니솔론아세트산염	5.7	94.3

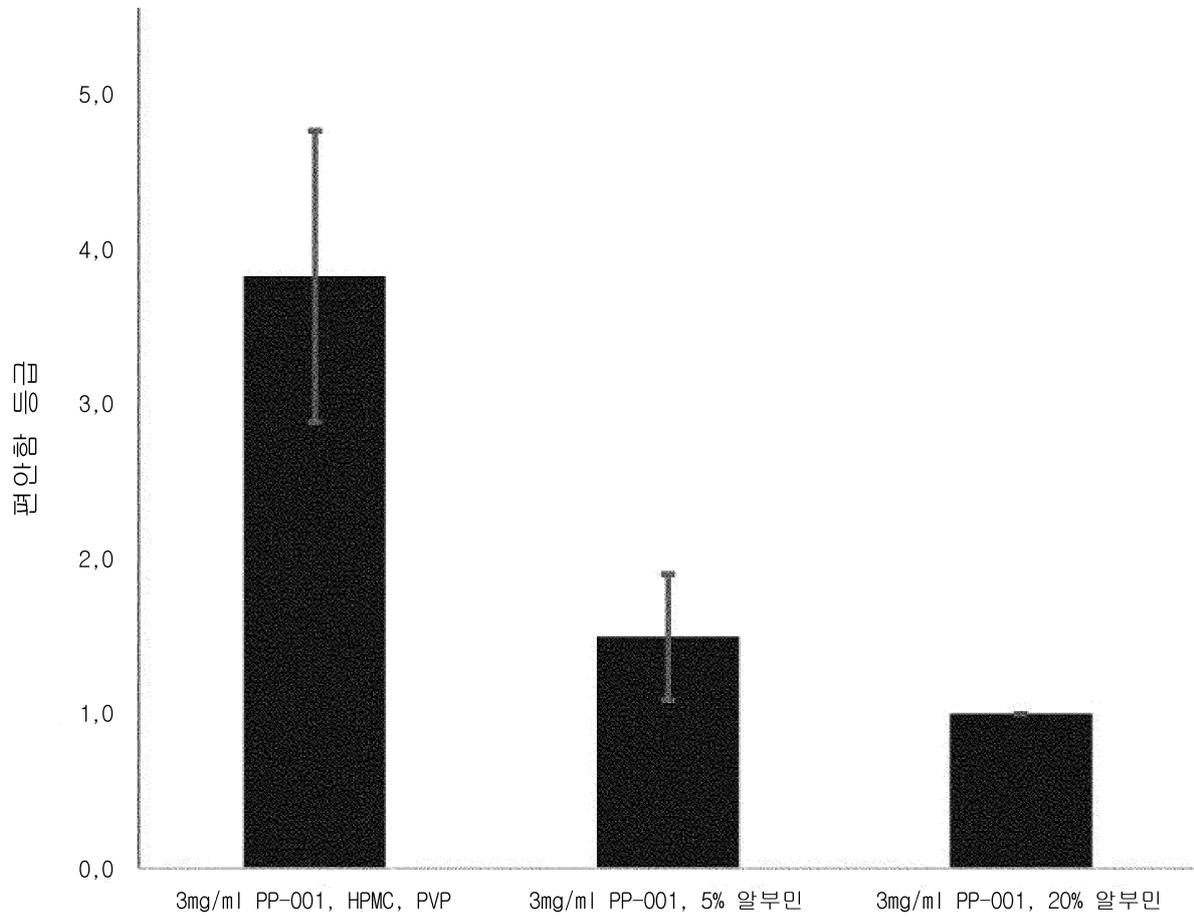
[0191]

[0192] 그래프는 인간 혈청 알부민에 비공유 결합된 각각의 화합물의 5% HSA 포화 용액 중 퍼센트를 보여준다(도 7 참조). 시험된 화합물 모두 65%를 초과하여 HSA와 비공유 결합하였다.

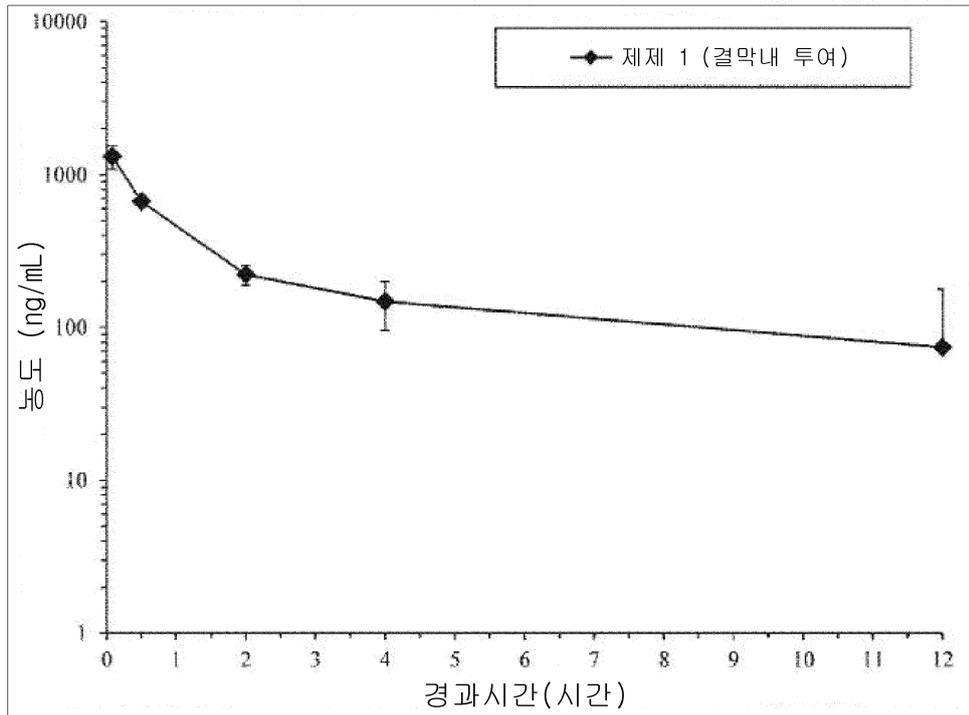
[0193] 네타르수딜 메실산염 및 PP-001은 포화 용액 중 HSA에 거의 100% 결합하였다. 실선은 약학적으로 활성인 화합물 50% 초과만큼이 알부민과 결합하였음을 분명히 보여준다.

도면

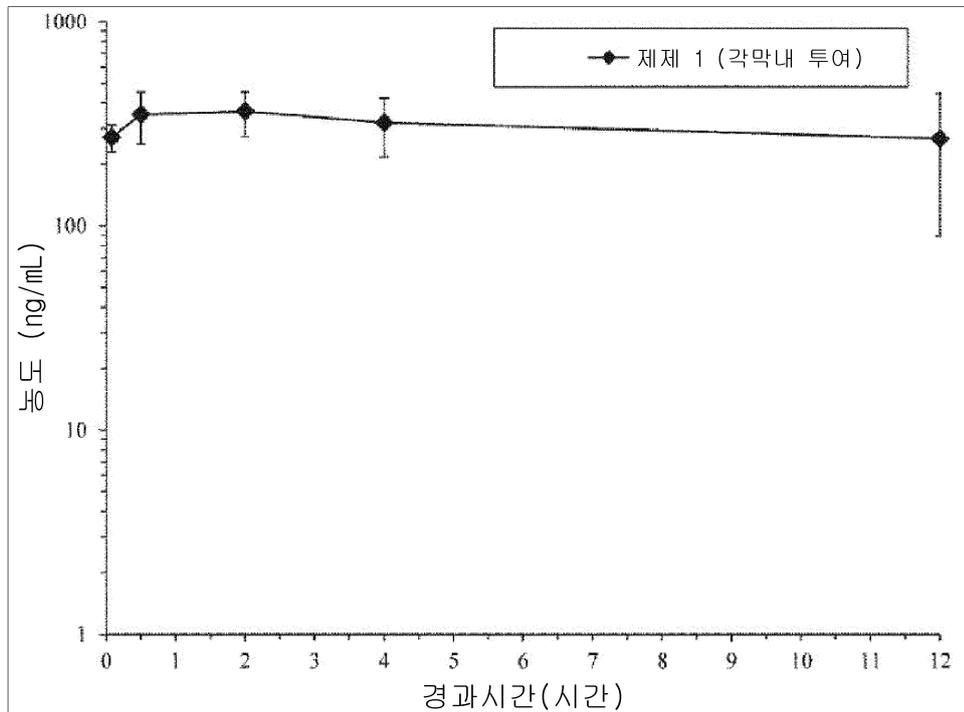
도면1



도면2

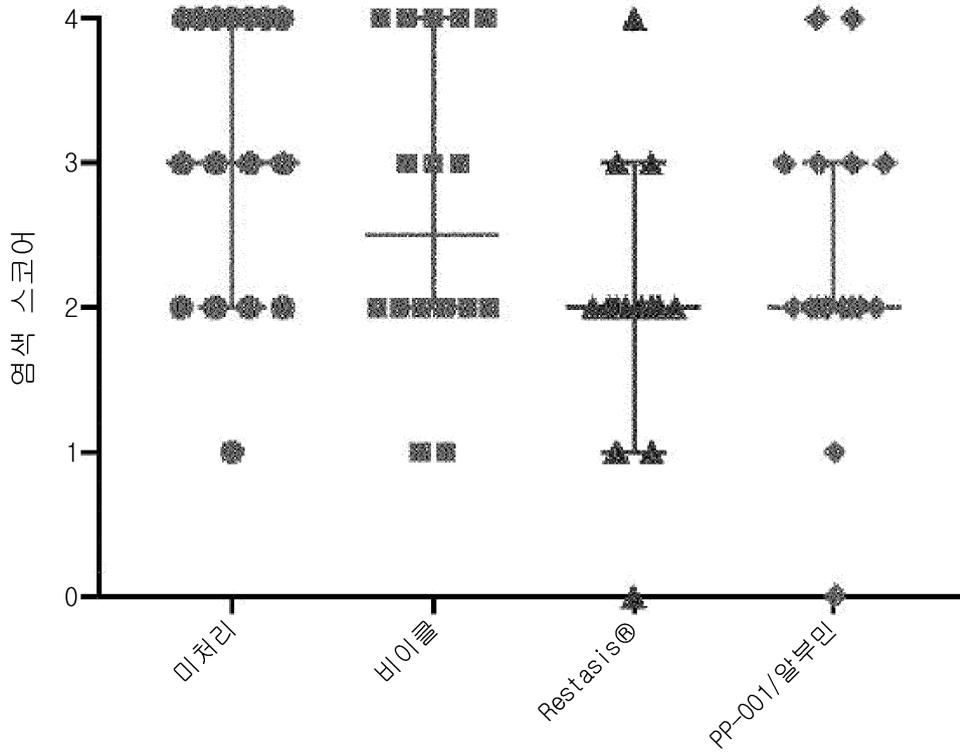


도면3



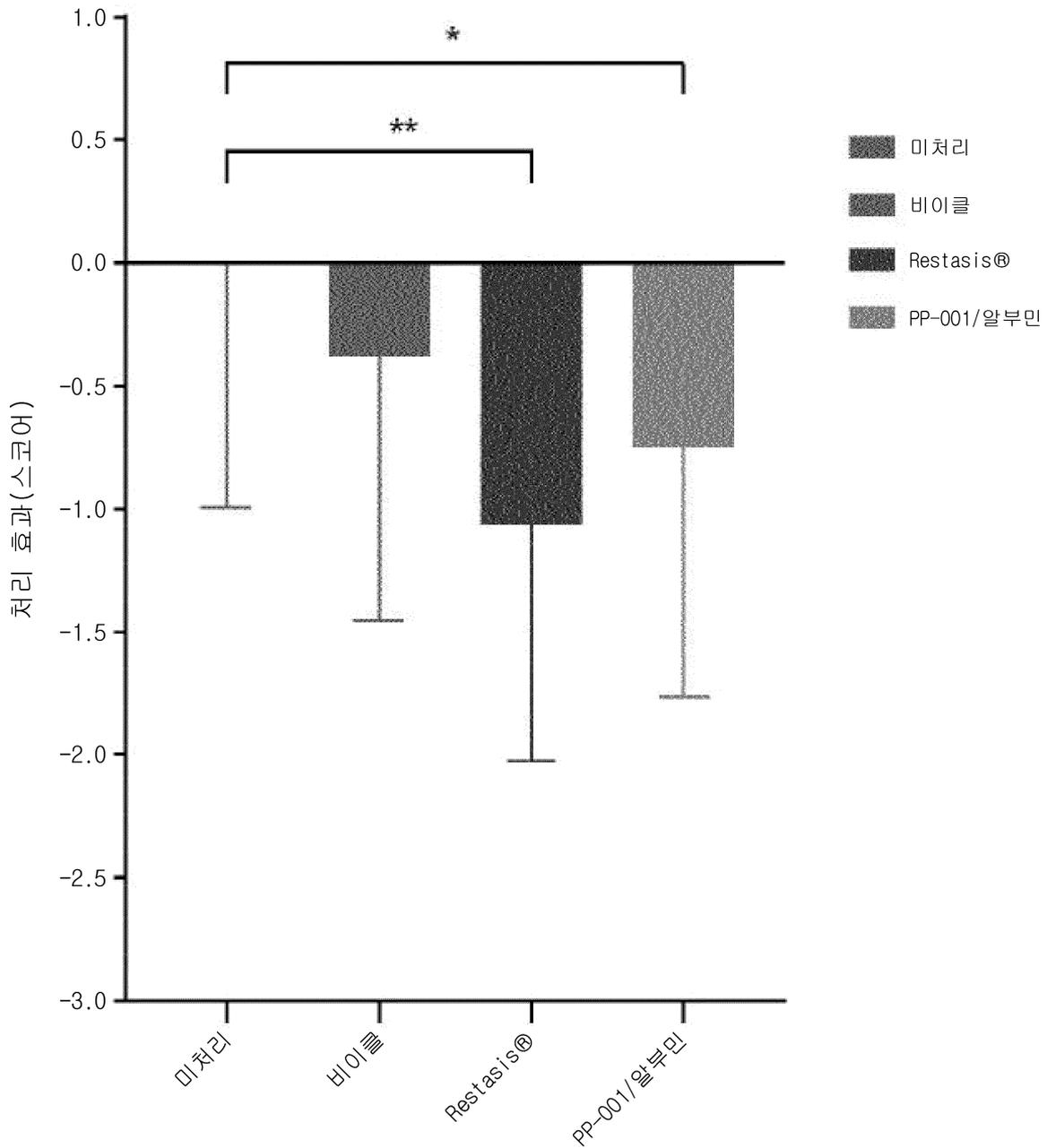
도면4

17P004 - 20일 경과시 플루오레세인 염색 결과
(95% 신뢰 구간에서의 중앙값)

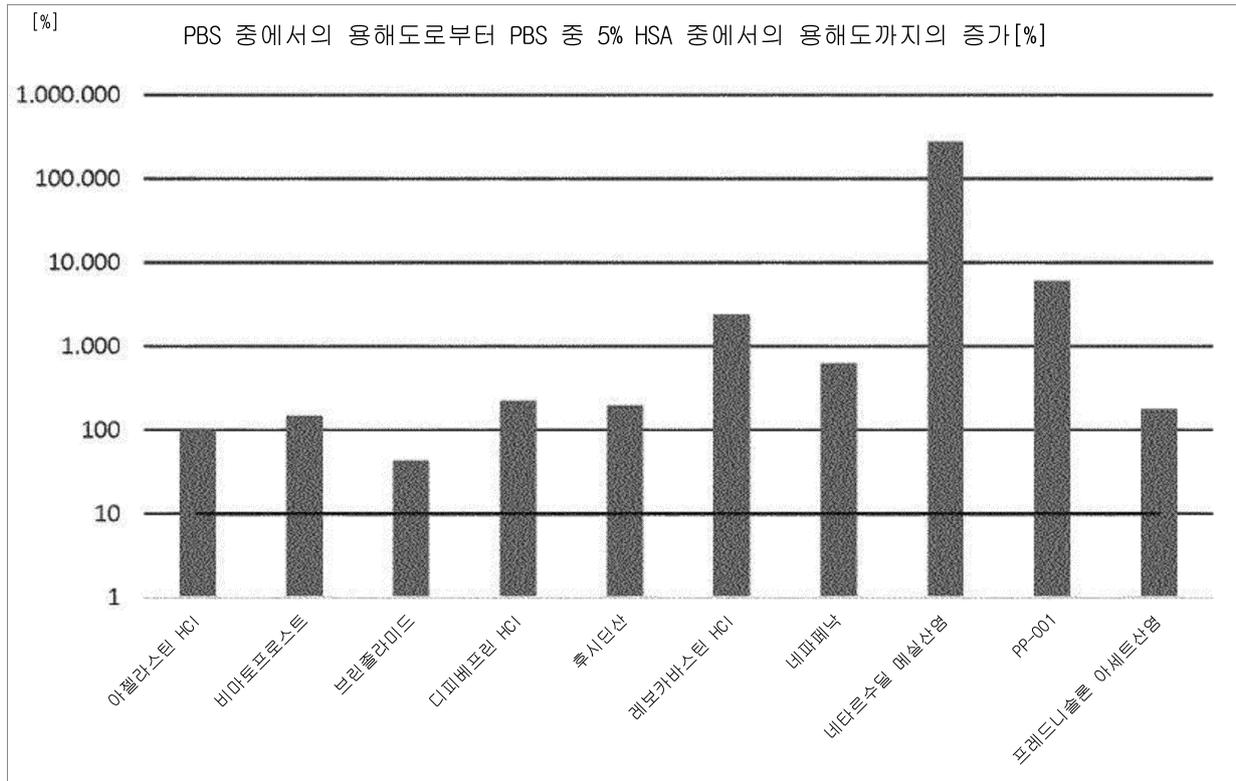


도면5

20일 경과 시 “미처리” 군의 각막 염색 평균값에 대한
 처리군의 각막 염색 평균값의 차이 (등급 범위: 0 ~ 4)
 [μ 처리군 - μ 미처리군],SD



도면6



도면7

