



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0157392
(43) 공개일자 2022년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61P 27/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4184 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7032439
(22) 출원일자(국제) 2021년02월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년09월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/018906
(87) 국제공개번호 WO 2021/168349
국제공개일자 2021년08월26일
(30) 우선권주장
62/979,214 2020년02월20일 미국(US)

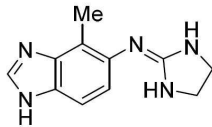
(71) 출원인
알러간, 인코포레이티드
미국 일리노이 (우편번호 60064) 노스 시카고 노스 와우케간 로드 1
(72) 발명자
그레이엄, 리차드
미합중국 캘리포니아주 92612, 얼바인, 발사우드 5066
우, 케
미합중국 캘리포니아주 92604, 얼바인, 파인스톤 61
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
최경준

전체 청구항 수 : 총 168 항

(54) 발명의 명칭 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제의 약제학적 조성물 및 시력 개선을 위한 이의 용도

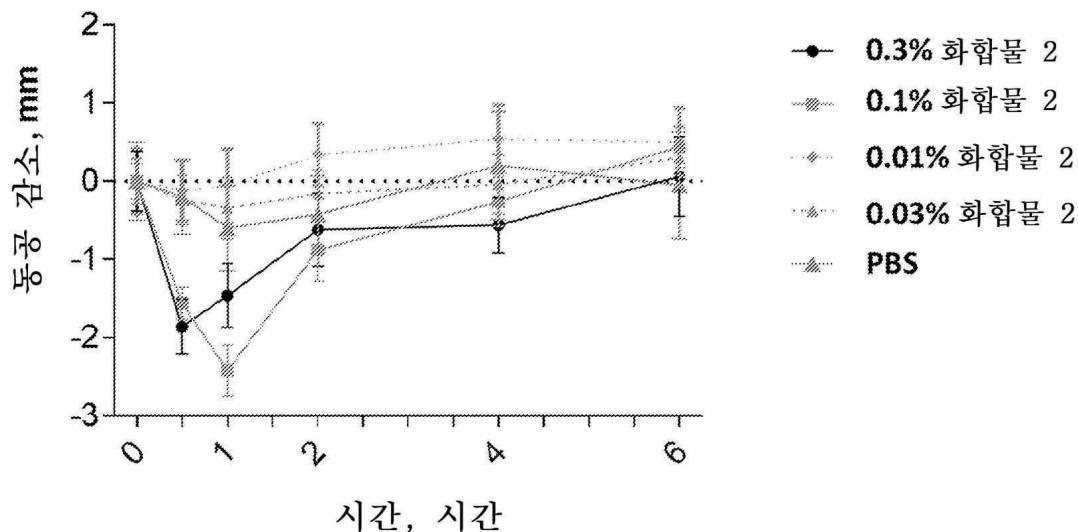
(57) 요약

예컨대, 안구 병태, 예컨대, 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐, 및 일부 형태의 근시(예를 들어 야간성 근시)의 치료에서 시력을 개선시키기 위해서 하기 화학식 I의 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제를 사용하는 방법이 기재되어 있다:



화학식 I

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 27/10 (2018.01)

(72) 발명자

파히드, 마수드

미합중국 캘리포니아주 92835, 풀러턴, 베로나 드
라이브 930

디바스, 모하메드

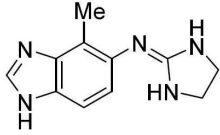
미합중국 캘리포니아주 92883, 코로나, 아너스 서
클 1658

명세서

청구범위

청구항 1

약제학적 조성물로서, 하기 화학식 I의 화합물:



화학식 I

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 완충제, 염화나트륨, 및 물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.003% 내지 약 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.01%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.03%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.3%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제는 시트르산염 완충제 및 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 시트르산염 완충제는 시트르산을 포함하고, 인산염 완충제는 이염기성 인산나트륨을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.01% 내지 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 약 0.01% 내지 2%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 약 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 14

제8항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 약 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 염화나트륨은 조성물 중에 약 0.6%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 4.5 내지 약 8의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 6.5 내지 약 7.6의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 약 7의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.01%의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%의 양으로 존재하고, 완충제는 시트르산을 포함하는 시트르산염 완충제 및 이염기성 인산나트륨을 포함하는 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.03%의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%의 양으로 존재하고, 완충제는 시트르산을 포함하는 시트르산염 완충제 및 이염기성 인산나트륨을 포함하는 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제20항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 25

제20항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 26

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.1%의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%의 양으로 존재하고, 완충제는 시트르산을 포함하는 시트르산염 완충제 및 이염기성 인산나트륨을 포함하는 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제20항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 28

제20항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 29

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.3%의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%의 양으로 존재하고, 완충제는 시트르산을 포함하는 시트르산염 완충제 및 이염기성 인산나트륨을 포함하는 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.

청구항 30

제16항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 31

제16항에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 32

안구 병태(ocular condition)의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법으로서, 개체에게 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐(visual glare), 시각적 빛폭발(visual starburst), 시각적 빛퍼짐(visual halos), 및 야간성 근시(night myopia)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 안구 병태는 노안인, 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, 안구 병태는 불량한 야간 시력인, 방법.

청구항 35

제32항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛번짐인, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛폭발인, 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛퍼짐인, 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, 안구 병태는 야간성 근시인, 방법.

청구항 39

제32항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 개체의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 투여되는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 눈에 대한 투여는 국소 투여인, 방법.

청구항 41

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 개체에게 투여될 때, 홍채 색소에 대한 결합이 브리모니딘(brimonidine)에 의해 나타나는 홍채 색소에 대한 결합보다 더 적은, 방법.

청구항 42

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 동일한 치료 효과를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 더 적은 양인, 방법.

청구항 43

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2 내지 3 mm의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 방법.

청구항 44

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 방법.

청구항 45

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2.5 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 방법.

청구항 46

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 근거리 시력(near visual acuity)의 개선을 야기하는, 방법.

청구항 47

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 중거리 시력의 개선을 야기하는, 방법.

청구항 48

제33항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 원거리 시력의 개선을 야기하는, 방법.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 시력의 개선은 적어도 2-라인(line) 개선인, 방법.

청구항 50

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 시력의 개선은 적어도 3-라인 개선인, 방법.

청구항 51

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 1시간 동안 유지되는, 방법.

청구항 52

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 2시간 동안 유지되는, 방법.

청구항 53

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 4시간 동안 유지되는, 방법.

청구항 54

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 6시간 동안 유지되는, 방법.

청구항 55

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 9시간 동안 유지되는, 방법.

청구항 56

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 10시간 동안 유지되는, 방법.

청구항 57

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 12시간 동안 유지되는, 방법.

청구항 58

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 200 cd/m^2 미만의 휘도 수준(luminance level)에 노출될 때 달성되는, 방법.

청구항 59

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 150 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.

청구항 60

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 100 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.

청구항 61

제43항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 50 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.

청구항 62

제43항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 10 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.

청구항 63

제43항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 5 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.

청구항 64

제43항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 2 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.

청구항 65

안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법에서의 사용을 위한 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물로서, 방법은 약제학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 안구 병태는 노안인, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 67

제65항에 있어서, 안구 병태는 불량한 야간 시력인, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 68

제65항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛번짐인, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 69

제65항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛폭발인, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 70

제65항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛퍼짐인, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 71

제65항에 있어서, 안구 병태는 야간성 근시인, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 72

제65항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 개체의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 투여되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 73

제72항에 있어서, 눈에 대한 투여는 국소 투여인, 사용을 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 74

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은, 개체에게 투여될 때, 홍채 색소에 대한 결합이 브리모니딘에 의해 나타나는 홍채 색소에 대한 결합보다 더 적은, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 75

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 동일한 치료 효과를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 더 적은 양인, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 76

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 투여될 때, 동공이 2 내지 3 mm의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 77

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 78

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 투여될 때, 동공이 2.5 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 79

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 투여될 때, 근거리 시력의 개선을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 80

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 투여될 때, 중거리 시력의 개선을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 81

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 개체에게 투여될 때, 원거리 시력의 개선을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 82

제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 시력의 개선은 적어도 2-라인 개선인, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 83

제79항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 시력의 개선은 적어도 3-라인 개선인, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 84

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 1시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 85

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 2시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 86

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 4시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 87

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 6시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 88

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 9시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 89

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 10시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 90

제76항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 12시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 91

제76항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 200 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 92

제76항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 150 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 93

제76항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 100 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 94

제76항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 50 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 95

제76항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 10 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 96

제76항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 5 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 97

제76항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 2 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

청구항 98

안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법에서의 사용을 위한 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도로서, 방법은 약제학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛피로 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 용도.

청구항 99

제98항에 있어서, 안구 병태는 노안인, 용도.

청구항 100

제98항에 있어서, 안구 병태는 불량한 야간 시력인, 용도.

청구항 101

제98항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛번짐인, 용도.

청구항 102

제98항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛폭발인, 용도.

청구항 103

제98항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛퍼짐인, 용도.

청구항 104

제98항에 있어서, 안구 병태는 야간성 근시인, 용도.

청구항 105

제98항 내지 제104항 중 어느 한 항에 따른 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 약제학적 조성물은 개체의 한 쪽 눈 또는 양쪽 눈에 투여되는, 용도.

청구항 106

제105항에 있어서, 눈에 대한 투여는 국소 투여인, 용도.

청구항 107

제98항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은, 개체에게 투여될 때, 홍채 색소에 대한 결합이 브리모니딘에 의해 나타나는 홍채 색소에 대한 결합보다 더 적은, 용도.

청구항 108

제98항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 동일한 치료 효과를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 더 적은 양인, 용도.

청구항 109

제98항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2 내지 3 mm의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.

청구항 110

제98항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.

청구항 111

제98항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2.5 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.

청구항 112

제98항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 근거리 시력의 개선을

야기하는 것인, 용도.

청구항 113

제98항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 중거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.

청구항 114

제98항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 원거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.

청구항 115

제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 시력의 개선은 적어도 2-라인 개선인, 용도.

청구항 116

제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 시력의 개선은 적어도 3-라인 개선인, 용도.

청구항 117

제109항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 1시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 118

제109항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 2시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 119

제109항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 4시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 120

제109항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 6시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 121

제109항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 9시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 122

제109항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 10시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 123

제109항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 12시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 124

제109항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 200 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 125

제102항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 150 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 126

제102항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 100 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 127

제102항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 50 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 128

제102항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 10 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 129

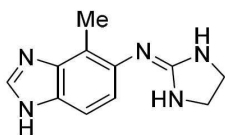
제102항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 5 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 130

제102항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 2 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 131

용도로서, 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태의 치료를 위한 의약의 제조에서의 하기 화학식 I의 화합물:



화학식 I

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도로서, 의약은 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물이고, 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 용도.

청구항 132

제131항에 있어서, 안구 병태는 노안인, 용도.

청구항 133

제131항에 있어서, 안구 병태는 불량한 야간 시력인, 용도.

청구항 134

제131항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛번짐인, 용도.

청구항 135

제131항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛폭발인, 용도.

청구항 136

제131항에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛퍼짐인, 용도.

청구항 137

제131항에 있어서, 안구 병태는 야간성 근시인, 용도.

청구항 138

제131항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 개체의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 투여되는 것인, 용도.

청구항 139

제138항에 있어서, 눈에 대한 투여는 국소 투여인, 용도.

청구항 140

제131항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 의약에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은, 개체에게 투여될 때, 홍채 색소에 대한 결합이 브리모니딘에 의해 나타나는 홍채 색소에 대한 결합보다 더 적은, 용도.

청구항 141

제131항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 의약에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 동일한 치료 효과를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 더 적은 양인, 용도.

청구항 142

제131항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2 내지 3 mm의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.

청구항 143

제131항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.

청구항 144

제131항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2.5 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.

청구항 145

제131항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 근거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.

청구항 146

제131항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 중거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.

청구항 147

제131항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 원거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.

청구항 148

제145항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 시력의 개선은 적어도 2-라인 개선인, 용도.

청구항 149

제145항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 시력의 개선은 적어도 3-라인 개선인, 용도.

청구항 150

제142항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 1시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 151

제142항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 2시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 152

제142항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 4시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 153

제142항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 6시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 154

제142항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 9시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 155

제142항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 10시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 156

제142항 내지 제149항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 12시간 동안 유지되는 것인, 용도.

청구항 157

제142항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 200 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 158

제142항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 150 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 159

제142항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 100 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 160

제142항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 50 cd/m^2 미만의

휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 161

제142항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 10 cd/m² 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 162

제142항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 5 cd/m² 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 163

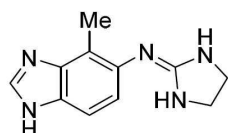
제142항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 2 cd/m² 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.

청구항 164

실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물.

청구항 165

약제학적 조성물로서, 하기 화학식 I의 화합물:



화학식 I

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 완충액, 염화나트륨, 및 물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 166

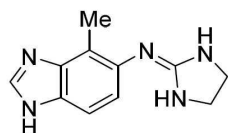
실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐, 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택된 안구 병태의 치료 방법.

청구항 167

실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 사용한 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐, 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택된 안구 병태의 치료 방법.

청구항 168

약제학적 조성물의 사용 방법으로서, 상기 약제학적 조성물은 하기 화학식 I의 화합물:



화학식 I

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 완충액, 염화나트륨, 및 물을 포함하는, 약제학적 조성물의 사용 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 2월 20일자로 출원된 미국 임시 출원 제62/979,214호의 이익 및/또는 우선권을 주장하며, 이는 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 개체에서 시력을 개선하기 위한 화합물의 약제학적 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 특히 안구 병태, 예컨대, 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐(visual glare), 시각적 빛폭발(visual starburst), 시각적 빛퍼짐(visual halos) 및 일부 형태의 근시(예를 들어, 야간성 근시)의 치료에서와 같이 시력을 개선하기 위한 알파-2 아드레날린성 수용체 효능제 화합물, 알파-2 아드레날린성 수용체 효능제의 약제학적 조성물 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 노안은 근거리 물체에 초점을 맞추는 눈의 능력의 점진적인 상실인데, 이는 독서, 스마트폰 또는 태블릿의 작동, 또는 컴퓨터 작업과 같은 일상 업무에 방해가 될 수 있다. 나이가 들어감에 따라, 수정체는 그의 유연성을 상실하는데, 이는 조절(accommodation)의 점진적인 상실을 초래하고, 이에 따라 근거리 물체에 초점을 맞추는 그의 능력을 상실하게 된다. 이러한 감소된 수정체 유연성은 이미지 흐려짐(image blur) 및 시력 상실을 초래하며, 이는 (낮은 광 조건에서 발생하는 것과 같은) 동공 확장에 의해 악화된다. 노안은 사람의 40대 초반 내지 중반에 나타나기 시작하여 약 65세까지 악화된다. 판독 시력(reading vision)을 교정하기 위해, 노안으로 고생하고 있는 환자들은 종종 몇 가지 치료 선택지, 예컨대 독서용 안경, 콘택트 렌즈, 및 안내 렌즈(intraocular lens)뿐만 아니라, 굴절 수정체 교환술(refractive lens exchange)과 같은 외과적 대안을 모색한다. 독서용 안경은 간단하고 저렴할 수 있지만, 관련된 불편함 및 미적상 문제가 있을 수 있고, 이중초점 안경을 착용하는 것은 노인 시민의 넘어질 위험의 증가와 관련되어 왔다. 안경과 관련된 불편함 및 문제뿐만 아니라 노안의 치료를 위한 침습성 외과적 선택지에 대한 한 가지 대안은 축동제(miocotic agent)를 사용하여 동공 크기를 수축시키는 것이다

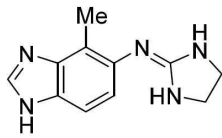
[0006] 추가로, 라식(LASIK) 수술의 한 가지 부작용은 주변 각막 곡률의 수차(aberration)인데, 이는 추가의 광이 눈에 들어가게 할 수 있으며, 그 결과, 특히 동공이 확장될 때의 낮은 광 조건에서, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및 시각적 빛퍼짐과 같은 시각적 교란(visual disturbance)이 발생된다. 동공을 수축시킴으로써, 이러한 이상 주변 광(aberrant peripheral light)이 차단될 수 있고 시각적 교란이 감소될 수 있다. 실제로, 환자에서 동공 크기를 감소시키는 안과용 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제인 브리모니딘(ALPHAGAN® P)은 라식 수술 후 환자에서의 빛번짐 및 빛폭발을 감소시키는 데 사용된다. 유사한 방식으로, 일부 사람들은 동공 확장으로 인해 단지 야간에만 근시를 경험하는데, 이는 추가적인 주변의 비초점 광선이 눈에 들어오게 할 수 있으며, 그 결과 흐린 원거리 시력(blurred distance vision)을 초래할 수 있다. 그러한 개체가 또한 동공 크기의 감소로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0007] 그러나, 브리모니딘(brimonidine)이 때때로 동공 크기를 감소시키는 데 사용된다는 사실에도 불구하고, 그것은 종종 만성적 사용 후에 그의 효능을 상실하고, 짙은 홍채(dark iris)를 갖는 개체에 있어서는 덜 효과적이고, 그것은 단시간 작용형(short acting)이다. 따라서, 안구 병태(ocular condition), 예컨대 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및 시각적 빛퍼짐, 및 일부 형태의 근시(예컨대, 야간성 근시)를 치료하기 위한, 본 명세서에 기재된 것과 같은, 동공 크기를 감소시키는, 개선되고 더 장시간 작용하는 방법에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

[0008] 본원에는 약제학적 조성물 및 시력 개선을 필요로 하는 대상체에서 시력을 개선하는 방법에서의 이의 용도뿐만 아니라 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법이 개시되어 있다.

[0009] 제1 양태에서, 본원에는 하기 화학식 I의 화합물:



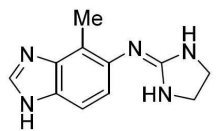
[0010] 화학식 I

[0011] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 완충제(예를 들어, 시트르산염 및/또는 인산염 완충제), 염화나트륨, 및 물을 포함하는 약제학적 조성물이 기재되어 있다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본원에는 본원에 기재된 조성물을 개체에게 투여함으로써 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법이 기재되어 있다.

[0013] 일부 비제한적인 예시적인 실시형태가 하기에 제공되어 있다.

[0014] 예시적인 실시형태 1: 약제학적 조성물로서, 하기 화학식 I의 화합물:



[0015] 화학식 I

[0016] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 완충제, 염화나트륨, 및 물을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0017] 예시적인 실시형태 2: 예시적인 실시형태 1에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.003% 내지 약 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

[0018] 예시적인 실시형태 3: 예시적인 실시형태 2에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.01%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

[0019] 예시적인 실시형태 4: 예시적인 실시형태 2에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.03%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

[0020] 예시적인 실시형태 5: 예시적인 실시형태 2에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

[0021] 예시적인 실시형태 6: 예시적인 실시형태 2에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.3%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

[0022] 예시적인 실시형태 7: 예시적인 실시형태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 완충제는 시트르산염 완충제 및 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.

[0023] 예시적인 실시형태 8: 예시적인 실시형태 7에 있어서, 시트르산염 완충제는 시트르산을 포함하고, 인산염 완충제는 이염기성 인산나트륨을 포함하는, 약제학적 조성물.

[0024] 예시적인 실시형태 9: 예시적인 실시형태 8에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.01% 내지 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

[0025] 예시적인 실시형태 10: 예시적인 실시형태 8 또는 9에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

[0026] 예시적인 실시형태 11: 예시적인 실시형태 8 또는 9에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

[0027] 예시적인 실시형태 12: 예시적인 실시형태 8 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 약 0.01% 내지 2%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

- [0028] **예시적인 실시형태 13:** 예시적인 실시형태 8 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 약 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0029] **예시적인 실시형태 14:** 예시적인 실시형태 8 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 약 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0030] **예시적인 실시형태 15:** 예시적인 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0031] **예시적인 실시형태 16:** 예시적인 실시형태 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 염화나트륨은 조성물 중에 약 0.6%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0032] **예시적인 실시형태 17:** 예시적인 실시형태 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 약 4.5 내지 약 8의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.
- [0033] **예시적인 실시형태 18:** 예시적인 실시형태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 약 6.5 내지 약 7.6의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.
- [0034] **예시적인 실시형태 19:** 예시적인 실시형태 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 약 7의 pH를 갖는, 약제학적 조성물.
- [0035] **예시적인 실시형태 20:** 예시적인 실시형태 1에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.01%의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%의 양으로 존재하고, 완충제는 시트르산을 포함하는 시트르산염 완충제 및 이염기성 인산나트륨을 포함하는 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.
- [0036] **예시적인 실시형태 21:** 예시적인 실시형태 20에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0037] **예시적인 실시형태 22:** 예시적인 실시형태 20에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0038] **예시적인 실시형태 23:** 예시적인 실시형태 1에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.03%(w/v)의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%의 양으로 존재하고, 완충제는 시트르산을 포함하는 시트르산염 완충제 및 이염기성 인산나트륨을 포함하는 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.
- [0039] **예시적인 실시형태 24:** 예시적인 실시형태 20에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0040] **예시적인 실시형태 25:** 예시적인 실시형태 20에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0041] **예시적인 실시형태 26:** 예시적인 실시형태 1에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%의 양으로 존재하고, 완충제는 시트르산을 포함하는 시트르산염 완충제 및 이염기성 인산나트륨을 포함하는 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.
- [0042] **예시적인 실시형태 27:** 예시적인 실시형태 20에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0043] **예시적인 실시형태 28:** 예시적인 실시형태 20에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0044] **예시적인 실시형태 29:** 예시적인 실시형태 1에 있어서, 화학식 I의 화합물은 조성물 중에 약 0.3%(w/v)의 양으로 존재하고, 염화나트륨은 조성물 중에 적어도 0.6%의 양으로 존재하고, 완충제는 시트르산을 포함하는 시트르산염 완충제 및 이염기성 인산나트륨을 포함하는 인산염 완충제인, 약제학적 조성물.
- [0045] **예시적인 실시형태 30:** 예시적인 실시형태 16에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.1%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 1%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0046] **예시적인 실시형태 31:** 예시적인 실시형태 16에 있어서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재하고, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 0.5%(w/v)의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.
- [0047] **예시적인 실시형태 32:** 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법으로서, 개체에게

예시적인 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하되, 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

- [0048] **예시적인 실시형태 33:** 예시적인 실시형태 32에 있어서, 안구 병태는 노안인, 방법.
- [0049] **예시적인 실시형태 34:** 예시적인 실시형태 32에 있어서, 안구 병태는 불량한 야간 시력인, 방법.
- [0050] **예시적인 실시형태 35:** 예시적인 실시형태 32에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛번짐인, 방법.
- [0051] **예시적인 실시형태 36:** 예시적인 실시형태 33에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛폭발인, 방법.
- [0052] **예시적인 실시형태 37:** 예시적인 실시형태 33에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛퍼짐인, 방법.
- [0053] **예시적인 실시형태 38:** 예시적인 실시형태 33에 있어서, 안구 병태는 야간성 근시인, 방법.
- [0054] **예시적인 실시형태 39:** 예시적인 실시형태 32 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은 개체의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 투여되는, 방법.
- [0055] **예시적인 실시형태 40:** 예시적인 실시형태 39에 있어서, 눈에 대한 투여는 국소 투여인, 방법.
- [0056] **예시적인 실시형태 41:** 예시적인 실시형태 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 개체에게 투여될 때, 홍채 색소에 대한 결합이 브리모니딘에 의해 나타나는 홍채 색소에 대한 결합보다 더 적은, 방법.
- [0057] **예시적인 실시형태 42:** 예시적인 실시형태 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 동일한 치료 효과를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 더 적은 양인, 방법.
- [0058] **예시적인 실시형태 43:** 예시적인 실시형태 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2 내지 3 mm의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 방법.
- [0059] **예시적인 실시형태 44:** 예시적인 실시형태 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 방법.
- [0060] **예시적인 실시형태 45:** 예시적인 실시형태 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2.5 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 방법.
- [0061] **예시적인 실시형태 46:** 예시적인 실시형태 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 근거리 시력의 개선을 야기하는, 방법.
- [0062] **예시적인 실시형태 47:** 예시적인 실시형태 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 중거리 시력의 개선을 야기하는, 방법.
- [0063] **예시적인 실시형태 48:** 예시적인 실시형태 33 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 원거리 시력의 개선을 야기하는, 방법.
- [0064] **예시적인 실시형태 49:** 예시적인 실시형태 46 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 시력의 개선은 적어도 2-라인(line) 개선인, 방법.
- [0065] **예시적인 실시형태 50:** 예시적인 실시형태 46 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 시력의 개선은 적어도 3-라인 개선인, 방법.
- [0066] **예시적인 실시형태 51:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 1시간 동안 유지되는, 방법.
- [0067] **예시적인 실시형태 52:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 2시간 동안 유지되는, 방법.
- [0068] **예시적인 실시형태 53:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 4시간 동안 유지되는, 방법.
- [0069] **예시적인 실시형태 54:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의

개선은 적어도 6시간 동안 유지되는, 방법.

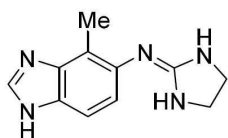
- [0070] **예시적인 실시형태 55:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 9시간 동안 유지되는, 방법.
- [0071] **예시적인 실시형태 56:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 10시간 동안 유지되는, 방법.
- [0072] **예시적인 실시형태 57:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 12시간 동안 유지되는, 방법.
- [0073] **예시적인 실시형태 58:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 200 cd/m^2 미만의 휘도 수준(luminance level)에 노출될 때 달성되는, 방법.
- [0074] **예시적인 실시형태 59:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 150 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.
- [0075] **예시적인 실시형태 60:** 예시적인 실시형태 43 내지 50 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 100 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.
- [0076] **예시적인 실시형태 61:** 예시적인 실시형태 43 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 50 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.
- [0077] **예시적인 실시형태 62:** 예시적인 실시형태 43 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 10 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.
- [0078] **예시적인 실시형태 63:** 예시적인 실시형태 43 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 5 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.
- [0079] **예시적인 실시형태 64:** 예시적인 실시형태 43 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 2 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 방법.
- [0080] **예시적인 실시형태 65:** 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법에서의 사용을 위한 예시적인 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나의 약제학적 조성물로서, 방법은 약제학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하고, 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0081] **예시적인 실시형태 66:** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 안구 병태는 노안인, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0082] **예시적인 실시형태 67:** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 안구 병태는 불량한 야간 시력인, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0083] **예시적인 실시형태 68:** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛번짐인, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0084] **예시적인 실시형태 69:** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛폭발인, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0085] **예시적인 실시형태 70:** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛퍼짐인, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0086] **예시적인 실시형태 71:** 예시적인 실시형태 65에 있어서, 안구 병태는 야간성 근시인, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0087] **예시적인 실시형태 72:** 예시적인 실시형태 65 내지 71 중 어느 하나에 따른 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 약제학적 조성물은 개체의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 투여되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0088] **예시적인 실시형태 73:** 예시적인 실시형태 72에 있어서, 눈에 대한 투여는 국소 투여인, 사용을 위한 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

- [0089] **예시적인 실시형태 74:** 예시적인 실시형태 65 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은, 개체에게 투여될 때, 홍채 색소에 대한 결합이 브리모니딘에 의해 나타나는 홍채 색소에 대한 결합보다 더 적은, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0090] **예시적인 실시형태 75:** 예시적인 실시형태 65 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 동일한 치료 효과를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 더 적은 양인, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0091] **예시적인 실시형태 76:** 예시적인 실시형태 65 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 개체에게 투여될 때, 동공이 2 내지 3 mm의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0092] **예시적인 실시형태 77:** 예시적인 실시형태 65 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0093] **예시적인 실시형태 78:** 예시적인 실시형태 65 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 개체에게 투여될 때, 동공이 2.5 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0094] **예시적인 실시형태 79:** 예시적인 실시형태 65 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 개체에게 투여될 때, 근거리 시력의 개선을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0095] **예시적인 실시형태 80:** 예시적인 실시형태 65 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 개체에게 투여될 때, 중거리 시력의 개선을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0096] **예시적인 실시형태 81:** 예시적인 실시형태 65 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 개체에게 투여될 때, 원거리 시력의 개선을 야기하는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0097] **예시적인 실시형태 82:** 예시적인 실시형태 79 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 시력의 개선은 적어도 2-라인 개선인, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0098] **예시적인 실시형태 83:** 예시적인 실시형태 79 내지 81 중 어느 하나에 있어서, 시력의 개선은 적어도 3-라인 개선인, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0099] **예시적인 실시형태 84:** 예시적인 실시형태 76 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 1시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0100] **예시적인 실시형태 85:** 예시적인 실시형태 76 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 2시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0101] **예시적인 실시형태 86:** 예시적인 실시형태 76 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 4시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0102] **예시적인 실시형태 87:** 예시적인 실시형태 76 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 6시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0103] **예시적인 실시형태 88:** 예시적인 실시형태 76 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 9시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0104] **예시적인 실시형태 89:** 예시적인 실시형태 76 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 10시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0105] **예시적인 실시형태 90:** 예시적인 실시형태 76 내지 83 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 12시간 동안 유지되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0106] **예시적인 실시형태 91:** 예시적인 실시형태 76 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 200 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0107] **예시적인 실시형태 92:** 예시적인 실시형태 76 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 150 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0108] **예시적인 실시형태 93:** 예시적인 실시형태 76 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의

개선은, 개체가 100 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.

- [0109] **예시적인 실시형태 94:** 예시적인 실시형태 76 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 50 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0110] **예시적인 실시형태 95:** 예시적인 실시형태 76 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 10 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0111] **예시적인 실시형태 96:** 예시적인 실시형태 76 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 5 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0112] **예시적인 실시형태 97:** 예시적인 실시형태 76 내지 90 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 2 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는, 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0113] **예시적인 실시형태 98:** 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법에서의 사용을 위한 예시적인 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나의 약제학적 조성물의 용도로서, 방법은 약제학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하고, 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 용도.
- [0114] **예시적인 실시형태 99:** 예시적인 실시형태 98에 있어서, 안구 병태는 노안인, 용도.
- [0115] **예시적인 실시형태 100:** 예시적인 실시형태 98에 있어서, 안구 병태는 불량한 야간 시력인, 용도.
- [0116] **예시적인 실시형태 101:** 예시적인 실시형태 98에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛번짐인, 용도.
- [0117] **예시적인 실시형태 102:** 예시적인 실시형태 98에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛폭발인, 용도.
- [0118] **예시적인 실시형태 103:** 예시적인 실시형태 98에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛퍼짐인, 용도.
- [0119] **예시적인 실시형태 104:** 예시적인 실시형태 98에 있어서, 안구 병태는 야간성 근시인, 용도.
- [0120] **예시적인 실시형태 105:** 예시적인 실시형태 98 내지 104 중 어느 하나에 따른 사용하기 위한 약제학적 조성물로서, 약제학적 조성물은 개체의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 투여되는, 용도.
- [0121] **예시적인 실시형태 106:** 예시적인 실시형태 105에 있어서, 눈에 대한 투여는 국소 투여인, 용도.
- [0122] **예시적인 실시형태 107:** 예시적인 실시형태 98 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은, 개체에게 투여될 때, 홍채 색소에 대한 결합이 브리모니딘에 의해 나타나는 홍채 색소에 대한 결합보다 더 적은, 용도.
- [0123] **예시적인 실시형태 108:** 예시적인 실시형태 98 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 동일한 치료 효과를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 더 적은 양인, 용도.
- [0124] **예시적인 실시형태 109:** 예시적인 실시형태 98 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2 내지 3 mm의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.
- [0125] **예시적인 실시형태 110:** 예시적인 실시형태 98 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.
- [0126] **예시적인 실시형태 111:** 예시적인 실시형태 98 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2.5 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.
- [0127] **예시적인 실시형태 112:** 예시적인 실시형태 98 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 근거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.
- [0128] **예시적인 실시형태 113:** 예시적인 실시형태 98 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 중거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.
- [0129] **예시적인 실시형태 114:** 예시적인 실시형태 98 내지 106 중 어느 하나에 있어서, 약제학적 조성물은, 개체에게 투여될 때, 원거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.

- [0130] 예시적인 실시형태 115: 예시적인 실시형태 112 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 시력의 개선은 적어도 2-라인 개선인, 용도.
- [0131] 예시적인 실시형태 116: 예시적인 실시형태 112 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 시력의 개선은 적어도 3-라인 개선인, 용도.
- [0132] 예시적인 실시형태 117: 예시적인 실시형태 109 내지 116 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 1시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0133] 예시적인 실시형태 118: 예시적인 실시형태 109 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 2시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0134] 예시적인 실시형태 119: 예시적인 실시형태 109 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 4시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0135] 예시적인 실시형태 120: 예시적인 실시형태 109 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 6시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0136] 예시적인 실시형태 121: 예시적인 실시형태 109 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 9시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0137] 예시적인 실시형태 122: 예시적인 실시형태 109 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 10시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0138] 예시적인 실시형태 123: 예시적인 실시형태 109 내지 114 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 12시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0139] 예시적인 실시형태 124: 예시적인 실시형태 109 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 200 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0140] 예시적인 실시형태 125: 예시적인 실시형태 102 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 150 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0141] 예시적인 실시형태 126: 예시적인 실시형태 102 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 100 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0142] 예시적인 실시형태 127: 예시적인 실시형태 102 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 50 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0143] 예시적인 실시형태 128: 예시적인 실시형태 102 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 10 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0144] 예시적인 실시형태 129: 예시적인 실시형태 102 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 5 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0145] 예시적인 실시형태 130: 예시적인 실시형태 102 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 2 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0146] 예시적인 실시형태 131: 용도로서, 하기 화학식 I의 화합물:



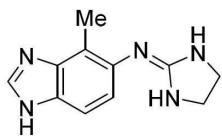
화학식 I

- [0147]
- [0148] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도로서, 의약은 예시적인 실시형태 1 내지 31 중 어느 하나에 따른

약제학적 조성물이고, 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 용도.

- [0149] 예시적인 실시형태 132: 예시적인 실시형태 131에 있어서, 안구 병태는 노안인, 용도.
- [0150] 예시적인 실시형태 133: 예시적인 실시형태 131에 있어서, 안구 병태는 불량한 야간 시력인, 용도.
- [0151] 예시적인 실시형태 134: 예시적인 실시형태 131에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛번짐인, 용도.
- [0152] 예시적인 실시형태 135: 예시적인 실시형태 131에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛폭발인, 용도.
- [0153] 예시적인 실시형태 136: 예시적인 실시형태 131에 있어서, 안구 병태는 시각적 빛퍼짐인, 용도.
- [0154] 예시적인 실시형태 137: 예시적인 실시형태 131에 있어서, 안구 병태는 야간성 근시인, 용도.
- [0155] 예시적인 실시형태 138: 예시적인 실시형태 131 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 개체의 한쪽 눈 또는 양쪽 눈에 투여되는 것인, 용도.
- [0156] 예시적인 실시형태 139: 예시적인 실시형태 138에 있어서, 눈에 대한 투여는 국소 투여인, 용도.
- [0157] 예시적인 실시형태 140: 예시적인 실시형태 131 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 의약에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은, 개체에게 투여될 때, 홍채 색소에 대한 결합이 브리모니딘에 의해 나타나는 홍채 색소에 대한 결합보다 더 적은, 용도.
- [0158] 예시적인 실시형태 141: 예시적인 실시형태 131 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 의약에서 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양은 동일한 치료 효과를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 더 적은 양인, 용도.
- [0159] 예시적인 실시형태 142: 예시적인 실시형태 131 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2 내지 3 mm의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.
- [0160] 예시적인 실시형태 143: 예시적인 실시형태 131 내지 제139항 중 어느 하나에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.
- [0161] 예시적인 실시형태 144: 예시적인 실시형태 131 내지 제139항 중 어느 하나에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 동공이 2.5 mm 이하의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 야기하는 것인, 용도.
- [0162] 예시적인 실시형태 145: 예시적인 실시형태 131 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 근거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.
- [0163] 예시적인 실시형태 146: 예시적인 실시형태 131 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 중거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.
- [0164] 예시적인 실시형태 147: 예시적인 실시형태 131 내지 139 중 어느 하나에 있어서, 의약은, 개체에게 투여될 때, 원거리 시력의 개선을 야기하는 것인, 용도.
- [0165] 예시적인 실시형태 148: 예시적인 실시형태 145 내지 147 중 어느 하나에 있어서, 시력의 개선은 적어도 2-라인 개선인, 용도.
- [0166] 예시적인 실시형태 149: 예시적인 실시형태 145 내지 147 중 어느 하나에 있어서, 시력의 개선은 적어도 3-라인 개선인, 용도.
- [0167] 예시적인 실시형태 150: 예시적인 실시형태 142 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 1시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0168] 예시적인 실시형태 151: 예시적인 실시형태 142 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 2시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0169] 예시적인 실시형태 152: 예시적인 실시형태 142 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 4시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0170] 예시적인 실시형태 153: 예시적인 실시형태 142 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 6시간 동안 유지되는 것인, 용도.

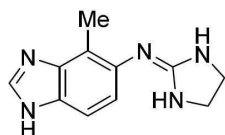
- [0171] **예시적인 실시형태 154:** 예시적인 실시형태 142 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 9시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0172] **예시적인 실시형태 155:** 예시적인 실시형태 142 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 10시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0173] **예시적인 실시형태 156:** 예시적인 실시형태 142 내지 149 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은 적어도 12시간 동안 유지되는 것인, 용도.
- [0174] **예시적인 실시형태 157:** 예시적인 실시형태 142 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 200 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0175] **예시적인 실시형태 158:** 예시적인 실시형태 142 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 150 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0176] **예시적인 실시형태 159:** 예시적인 실시형태 142 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 100 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0177] **예시적인 실시형태 160:** 예시적인 실시형태 142 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 50 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0178] **예시적인 실시형태 161:** 예시적인 실시형태 142 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 10 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0179] **예시적인 실시형태 162:** 예시적인 실시형태 142 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 5 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0180] **예시적인 실시형태 163:** 예시적인 실시형태 142 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 동공 크기의 감소 또는 시력의 개선은, 개체가 2 cd/m^2 미만의 휘도 수준에 노출될 때 달성되는 것인, 용도.
- [0181] **예시적인 실시형태 164:** 실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물.
- [0182] **예시적인 실시형태 165:** 약제학적 조성물로서, 하기 화학식 I의 화합물:



화학식 I

- [0183]
- [0184] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 완충액, 염화나트륨, 및 물을 포함하는 약제학적 조성물.
- [0185] **예시적인 실시형태 166:** 실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐, 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택된 안구 병태의 치료 방법.
- [0186] **예시적인 실시형태 167:** 실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 사용한 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐, 및 야간성 근시로 이루어진 군으로부터 선택된 안구 병태의 치료 방법.

[0187] 예시적인 실시형태 168: 약제학적 조성물의 사용 방법으로서, 약제학적 조성물은 하기 화학식 I의 화합물:



화학식 I

[0188]

[0189] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 완충액, 염화나트륨, 및 물을 포함하는, 약제학적 조성물의 사용 방법.

도면의 간단한 설명

[0190]

도 1은 화합물 2(실시에 1 참조)를 국소 투여하였을 때의 더치 벨티드(Dutch Belted) 토끼에서의 용량-축동 반응 곡선(dose-miotic response curve)의 도표를 나타낸다. 백분율 양은 %w:v이다.

도 2는 브리모니딘(화합물 4; 실시에 1 참조)를 국소 투여하였을 때의 더치 벨티드 토끼에서의 용량-축동 반응 곡선의 도표를 나타낸다. 백분율 양은 %w:v이다.

도 3은 화학식 I의 화합물(화합물 1; 실시에 1 참조)를 국소 투여하였을 때의 더치 벨티드 토끼에서의 용량-축동 반응 곡선의 도표를 나타낸다. 백분율 양은 %w:v이다.

도 4는 화학식 I의 화합물(화합물 1) 또는 브리모니딘(화합물 4)을 투여하였을 때(이들 둘 모두는 0.1% w:v에서의 값임), 2.5 mm 초과와 동공 변화를 갖는 대상체(토끼)의 반응자 분석을 나타낸다.

도 5는 실내 광 조건 하에서 DB 토끼에서의 국소 투여 후의 축동 작용의 지속시간에 대한 브리모니딘(화합물 4)과 화학식 I의 화합물(화합물 1; 실시에 1 참조)의 비교를 나타낸다. 백분율 양은 %w:v이다.

도 6은 화학식 I의 화합물(화합물 1; 실시에 1 참조)을 국소 투여하였을 때의 더치 벨티드 토끼에서의 용량-축동 반응 곡선(9시간에 걸침)의 도표를 나타낸다. 백분율 양은 %w:v이다.

도 7은 화학식 I의 화합물(화합물 1; 실시에 1 참조) 또는 화합물 3(실시에 1 참조)을 국소 투여하였을 때의 더치 벨티드 토끼에서의 용량-축동 반응 곡선의 비교의 도표를 나타낸다. 백분율 양은 %w:v이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0191]

상기 일반적 설명 및 하기 상세한 설명 둘 모두는 단지 예시 및 설명이며, 청구된 본 발명을 제한하는 것이 아님이 이해되어야 한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 단수의 사용은 달리 구체적으로 언급되지 않는 한 복수를 포함한다. 본원에 사용되는, "또는"은 달리 언급되지 않는 한 "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는" 뿐만 아니라 "포함한다" 및 "포함된"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다. 본원에 사용된 임의의 부문 제목은 단지 구성적 목적으로만 사용되고 기술된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0192]

구체적인 정의가 제공되지 않는 한, 본원에 기재된 분석 화학, 합성 유기 및 무기 화학의 실험실 절차 및 기법과 관련하여 이용되는 명명법은 당업계에 알려진 것이다. 표준 화학 기호는 그러한 기호에 의해 나타낸 전체 명칭과 상호 교환 가능하게 사용된다. 따라서, 예를 들어, 용어 "수소" 및 "H"는 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되며, 이는 "메틸", "Me", 및 "CH₃"도 마찬가지이다. 화학적 합성, 화학적 분석, 및 제형에 대한 표준 기법이 사용될 수 있다.

[0193]

일부 실시형태에서, 기재된 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 그러한 염에는, 예를 들어, 산 부가 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 니트레이트, 포스포레이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 글리콜레이트, 피루베이트, 옥살레이트, 말레이트, 말로네이트, 석시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 벤조에이트, 신나메이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, p-톨루엔-설포네이트, 살리실레이트 등, 및 염기 부가 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 리튬, 알루미늄, 아연, 암모늄, 에틸렌디아민, 아르기닌, 피페라진 등뿐만 아니라, 본 발명을 읽을 때 당업자에게 확인 가능한 다른 것이 포함될 수 있다(예를 들어, 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Salts*, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag; *Helvetica Chimica Acta*—

Zurich, 2002, 329-345]; 및 문헌[Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66:1-19] 참조).

[0194] 본원에 기재된 소정의 화합물은 그 자체에서 상호 전환될 수 있는 호변이성질체로서 존재할 수 있다. 본 명세서에서의 특정 호변이성질체의 구조식은 달리 지시되지 않는 한 (그것이 특정 조건 세트 하에서 주된 호변이성질체가 아닐 수 있다) 도시된 특정 호변이성질체로 화합물을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0195] 본원에서 달리 지시되지 않는 한, 소정 값(예를 들어, 중량 백분율)과 관련하여 사용될 때 용어 "약"은 개별 성분(예를 들어, 활성 성분 또는 부형제), 조성물, 또는 실시형태의 기능성의 관점에서 동등한(예를 들어, 생물학적으로 동등한), 언급된 값(및/또는 값들의 범위) 부근의 값을 포함하는 것으로 의도된다. 더욱이, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 성분의 양, 분자량과 같은 특성, 반응 조건 등을 표현하는 것들을 포함한 모든 수는 근사치이며, 모든 경우에 용어 "약"에 의해 선택적으로 수식되는 것으로 이해된다. 이들 값은 본원의 설명의 교시 내용을 이용하여 당업자가 얻고자 하는 원하는 특성에 따라 달라질 수 있다. 그러한 값들은 그들 각각의 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 필연적으로 발생하는 변동성을 고유적으로 함유하고 있고, 일부 값 및 양은 그들이 다른 값 또는 양과 "대략 동일하게" 되도록 올림 또는 내림될 수 있음이 또한 이해된다.

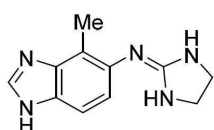
[0196] 용어 "치료적 유효량"은 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체, 예컨대 인간 또는 비인간 환자에게 안구 병태를 치료하기 위해 투여될 때 효과적인 양을 지칭한다. 화합물 및/또는 조성물의 치료적 유효량이 개체에게 투여될 때 안구 병태의 치료의 범위 및/또는 성공은 본원에 기재된 바와 같이 당업자에게 용이하게 확인 가능할 것이다.

[0197] 본원에는 약제학적 조성물 및 약제학적 조성물을 사용하여 시력 개선을 필요로 하는 개체에서 시력을 개선하는 방법뿐만 아니라 조성물을 사용하여 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법이 기재되어 있다. 근거리, 중거리, 및/또는 원거리 시력을 포함하지만 이로 한정되지 않는 시력 또는 시각적 개선은, 예를 들어, 투여 후 임의의 시점에서 올바르게 판독되는 문자수의 증가, 평균 문자 변화의 증가, 또는 2-라인 또는 3-라인 (적어도) 개선에 반영될 수 있으며, 이들 모두는 기저선으로부터(즉, 치료전으로부터) 상이한 조도 수준(예를 들어, 200 cd/m² 미만, 150 cd/m² 미만, 100 cd/m² 미만, 50 cd/m² 미만, 10 cd/m² 미만, 5 cd/m² 미만, 2 cd/m² 미만, 및 이들 휘도 수준 사이의 범위)에서 그러하다. 야간 시력 개선은 희미한 또는 어두운 조명에서(예를 들어, 박명시(mesopic) 또는 암소시(scotopic) 조건 하에서) 환자에 대한 시각적 개선에 반영될 수 있다. 주간 시력 개선은 주광 시간 동안 또는 햇빛에서 확인되는 바와 같은 밝은 조명(bright lighting)에서(예를 들어, 명소시(photopic) 조건 하에서) 환자에 대한 시각적 개선에 반영될 수 있다. 본원에 기재된 실시형태를 사용하는 시력 개선은 또한 독서용 안경, 수정체 변형 투약물, 및 외과적 노안 선택지 - 안내 렌즈(IOL)를 포함함 - 를 포함하지만 이로 한정되지 않는 다른 시각적 보조물 및 장치(특히 노안을 치료하는 데 사용되는 것들)와 조합하여 달성되거나 이들을 사용할 때 달성될 수 있다.

[0198] 일부 실시형태에서, 안구 병태는 동공의 크기를 수축시킴으로써 치료될 수 있는 병태이다. 이론에 의해 얽매이 고자 함은 아니지만, 본 발명자들은, 동공을 수축시킴으로써, "핀홀 효과(pinhole effect)"가 달성된다고 여기는데, 핀홀 효과는 초점 심도, 시력의 개선, 및 본원에 기재된 것들과 같은 안과 병태를 치료하는 데 사용하는 것의 다른 효과와 같은 치료적 효과를 가질 수 있다. 핀홀 효과에서는, 동공 직경을 감소시킴으로써 초점 심도를 증가시키고 일부 주변 광선이 눈에 들어오는 것을 차단함으로써 광 산란을 감소시키며, 그럼으로써 주변의 비초점 광선이 망막에 도달하는 것을 방지한다. 이러한 작용들은, 예를 들어, 노안인(presbyope)에서의 판독 시력 및 통근자의 경우 야간 운전 시력의 질을 개선하는 데 도움이 될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 방법에 의해 치료 가능한 병태는, 예를 들어 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐, 및 일부 형태의 근시(예를 들어, 야간성 근시)를 포함할 수 있다.

[0199] 따라서, 본원에는 화합물, 약제학적 조성물, 본원에 기재된 약제학적 조성물을 사용함으로써 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하기 위해서 동공 크기를 감소시키는 방법이 기재되어 있다.

[0200] 일 실시형태에서, 하기 화학식 I의 화합물:



화학식 I

[0201]

- [0202] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 완충제, 염화나트륨, 및 물을 포함하는 약제학적 조성물. 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 완충제, 염화나트륨, 및 물로 본질적으로 이루어진다.
- [0203] 화학식 I의 화합물은 당업자에게 알려진 방법에 의해 합성될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,495,583호 및 제5,478,858호 참조).
- [0204] 일부 실시형태에서, 완충제는 시트르산염 완충제이다. 일부 실시형태에서, 완충제는 인산염 완충제이다. 일부 실시형태에서, 완충제는 시트르산염 및 인산염 완충제이다.
- [0205] 일부 실시형태에서, 시트르산염 완충제는 시트르산을 포함하고, 인산염 완충제는 이염기성 인산염 완충제, 예컨대, 이염기성 인산나트륨 또는 이염기성 인산칼륨을 포함한다.
- [0206] 일부 실시형태에서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.01% 내지 약 1%(w/v), 예를 들어, 약 0.1% 또는 약 0.09%(w/v)의 양으로 존재한다.
- [0207] 일부 실시형태에서, 시트르산은 조성물 중에 약 0.089% 내지 약 0.11%(w/v), 약 0.079% 내지 약 0.13%(w/v), 약 0.071% 내지 약 0.14%(w/v), 약 0.063% 내지 약 0.16%(w/v), 약 0.056% 내지 약 0.18%(w/v), 약 0.050% 내지 약 0.20%(w/v), 약 0.045% 내지 약 0.22%(w/v), 약 0.040% 내지 약 0.25%(w/v), 약 0.035% 내지 약 0.28%(w/v), 약 0.032% 내지 약 0.32%(w/v), 약 0.028% 내지 약 0.35%(w/v), 약 0.025% 내지 약 0.40%(w/v), 약 0.022% 내지 약 0.45%(w/v), 약 0.020% 내지 약 0.50%(w/v), 약 0.018% 내지 약 0.56%(w/v), 약 0.016% 내지 약 0.63%(w/v), 약 0.014% 내지 약 0.71%(w/v), 약 0.013% 내지 약 0.79%(w/v), 약 0.011% 내지 약 0.89%(w/v), 약 0.010% 내지 약 1%(w/v), 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 시트르산의 양으로 존재한다.
- [0208] 약제학적 조성물을 제조할 때 시트르산의 공급원은 무수 시트르산일 수 있거나, 그것은 약제학적 조성물 중의 시트르산의 최종 양이 약 0.01% 내지 약 1%(w/v), 예를 들어, 약 0.1% 또는 약 0.09%(w/v)이도록 하는 시트르산의 수화 형태(예를 들어, 일수화물) 또는 약제학적 조성물의 제조에 적합한 임의의 다른 시트르산의 형태, 예를 들어, 모노소듐 시트레이트(무수물), 디소듐 시트레이트(세스퀴히드레이트), 트리소듐 시트레이트(무수물, 이수화물) 및 본 발명을 읽을 때 당업자에게 확인 가능한 다른 것일 수 있다.
- [0209] 일부 실시형태에서, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 약 0.01% 내지 약 2%(w/v), 예를 들어, 약 0.5% 또는 약 1%(w/v)의 양으로 존재한다.
- [0210] 일부 실시형태에서, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 약 0.79% 내지 약 1.0%(w/v), 약 0.63% 내지 약 1.1%(w/v), 약 0.50% 내지 약 1.1%(w/v), 약 0.40% 내지 약 1.1%(w/v), 약 0.32% 내지 약 1.2%(w/v), 약 0.25% 내지 약 1.2%(w/v), 약 0.20% 내지 약 1.3%(w/v), 약 0.16% 내지 약 1.3%(w/v), 약 0.13% 내지 약 1.4%(w/v), 약 0.10% 내지 약 1.4%(w/v), 약 0.079% 내지 약 1.5%(w/v), 약 0.063% 내지 약 1.5%(w/v), 약 0.050% 내지 약 1.6%(w/v), 약 0.040% 내지 약 1.6%(w/v), 약 0.032% 내지 약 1.7%(w/v), 약 0.025% 내지 약 1.7%(w/v), 약 0.020% 내지 약 1.8%(w/v), 약 0.016% 내지 약 1.9%(w/v), 약 0.013% 내지 약 1.9%(w/v), 약 0.010% 내지 약 2%(w/v), 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 이염기성 인산나트륨의 양으로 존재한다.
- [0211] 일부 실시형태에서, 이염기성 인산나트륨은 조성물 중에 약 0.41% 내지 약 0.54%(w/v), 약 0.34% 내지 약 0.58%(w/v), 약 0.28% 내지 약 0.62%(w/v), 약 0.23% 내지 약 0.66%(w/v), 약 0.19% 내지 약 0.71%(w/v), 약 0.15% 내지 약 0.76%(w/v), 약 0.13% 내지 약 0.81%(w/v), 약 0.10% 내지 약 0.87%(w/v), 약 0.09% 내지 약 0.93%(w/v), 약 0.071% 내지 약 1.0%(w/v), 약 0.058% 내지 약 1.1%(w/v), 약 0.048% 내지 약 1.1%(w/v), 약 0.039% 내지 약 1.2%(w/v), 약 0.032% 내지 약 1.3%(w/v), 약 0.027% 내지 약 1.4%(w/v), 약 0.022% 내지 약 1.5%(w/v), 약 0.018% 내지 약 1.6%(w/v), 약 0.015% 내지 약 1.7%(w/v), 약 0.012% 내지 약 1.9%(w/v), 약 0.010% 내지 약 2%(w/v), 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 이염기성 인산나트륨의 양으로 존재한다.
- [0212] 약제학적 조성물을 제조할 때 이염기성 인산나트륨의 공급원은 무수 이염기성 인산나트륨일 수 있거나, 그것은 약제학적 조성물 중의 이염기성 인산나트륨의 최종 양이 약 0.01% 내지 약 1%, 예를 들어, 약 0.5% 또는 약 1%(w/v)이도록 하는 이염기성 인산나트륨의 수화 형태(예를 들어, 칠수화물) 또는 약제학적 조성물의 제조에 적합한 임의의 다른 인산나트륨의 형태, 예를 들어, 인산나트륨(무수물, 반수화물, 육수화물, 팔수화물, 십이수화물) 및 인산나트륨 일염기성(무수물, 일수화물, 이수화물) 및 디소듐 포스페이트(무수물, 이수화물, 팔수화물,

십이수화물) 및 본 발명을 읽을 때 당업자에게 확인 가능한 다른 것일 수 있다.

- [0213] 또한, 일부 실시형태에서, 이염기성 인산칼륨이 이염기성 인산나트륨 대신 사용될 수 있다. 이염기성 인산칼륨의 양은 이염기성 인산나트륨(분자량의 차이를 조정)에 대해서 본원에 기재된 양과 유사할 수 있지만, 이염기성 인산칼륨을 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 기재된 이염기성 인산나트륨을 포함하는 것과 약제학적으로 동등하도록 당업자에 의해서 궁극적으로 결정될 수 있다.
- [0214] 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.01% 내지 약 1%(w/v), 예를 들어, 약 0.6%(w/v)의 양으로 존재한다.
- [0215] 일부 실시형태에서, 염화나트륨은 약 0.51% 내지 약 0.65%(w/v), 약 0.42% 내지 약 0.66%(w/v), 약 0.34% 내지 약 0.68%(w/v), 약 0.28% 내지 약 0.69%(w/v), 약 0.22% 내지 약 0.71%(w/v), 약 0.18% 내지 약 0.72%(w/v), 약 0.15% 내지 약 0.74%(w/v), 약 0.12% 내지 약 0.76%(w/v), 약 0.10% 내지 약 0.78%(w/v), 약 0.079% 내지 약 0.79%(w/v), 약 0.065% 내지 약 0.81%(w/v), 약 0.052% 내지 약 0.83%(w/v), 약 0.043% 내지 약 0.85%(w/v), 약 0.035% 내지 약 0.87%(w/v), 약 0.028% 내지 약 0.89%(w/v), 약 0.023% 내지 약 0.91%(w/v), 약 0.019% 내지 약 0.93%(w/v), 약 0.015% 내지 약 0.95%(w/v), 약 0.012% 내지 약 0.98%(w/v), 약 0.010% 내지 약 1%(w/v), 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 염화나트륨의 양으로 존재한다.
- [0216] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 중의 염화나트륨의 양은, 예를 들어, 산, 예컨대, 염산 또는 염기, 예컨대, 수산화나트륨이 pH를 조정하기 위해서 약제학적 조성물의 제조 동안 사용되는 경우 조성물을 제조하기 위해서 먼저 첨가된 염화나트륨의 양으로부터 달라질 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 염화나트륨의 양(범위 내의 것 포함)은 약제학적 조성물 중에 존재하는 염화나트륨의 최소량(예를 들어 적어도 0.6%(w/v) 염화나트륨)일 수 있다.
- [0217] 일부 실시형태에서, 염화나트륨 이외의 장성 조정제(tonicity adjuster)가 사용될 수 있다. 이들은 염, 특히 염화칼륨, 만니톨, 에리트리톨, 카르니틴, 및 글리세린, 또는 임의의 다른 적합한 안과용으로 허용 가능한 장성 조정제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 이들 장성 조정제의 양은 이것이 본원에 기재된 바와 같은 염화나트륨을 포함하는 것과 약제학적으로 동등한 약제학적 조성물을 생성하도록 당업자에 의해서 결정될 수 있다.
- [0218] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 안과용 적용에 적합한 용액의 형태이다. 약제학적 조성물은 안과용 적용, 예컨대, 멸균 액체 약물 제품을 위한 제조품질관리기준(GMP: good manufacturing procedure)에 적합한 약제학적 조성물 제조하기 위해서 당업자에게 확인 가능한 방법을 사용하여 성분을 배합함으로써 제조될 수 있다.
- [0219] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 주 비히클로서 생리 식염수 용액을 사용하여 제조된다. 또 다른 실시형태에서, 주 비히클은 물(예를 들어 정제수)이다. 그러한 안과용 용액(opthalmic solution)의 pH는, 예를 들어, 적절한 완충 시스템을 사용하여 약 4.5 내지 약 8.0(예를 들어, pH 약 7)으로 유지되어야 하며, 중성 pH가 바람직하지만 필수적이지는 않다. 생성된 제제가 안과용으로 허용 가능한, 본원에 기재된 시트르산염 및 인산염 완충제 이외의 다양한 완충제 및 pH를 조정하기 위한 수단이 사용될 수 있다. 따라서, 완충제는 아세트산염 완충제 및 붕산염 완충제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 이들 완충제의 양은 이것이 본원에 기재된 바와 같은 시트르산염 및/또는 인산염 완충제를 포함하는 것과 약제학적으로 동등한 약제학적 조성물을 생성하도록 당업자에 의해서 결정될 수 있다. 또한, 산 또는 염기(예를 들어, 산, 예컨대, 염산 또는 염기, 예컨대, 수산화나트륨)가 필요에 따라서 이들 제형의 pH를 조정하기 위해서 사용될 수 있다.
- [0220] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 6.9 내지 약 7.1, 약 6.8 내지 약 7.1, 약 6.6 내지 약 7.2, 약 6.5 내지 약 7.2, 약 6.4 내지 약 7.3, 약 6.3 내지 약 7.3, 약 6.1 내지 약 7.4, 약 6.0 내지 약 7.4, 약 5.9 내지 약 7.5, 약 5.8 내지 약 7.5, 약 5.6 내지 약 7.6, 약 5.5 내지 약 7.6, 약 5.4 내지 약 7.7, 약 5.3 내지 약 7.7, 약 5.1 내지 약 7.8, 약 5.0 내지 약 7.8, 약 4.9 내지 약 7.9, 약 4.8 내지 약 7.9, 약 4.6 내지 약 8.0, 약 4.5 내지 약 8.0, 및 이들 값 사이의 범위이다.
- [0221] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 7.0 내지 약 7.1, 약 6.9 내지 약 7.1, 약 6.9 내지 약 7.2, 약 6.8 내지 약 7.2, 약 6.8 내지 약 7.3, 약 6.7 내지 약 7.3, 약 6.7 내지 약 7.4, 약 6.6 내지 약 7.4, 약 6.6 내지 약 7.5, 약 6.5 내지 약 7.5, 약 6.5 내지 약 7.6, 약 6.4 내지 약 7.6, 약 6.4 내지 약 7.7, 약 6.3 내지 약 7.7, 약 6.3 내지 약 7.8, 약 6.2 내지 약 7.8, 약 6.2 내지 약 7.9, 약 6.1 내지 약 7.9, 약 6.1 내지 약 8.0, 약 6.0 내지 약 8.0, 및 이들 값 사이의 범위이다.
- [0222] 약제학적 조성물은 또한 통상적인 약제학적으로 허용 가능한 방부제, 안정제 및 계면활성제를 함유할 수 있다. 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 예시적인 방부제는 벤즈알코늄 클로라이드, 티메로살, 페닐제2수는 아세테이

트, 페닐제2수는 니트레이트, 클로로부탄올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알코올, 에테데이트 디소듐, 아스코르브산, 폴리드로늄 클로라이드(예를 들어, ONAMER® M), 안정된 옥시클로로 착물/안정된 이산화 염소(예를 들어, PURITE®), 및 당업자에게 알려진 다른 작용제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 안과용 제품에서, 전형적으로 그러한 방부제는 0.004% 내지 0.02%의 수준으로 사용된다. 안정제는 폴리비닐 알코올, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴록사머, 카르복시메틸 셀룰로스, 및 하이드록시에틸 셀룰로스 사이클로 텍스트린을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 게다가, 제형에는 또한 방부제가 없을 수 있다. 방부제가 없는 그러한 제형은 "무방부제(preservative-free)"라고 한다.

[0223] 약제학적 조성물은 또한 계면활성제를 포함할 수 있다. 계면활성제는 부형제 또는 활성제를 용해시키는 것, 조성물 중에 고체 또는 액체를 분산시키는 것, 습윤을 향상시키는 것, 액적 크기를 변경시키는 것 등을 돕는 데 유용하다. 유용한 계면활성제는 하기 부류의 계면활성제를 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 알코올; 아민 옥사이드; 블록 중합체; 카르복실화 알코올 또는 알킬페놀 에톡실레이트; 카르복실산/지방산; 에톡실화 알코올; 에톡실화 알킬페놀; 에톡실화 아릴 페놀; 에톡실화 지방산; 에톡실화 지방 에스테르 또는 오일(동물성 및/또는 식물성); 지방 에스테르; 지방산 메틸 에스테르 에톡실레이트; 글리세롤 에스테르; 글리콜 에스테르; 라놀린계 유도체; 레시틴 및 레시틴 유도체; 리그닌 및 리그닌 유도체; 메틸 에스테르; 모노글리세라이드 및 유도체; 폴리에틸렌 글리콜; 중합체 계면활성제; 프로폭실화 및 에톡실화 지방산, 알코올, 또는 알킬 페놀; 단백질계 계면활성제; 사르코신 유도체; 소르비탄 유도체; 수크로스 및 글루코스 에스테르 및 유도체.

[0224] 안과용으로 허용 가능한 산화방지제가 포함될 수 있으며, 예에는 메타중아황산나트륨, 티오황산나트륨, 아세틸 시스테인, 부틸화 하이드록시 아니솔 및 부틸화 하이드록시톨루엔이 포함된다.

[0225] 약제학적 조성물에 포함될 수 있는 다른 부형제 성분은 킬레이트제이다. 예시적인 킬레이트제는 에테데이트 디소듐이지만, 다른 킬레이트제가 알려져 있고, 단독으로 또는 에테데이트 디소듐과 조합하여 적합하다.

[0226] 약제학적 조성물은 약 0.003% 내지 약 1%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다. 달리 제시되지 않는 한, 본원에 기재된 조성물 중에 존재하는 화학식 I의 화합물의 양은, 화합물의 염 및/또는 용매화(예를 들어, 수화물) 형태가 사용되더라도, 유리염기 및 비-용매화(비-수화) 형태 화합물(분자량 215.26)에 기초한다. 따라서, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 양 모두는 염 및/또는 용매화물(예를 들어, 수화물) 형태가 사용되는 경우 이러한 형태의 중량을 고려하는 경우 상응하는 양을 가질 것이다. 예를 들어, 306.19의 분자량을 갖는 화합물의 이염산염 일수화물 형태(실시예 8 내지 실시예 11)가 사용되는 경우, 약 0.0030% 내지 약 1.0%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물을 포함하는 것으로 본원에 기재된 조성물은 화합물의 유리염기와 이염산염 일수화물 형태 사이의 분자량의 차이로 인해서 0.0043% 내지 1.4%의 양의 화학식 I의 화합물의 이염산염 일수화물 형태를 포함하는 것으로 간주될 것이다. 유사하게, 약 0.010%(w/v), 약 0.030%(w/v), 0.10%(w/v), 0.30%(w/v), 또는 약 1.0%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물을 포함하는 것으로서 본원에 기재된 조성물은 각각 약 0.014%(w/v), 약 0.043%(w/v), 0.14%(w/v), 0.43%(w/v), 또는 약 1.4%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물의 이염산염 일수화물에 상응할 것이다. 따라서 당업자는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 모든 양은, 이러한 양이 반올림 및 유효 숫자와 같은 요인으로 인해서 유리염기 비용매화 형태의 양과 수치적으로 동일할 수 있더라도, 화합물의 염 및 용매화(예를 들어, 수화) 형태가 사용되는 경우 동등한 양을 가질 수 있을 것이라는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 0.010%(w/v) 양은 2개의 유효 숫자로 화합물의 이염산염 일수화물 형태의 0.014%(w/v) 양에 상응할 것이지만, 이염산염 일수화물 형태의 상기 양은 단지 하나의 유효 숫자가 고려되는 경우에는 0.01%(w/v)로 반올림될 수 있다.

[0227] 약제학적 조성물은 또한 약 0.01% 내지 약 1%(w/v), 또는 약 0.01% 내지 약 0.2%(w/v), 약 0.01% 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.01% 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.01% 내지 약 0.5%(w/v), 약 0.01% 내지 약 0.5%(w/v), 약 0.01% 내지 약 0.6%(w/v), 약 0.01% 내지 약 0.7%(w/v), 약 0.01% 내지 약 0.8%(w/v), 또는 약 0.01% 내지 약 0.9%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0228] 약제학적 조성물은 또한 약 0.01% 내지 약 0.02%(w/v), 약 0.02% 내지 약 0.03%(w/v), 약 0.03% 내지 약 0.04%(w/v), 약 0.04% 내지 약 0.05%(w/v), 약 0.05% 내지 약 0.06%(w/v), 약 0.06% 내지 약 0.06%(w/v), 약 0.06% 내지 약 0.07%(w/v), 약 0.07% 내지 약 0.08%(w/v), 약 0.08% 내지 약 0.09%(w/v), 약 0.09% 내지 약 0.10%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0229] 약제학적 조성물은 또한 약 0.01% 내지 약 0.06%(w/v), 약 0.06% 내지 약 0.11%(w/v), 약 0.11% 내지 약

0.16%(w/v), 약 0.16% 내지 약 0.21%(w/v), 약 0.21% 내지 약 0.26%(w/v), 약 0.26% 내지 약 0.31%(w/v), 약 0.31% 내지 약 0.36%(w/v), 약 0.36% 내지 약 0.41%(w/v), 약 0.41% 내지 약 0.46%(w/v), 약 0.46% 내지 약 0.51%(w/v), 약 0.51% 내지 약 0.55%(w/v), 약 0.55% 내지 약 0.60%(w/v), 약 0.60% 내지 약 0.65%(w/v), 약 0.65% 내지 약 0.70%(w/v), 약 0.70% 내지 약 0.75%(w/v), 약 0.75% 내지 약 0.80%(w/v), 약 0.80% 내지 약 0.85%(w/v), 약 0.85% 내지 약 0.90%(w/v), 약 0.90% 내지 약 0.95%(w/v), 또는 약 0.95% 내지 약 1.00%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0230] 또한, 약제학적 조성물은 약 0.001% 내지 약 1%(w/v), 또는 약 0.001% 내지 약 0.2%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.5%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.6%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.7%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.8%(w/v), 또는 약 0.001% 내지 약 0.9%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0231] 약제학적 조성물은 또한 약 0.001% 내지 약 0.01%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.02%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.03%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.04%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.05%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.06%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.07%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.08%(w/v), 또는 약 0.001% 내지 약 0.09%(w/v), 약 0.001% 내지 약 0.01%의 양의 화학식 I의 화합물 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0232] 약제학적 조성물은 또한 약 0.001% 내지 약 0.002%(w/v), 약 0.002% 내지 약 0.003%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.004%(w/v), 약 0.004% 내지 약 0.005%(w/v), 약 0.005% 내지 약 0.006%(w/v), 약 0.006% 내지 약 0.007%(w/v), 약 0.007% 내지 약 0.008%(w/v), 약 0.008% 내지 약 0.009%(w/v), 약 0.009% 내지 약 0.010%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0233] 또한, 약제학적 조성물은 약 0.003% 내지 약 1%(w/v), 또는 약 0.003% 내지 약 0.2%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.5%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.6%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.7%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.8%(w/v), 또는 약 0.003% 내지 약 0.9%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물, 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0234] 약제학적 조성물은 약 0.003% 내지 약 0.01%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.02%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.03%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.04%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.05%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.06%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.07%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.08%(w/v), 약 0.003% 내지 약 0.09%(w/v), 또는 약 0.003% 내지 약 0.01%의 양의 화학식 I의 화합물, 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다.

[0235] 또한, 약제학적 조성물은 또한 약 0.1% 내지 약 0.2%(w/v), 약 0.2% 내지 약 0.3%(w/v), 약 0.3% 내지 약 0.4%(w/v), 약 0.4% 내지 약 0.5%(w/v), 약 0.5% 내지 약 0.6%(w/v), 약 0.6% 내지 약 0.7%(w/v), 약 0.7% 내지 약 0.8%(w/v), 약 0.8% 내지 약 0.9%(w/v), 또는 약 0.9% 내지 약 1%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물, 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 조성물에 대한 화학식 I의 화합물의 추가량은 본 발명을 읽을 때 당업자에게 확인 가능할 것이다.

[0236] 또한, 약제학적 조성물은 또한 약 0.01% 내지 약 0.02%(w/v), 약 0.02% 내지 약 0.03%(w/v), 약 0.03% 내지 약 0.04%(w/v), 약 0.04% 내지 약 0.05%(w/v), 약 0.05% 내지 약 0.06%(w/v), 약 0.06% 내지 약 0.07%(w/v), 약 0.07% 내지 약 0.08%(w/v), 약 0.08% 내지 약 0.09%(w/v), 또는 약 0.09% 내지 약 0.1%(w/v)의 양의 화학식 I의 화합물 및 이들 선택된 양 중 임의의 것 사이의 범위의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 조성물에 대한 화학식 I의 화합물의 추가량은 본 발명을 읽을 때 당업자에게 확인 가능할 것이다.

[0237] 또한, 약제학적 조성물은 약 0.01%(w/v), 약 0.03%(w/v), 약 0.1%(w/v), 또는 약 0.3%(w/v), 및 이들 선택된 양 이외의 다른 양의 화학식 I의 화합물의 양의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 조성물에 대한 화학식 I의 화합물의 추가량은 본 발명을 읽을 때 당업자에게 확인 가능할 것이다.

[0238] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물이 약제학적으로 허용 가능한 조성물의 일부인 경우, 화학식 I의 화합물은 안구 병태(예를 들어, 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐, 및 일부 형태의 근시(예를 들어, 야간성 근시))의 치료 또는 제어에 사용되도록 할 치료적 활성을 갖는 유일한 활성 성분

이다. 본 명세서에 사용되는, 용어 "활성 성분"은 조성물의 치료적 효과를 담당하는 약제학적으로 허용 가능한 조성물의 성분을 지칭하는 반면, 조성물의 나머지 다른 성분(예를 들어, 부형제, 담체, 및 희석제)은, 이들이 조성물에서 제형의 일부로서 필요하거나 원하는 다른 기능(예컨대, 유효성, 향미부여, pH 제어, 유효화, 안정화, 방부, 및 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 치료적 효과 이외의 다른 기능)은 가질지라도, 조성물의 치료적 효과는 담당하지 않는다. 특히, 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물이 치료적 활성을 갖는 유일한 활성 성분인 본원에 기재된 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 안구 병태(예를 들어, 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛피로, 및 일부 형태의 근시(예를 들어, 야간성 근시))의 치료 또는 제어를 위한 치료적 활성을 갖는 것으로 여겨지는 다른 성분이 없는 조성물이다.

[0239] 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 눈에 대한 적용을 용이하게 하기 위해, 점적기(dropper)가 구비된 용기에서와 같이 계량된 적용에 적합한 형태로 패키징될 수 있다. 점적식(drop wise) 적용에 적합한 용기는 적합한 불활성의 비독성 플라스틱 재료로 통상 제조되며, 일반적으로 약 0.5 내지 약 15 ml의 용액을 함유한다. 하나의 패키지는 하나 이상의 단위 용량을 함유할 수 있다. 무방부제 용액은 종종 최대 약 10, 예컨대 최대 약 5 단위 용량을 수용하는 재밀봉 불가능한 용기 내에서 제형화되며, 전형적인 단위 용량은 1 내지 약 8 방울, 예컨대 1 내지 약 3 방울이다. 1 방울의 부피는 통상 약 20 내지 35 μL 이다. 일부 실시형태에서, 용기는 다회용량 무방부제(MDPF: multidose preservative-free) 용기일 수 있다(예를 들어, 문헌[Chapter 20 of Ong, S. et al. *Drug Development-A Case Study Based Insight into Modern Strategies* 2011]).

[0240] 게다가, 일부 실시형태에서, 눈에 투여하기 위한 다양한 안구 전달 방법이 또한 본원에 기재된 조성물 및/또는 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)에 대해 고려된다. 예를 들어, 안구 투여 방법은, 예를 들어, 유리 체강내 투여, 전방내 투여, 및 결막하 투여, 및 당업자에게 확인 가능한 다른 안구 투여 방법을 포함할 수 있다. 게다가, 안구 약물 전달 시스템을 사용하는 것과 같은 추가의 투여 방법(예를 들어, 안구 임플란트, 전방내 임플란트, 유리체강내 임플란트, 결막하 임플란트, 테논낭하 임플란트, 누점 마개, 누소관 용리 임플란트, 및 안구 링)이 또한 (예를 들어, 수일, 수주의 기간, 또는 의사에 의해 권장된 다른 기간에 걸친 지속 방출을 위해서) 본원에 기재된 화합물 및/또는 조성물을 전달하기 위한 것으로 고려되며, 이는 주사 가능 지속-방출 제형도 마찬가지인데, 이것은 PLGA계 미소구체 내의 화학식 I의 화합물과 같은 데포(depot)를 생성하며, 이것은 또한 결막하, 테논낭하, 전방내, 및 유리체강내 공간과 같은 임의의 안내 구획에서 사용될 수 있다(예를 들어, 문헌[Kuno *Polymers* 2011, 3, 193-221]; 미국 특허 제9,289,413호 및 제9,504,653호; 미국 특허 출원 공개 제2011/0182966호, 제2016/0022695호 및 제2016/0296532호; 및 문헌[Chee, S.-P., *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2012, 28 (4), 340-349] 및 문헌[Tejpal, Y., et al., *J Drug Deliv. Therap.* 2013, 3, 114-123] 참조).

[0241] 본원에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물 및 제제를 눈에 투여하기 위한 설명서로 구성된 키트가 또한 고려된다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 다회용량 형태로 제공되거나 패키징된다. 이 실시형태에서, 약제학적 조성물은 바람직하게는 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 본원에 논의된 임의의 부형제가 약제학적 조성물에 적합하다. 일 실시형태에서, 이러한 제제는 사용(즉, 반복된 사용) 동안 미생물 오염을 방지하는 방부제를 포함한다.

[0242] 투여에 대한 설명서는 전형적으로 투여 설명서를 제공한다. 다양한 실시형태에서, 설명서는 하루당 1회, 하루당 2회 또는 하루당 3회 약제학적 조성물을 투여하도록 할 수 있다. 약제학적 조성물이 액체 제제인 실시형태에서, 투여는 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 그 이상으로 한 눈에 또는 양쪽 눈에 1 방울, 2 방울, 3 방울, 또는 그 이상을 넣는 것일 수 있다(예를 들어, 한쪽 눈이 안구 병태에 의해 이환된 경우, 양쪽 눈이 치료될 수 있거나, 양쪽 눈이 그 병태에 의해 이환된 경우).

[0243] 상기에 비추어, 또한 본원에는 본원에 기재된 약제학적 조성물을 사용하여 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법이 기재되어 있다.

[0244] 일 실시형태에서, 방법은 개체에게 본원에 기재된 약제학적 조성물 중 하나를 투여하는 단계를 포함한다.

[0245] 또 다른 실시형태에서, 치료될 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛피로, 및 일부 형태의 근시(예를 들어 야간성 근시)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 따라서, 본원에는 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하기 위해서 동공 크기를 감소시키는 방법이 기재되어 있으며, 이 방법은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛피로, 및 일부 형태의 근시(예를 들어 야간성 근시)로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택된다.

- [0246] 일부 실시형태에서, 안구 병태는 노안이다. 다른 실시형태에서, 안구 병태는 불량한 야간 시력이다. 다른 실시 형태에서, 안구 병태는 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐이다. 다른 실시형태에서, 안구 병태는 근시 형태(예를 들어 야간성 근시)이다.
- [0247] 또한, 본원에 기재된 약제학적 조성물이 동공 수축에 유용하기 때문에, 이것은 안구 병태, 예를 들어, 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐, 및 일부 형태의 근시(예를 들어 야간성 근시)를 치료하는 방법에 사용된다.
- [0248] 따라서, 본원에는 개체에게 본원에 기재된 약제학적 조성물 중 하나를 투여하는 단계를 포함하는, 안구 병태의 치료를 필요로 하는 개체에서 안구 병태를 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 안구 병태는 노안, 불량한 야간 시력, 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 시각적 빛퍼짐, 및 일부 형태의 근시(예를 들어 야간성 근시)로 이루어진 군 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0249] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 개체의 눈의 한쪽 또는 양쪽에 직접 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 양쪽 눈에 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 눈의 한쪽에만 투여될 수 있다.
- [0250] 약제학적 조성물이 개체의 한쪽 또는 양쪽 눈에 직접 투여되는 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 투여는 눈 또는 눈들에 국소적으로 행해질 수 있다.
- [0251] 본 발명자들은 놀랍게도 화학식 I의 화합물이 유사한 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제와 비교하여 화학식 I의 화합물의 시험관내 활성에 기초하여 예측된 것보다 더 큰 생체내 활성을 갖는다는 것을 발견하였는데, 이는 다른 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제와 비교하여 화학식 I의 화합물의 치료적 활성의 더 큰 지속시간을 초래할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량은, 개체에게 투여될 때, 다른 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제(예를 들어, 브리모니딘)와 비교하여 증가된 효능 및/또는 효과 지속시간을 초래하는 양이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 제2 화합물 또는 조성물(예를 들어 다른 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제, 예를 들어, 브리모니딘, 또는 필로카르핀과 같은 화합물)의 투여와 비교하여 증가된 효능(작용 시작 포함) 및/또는 효과 지속시간을 가질 수 있다.
- [0252] 특히, 한 가지 관심 효과는 약제학적 조성물이 개체에게 투여될 때 동공 크기의 감소(동공 수축)일 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 특정량은, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm보다 큰 자연적인 기저선 크기로부터, 3 mm 이하의 크기로, 특히 2 내지 3 mm의 크기로 수축되도록 하는 동공 크기의 감소량을 초래할 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 동공의 자연적인 기저선 크기는 특정 조명 조건/휘도 수준(예를 들어, 200 cd/m² 미만, 150 cd/m² 미만, 100 cd/m² 미만, 50 cd/m² 미만, 10 cd/m² 미만, 5 cd/m² 미만, 2 cd/m² 미만, 및 이들 휘도 수준 사이의 범위) 및 환자의 연령에 좌우될 수 있다. 따라서, 기저선 동공 크기는 낮은 광에서의 약 6 내지 약 7 mm부터 밝은 광에서의 약 3 내지 약 4 mm까지의 범위일 수 있고, 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 치료적 유효량은 이들 기저선 크기로부터 3 mm 이하의 크기로, 특히 2 내지 3 mm의 크기로 동공 크기를 감소시키는 양일 수 있다. 일부 실시형태에서, 기저선 크기로부터의 동공 크기의 이러한 감소는, 개체가, 예를 들어 200 cd/m² 미만, 150 cd/m² 미만, 100 cd/m² 미만, 50 cd/m² 미만, 10 cd/m² 미만, 5 cd/m² 미만, 2 cd/m² 미만의 휘도 수준, 및 이들 휘도 수준 사이의 범위에 노출될 때 달성될 수 있다.
- [0253] 3 mm 이하의 크기, 특히 2 내지 3 mm의 크기로의 동공 크기의 감소는, 예를 들어, 특히, 더 낮은 광 조건에서 노안인의 근거리 관독 능력을 개선할 수 있다(예를 들어, 문헌[Xu et al. "The effect of light level and small pupils on presbyopic reading performance." *Investigative ophthalmology & visual science* 57, no. 13 (2016): 5656-5664] 참조) 그러나, 브리모니딘은 상이한 조명 조건에서 노안 환자에서 평균 3.4 mm로 동공 크기를 감소시키며(예를 들어, 문헌[McDonald II et al. "Effect of brimonidine tartrate ophthalmic solution 0.2% on pupil size in normal eyes under different luminance conditions." *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 27, no. 4 (2001): 560-564] 참조), 이에 따라 초점 심도를 개선하여 관독 시력을 개선하기에는 이상적이지 않다. 화학식 I의 화합물은 적어도 약 1시간 내지 적어도 약 9시간 사이의 기간 동안, 2 mm 내지 3 mm의 동공 크기의 더 긴 지속시간 및 더 큰 피크 하락 둘 모두를 갖는 반면, 동공이 2 내지 3 mm 범위로 수축하는 지속시간은 다른 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 브리모니딘이 투여될 때에는 관찰되지 않는다.

- [0254] 따라서, 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 특정량은, 개체에게 투여될 때, 동공이 3 mm 이하의 크기, 특히 2 내지 3 mm의 크기로 수축되는 동공 크기의 감소의 지속시간이 적어도 1시간 동안, 적어도 2시간 동안, 적어도 4시간 동안, 적어도 6시간 동안, 또는 적어도 9시간 동안, 적어도 10시간 동안, 적어도 12시간 동안, 그리고 이들 시간 사이의 범위 동안일 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 동공 크기 감소는, 개체가, 예를 들어 200 cd/m^2 미만, 150 cd/m^2 미만, 100 cd/m^2 미만, 50 cd/m^2 미만, 10 cd/m^2 미만, 5 cd/m^2 미만, 2 cd/m^2 미만의 휘도 수준, 및 이들 휘도 수준 사이의 범위에 노출될 때 달성될 수 있다.
- [0255] 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 특정량은, 개체에게 투여될 때, 동공이 약 2.0 mm의 크기로 수축되는 동공 크기의 감소의 지속시간이 적어도 1시간 동안, 적어도 2시간 동안, 적어도 4시간 동안, 적어도 6시간 동안, 적어도 9시간 동안, 적어도 10시간 동안, 또는 적어도 12시간 동안, 그리고 이들 시간 사이의 범위 동안일 수 있다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 특정량은, 개체에게 투여될 때, 동공이 약 2.5 mm의 크기로 수축되는 동공 수축의 지속시간이 적어도 1시간 동안, 적어도 2시간 동안, 적어도 4시간 동안, 적어도 6시간 동안, 적어도 9시간 동안, 적어도 10시간 동안, 또는 적어도 12시간 동안, 그리고 이들 시간 사이의 범위 동안일 수 있다.
- [0256] 본 발명자들은 또한 놀랍게도, (홍채 멜라닌 색소에 대해 상승된 결합을 갖는) 시판되는 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제 브리모니딘과 달리, 화학식 I의 화합물은 홍채 멜라닌 색소에 대해 많은 결합을 나타내지 않는다는 것을 발견하였다. 따라서, 약제학적 조성물은 상이한 눈의 색/홍채 색소침착을 갖는 개체들 사이에 더 일관된 투여로 투여될 수 있다.
- [0257] 따라서, 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 양은, 개체에게 투여될 때, 유사한 양의 다른 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제(예를 들어, 브리모니딘)의 투여와 비교하여 개체의 홍채 색소에 대한 감소된 결합량을 초래하는 양이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 특정량은, 개체에게 투여될 때, 유사한 양의 브리모니딘이 개체에게 투여되는 경우, 특히 개체가 짙은 홍채로 여겨지는 홍채를 갖는 경우의 홍채 색소에 대한 결합보다 약 8 내지 약 10배 더 적은 홍채 색소에 대한 결합을 초래할 수 있다(예를 들어, 문헌[Franssen, L.; Coppens, J. E.; van den Berg, T. J., Grading of iris color with an extended photographic reference set. *Journal of optometry* 2008, 1 (1), 36-40] 참조).
- [0258] 추가로, 홍채 색소에 대한 이러한 감소된 결합량은, 특히 개체가 짙은 홍채로 여겨지는 홍채를 갖는 경우, 브리모니딘이 사용되는 경우에 필요하게 될 것보다 특정 치료적 효과를 달성하는 데 필요한 화학식 I의 화합물의 양을 감소시킬 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 필요한 화학식 I의 화합물의 양은 브리모니딘과 유사한 치료적 효과(예를 들어, 동공 수축)를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 약 30 내지 약 100배 더 적을 것이다. 일부 실시형태에서, 필요한 화학식 I의 화합물의 양은 브리모니딘과 유사한 치료적 효과(예를 들어, 동공 수축)를 달성하는 데 필요한 브리모니딘의 양보다 약 30배, 약 40배, 약 50배, 약 60배, 약 70배, 약 80배, 약 90배, 또는 약 100배 더 적을 것이다.
- [0259] 또한, 필요한 화학식 I의 화합물의 감소량으로 인해, 필요한 더 낮은 잠재적인 화학식 I의 화합물은 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제와 일반적으로 관련된 부작용/이상 반응(예를 들어, 진정)의 감소된 발생을 초래할 것이라고 예상된다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 특히 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제(예를 들어 브리모니딘)를 포함하는 제2 조성물의 투여와 비교하여, 빈맥, 반동 충혈, 안구 충혈, 안구 자극, 안압 상승, 안통, 현기증, 피로, 두통, 저혈압, 비인두염, 부비동염, 서맥, 홍채염, 동공축소, 피부 반응, 홍반, 눈꺼풀 가려움증, 발진, 혈관확장, 빈맥, 무호흡, 저체온증, 근육긴장저하, 졸음(somnolence), 점안부위 통증, 구강 건조, 작열감 및 따끔거림, 이물감, 피로/졸림, 결막모낭, 안구 알레르기 반응, 안구 소양증, 각막 염색/미란, 눈부심, 눈꺼풀 홍반, 안통/안구 통증, 안구 건조증, 눈물 흘림, 상부호흡기 증상, 눈꺼풀 부종, 결막 부종, 안검염, 안자극, 위장증상, 무력증, 시력 이상 및 근육통으로부터 선택된 적어도 하나의 이상 반응의 발생을 감소시킨다.
- [0260] 또한, 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 홍채 색소에 대한 화학식 I의 화합물의 감소된 결합은, 특히 개체가 짙은 홍채로 간주되는 홍채를 갖는 경우, 동등한 양의 알파 아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 브리모니딘과 비교하여 치료적 이익의 증가된 지속시간을 갖는 화학식 I의 화합물의 양으로 이어질 수 있다.
- [0261] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 치료될 안구 병태는 노안이다. 노안은 거의 17억명의 사람에게 영향을 주는 연령-관련 병태이다. 노안에서, 근거리 물체에 초점을 맞추는 눈의 능력(조절)은 연령에 따라 감소하며, 나이가 들에 따라 개체의 눈의 수정체의 경화(hardening)에 의해 야기되는 것으로 여겨진다.

- [0262] 노안의 치료를 필요로 하는 개체에서의 노안의 치료의 정도 및/또는 성공은 당업자(예를 들어, 의사 및 다른 의료 근로자)에게 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물이 투여되지 않을 때의 시력과 비교하여, 약제학적 조성물이 투여될 때의 비교정 근거리 시력, 중거리 시력, 및/또는 원거리 시력의 개선이 있다. 이러한 개선은 당업자에게 확인 가능한 시력 검사표(eye chart) 상에서 환자에 의해 올바르게 판독되는 라인 수의 개선을 측정함으로써 정량적으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 개체는, 약제학적 조성물이 개체에게 투여될 때, 약제학적 조성물의 투여 전에 개체가 올바르게 판독할 수 있는 라인 수보다 1개 이상(예를 들어, 2개, 3개, 또는 4개)의 라인을 올바르게 판독할 수 있다. 개선은 한쪽 또는 양쪽 눈에서, 그리고 통상의 또는 낮은 광 조건 하에서(예를 들어, 200 cd/m² 미만, 150 cd/m² 미만, 100 cd/m² 미만, 50 cd/m² 미만, 10 cd/m² 미만, 5 cd/m² 미만, 2 cd/m² 미만, 및 이들 휘도 수준 사이의 범위) 측정될 수 있다. 게다가, 치료의 정도 및/또는 성공의 비정량적(즉, 정성적) 측정이 측정될 수 있으며, 이에는, 예를 들어 약제학적 조성물의 투여 후 개체의 시력의 개선의 개체의 자가 보고(self-reporting)가 있다. 예를 들어, 개체는 약제학적 조성물의 투여 후 개선된 독서 능력 및/또는 독서용 안경에 대한 필요성 없음을 보고할 수 있다. 추가적으로, 개체는 또한, 개체에게 약제학적 조성물이 투여될 때 감소된 두통 및 안정 피로(eye strain)(이는 노안이 독서용 안경과 같은 다른 수단에 의해 치료되고 있지 않을 때 개체에 통상적으로 존재함)를 보고할 수 있다.
- [0263] 노안의 치료를 필요로 하는 개체에서의 노안의 치료의 정도 및/또는 성공의 다른 측정은 약제학적 조성물의 투여 전의 개체에서의 초점 심도(초점이 상실되기 전에, 관찰된 물체가 개체로부터 멀어지는 쪽으로 그리고 개체를 향해 이동될 수 있는 거리 - 이는 디옵터 또는 당업자에게 확인가능한 다른 단위로 측정될 수 있음)와 비교하여, 약제학적 조성물이 개체에게 투여될 때의 개체에서의 초점 심도의 개선의 측정일 수 있다. 초점 심도는, 예를 들어 파면 수차측정(wavefront aberrometry) 및 당업자에게 확인 가능한 다른 방법과 같은 당업자에게 확인 가능한 방법에 의해 측정되고 결정될 수 있다.
- [0264] 노안의 치료를 필요로 하는 개체에서의 노안의 치료의 정도 및/또는 성공의 다른 측정은 약제학적 조성물의 투여 전의 개체에서의 동공 직경 및 외관과 대비하여, 약제학적 조성물이 개체에게 투여될 때의 개체에서의 동공 직경 및 외관의 측정일 수 있다. 동공 직경 및 외관의 측정은 야간 실외 및 교통 조명 시나리오를 반영하도록 하기 위해 당업자에게 확인가능한 다양한 조명 조건 하에서 당업자에게 확인 가능한 방법에 의해(예를 들어, 파면 수차측정기를 사용하여) 측정될 수 있다.
- [0265] 노안의 치료를 필요로 하는 개체에서의 노안의 치료의 정도 및/또는 성공의 다른 측정은 약제학적 조성물의 투여 전의 개체의 시야(visual field)와 비교하여, 약제학적 조성물이 개체에게 투여될 때의 개체의 시야에 있어서의 변화의 측정일 수 있다. 개체의 시야의 결정은 당업자에게 확인 가능한 방법에 의해 행해질 수 있다. 예를 들어, 개체는 한쪽 눈을 가리는 한편, 가리지 않은 눈으로 검사자의 눈을 응시할 수 있다. 이어서, 개체는 4개의 사분면(좌, 우, 상, 및 하) 각각에서 검사자에 의해 순간적으로 획 움직인 손가락들의 개수를 지시하도록 요청받을 수 있다.
- [0266] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 치료되는 안구 병태는 불량한 야간 시력이다. 많은 개체들은 불량한 야간 시력으로 고생하는데, 이는, 야간에 발생하는 것과 같은 낮은 광 조건 하에서 개체가 손상된 시력을 갖는 병태이다. 불량한 야간 시력의 원인은 자연적인 상태일 수 있는 각막 또는 수정체 수차를 포함할 수 있지만, 이들은 또한 레이저 수술(예컨대, 라식)과 같은 안구 중재술로부터 기인할 수 있다. 이론에 얽매이지 않으나, 본 발명자들은 불량한 야간 시력은, 낮은 광 조건 하에서 동공이 확장될 때 발생할 수 있으며, 이는, 예를 들어 각막 또는 수정체 수차가 있는 경우, 일부 광선이 동공 상에 초점을 맞출 수 없게 된다고 여기며, 이에 따라 (예를 들어, 약제학적 조성물을 불량한 야간 시력을 가진 개체에게 투여함으로써) 동공이 수축된다면 야간 시력의 개선이 달성될 수 있을 것으로 여긴다.
- [0267] 불량한 야간 시력의 치료를 필요로 하는 개체에서의 불량한 야간 시력의 치료의 정도 및/또는 성공은 당업자(예를 들어, 의사 및 다른 의료 근로자)에게 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 개체에서의 불량한 야간 시력의 치료의 정도 및/또는 성공의 한 가지 측정은 (빛번짐이 있거나 없는 상태에서의) 박명시 콘트라스트 감도(mesopic contrast sensitivity)가, 당업자에게 확인 가능한 시스템(예컨대, Holladay Automated Contrast Sensitivity System, 또는 HACSS™)에 의해 측정될 때, 약제학적 조성물이 투여되지 않을 때의 박명시 콘트라스트 감도와 비교하여, 약제학적 조성물이 투여될 때의 개선일 수 있다.
- [0268] 치료의 정도 및/또는 성공의 다른 측정은, 예를 들어 낮은 광 조건 하에서 비교정 근거리 시력, 중거리 시력, 및/또는 원거리 시력(이들 모두는 낮은 콘트라스트 시력 또는 높은 콘트라스트 시력일 수 있음; 예를 들어 문헌

[Edwards, J. D.; Burka, J. M.; Bower, K. S.; Stutzman, R. D.; Sediq, D. A.; Rabin, J. C., Effect of brimonidine tartrate 0.15% on night-vision difficulty and contrast testing after refractive surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **2008**, *34* (9), 1538-1541] 참조)에 있어서, 약제학적 조성물이 투여되지 않을 때의 시력과 대비하여, 약제학적 조성물이 투여될 때의 개선될 수 있다. 이러한 개선은 당업자에게 확인 가능한 시력 검사표 상에서 낮은 광 조건 하에서 환자에 의해 올바르게 판독되는 라인수의 개선을 측 정함으로써 정량적으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 개체는, 약제학적 조성물이 개체에게 투여될 때, 약제학적 조성물의 투여 전에 낮은 광 조건 하에서 개체가 올바르게 판독할 수 있는 라인수보다 1개 이상(예를 들어, 2개, 3개, 또는 4개)의 라인을 올바르게 판독할 수 있다. 개선은 한쪽 또는 양쪽 눈에서 측정될 수 있다.

[0269] 게다가, 치료의 정도 및/또는 성공의 비정량적(즉, 정성적) 측정이 측정될 수 있으며, 이에, 예를 들어 약제학적 조성물의 투여 후 낮은 광 조건 하에서의 개체의 시력의 개선의 개체의 자가 보고가 있다. 예를 들어, 개체는 약제학적 조성물의 투여 후에 (예를 들어, 운전하는 동안) 개선된 야간 시력 및/또는 (예를 들어, 낮은 조명 조건을 갖는 레스토랑에서의) 낮은 광 조건 하에서의 독서용 안경에 대한 필요성 없음을 보고할 수 있다.

[0270] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 치료되는 안구 병태는 시각적 빛번짐이다. 시각적 빛번짐은 레이저 수술(예를 들어, 라식)과 같은 일부 안과 수술의 부작용으로서, 이는 광이 눈으로 들어가서 시력을 방해하는 야간에서 일반적으로 관찰되는 시각적 수차에 의해 특징규명된다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 본 발명자들은 낮은 광 조건 하에서 시각적 빛번짐에서 관찰되는 시각적 수차가, 동공이 확장될 때 눈에 들어가는 추가의 광에 의해 야기되고/악화되며, 이에 따라 약제학적 조성물을 시각적 빛번짐을 겪는 사람에게 투여하여 동공을 수축시킴으로써 치료될 수 있는 것으로 여긴다.

[0271] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 치료되는 안구 병태는 시각적 빛폭발이다. 시각적 빛폭발은 (라식과 같은 일부 안과 수술의 부작용일 수 있는) 시각적 교란으로서, 여기서는 광원(예컨대, 가로등 및 자동차 헤드라이트)이 그러한 광원으로부터 발산되는 빛폭발 패턴으로 광을 방출하는 것으로 나타나고, 일부 경우에는 광원에 매우 근접해 있는 물체, 예컨대 헤드라이트 부근에 있는 보행자 또는 사이클리스트를 잘 안 보이게 할 수 있다 (예를 들어, 웹 페이지 lasikcomplications.com/starbursting.htm 참조). 본원에 기재된 방법의 다른 실시형태에서, 치료되는 안구 병태는 시각적 빛퍼짐이다. 시각적 빛퍼짐은 확산 고리(diffuse ring)의 형태를 취하는 (라식과 같은 일부 안과 수술의 부작용일 수 있는) 다른 시각적 교란으로서, 이것은 가로등, 헤드라이트, 및 전 광식 반사 도로 표지판과 같은 광원 주위에서 관찰될 수 있다(예를 들어, 웹 페이지 lasikcomplications.com/halos.htm 및 londonvisionclinic.com/post-lasik-patients-risk-of-halos-and-starbursts-around-bright-lights-at-night 참조).

[0272] 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및/또는 시각적 빛퍼짐의 치료를 필요로 하는 개체에서의 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및/또는 시각적 빛퍼짐의 치료의 정도 및/또는 성공은 당업자(예를 들어, 의사 및 다른 의료 근로자)에게 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 치료의 정도는 당업자에게 알려진 시험을 사용하여, 화학식 I의 화합물을 그들에게 투여하기 전과 후에 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및/또는 시각적 빛퍼짐의 정도를 평가함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어, 개체에 의해 관찰되는 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및/또는 빛퍼짐의 중증도가 약제학적 조성물의 화합물의 투여 전에 측정되고, 약제학적 조성물의 투여 후에 개체에 의해 관찰되는 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및/또는 빛퍼짐의 중증도와 비교될 수 있다. 이러한 측정은 당업자에게 확인 가능한, 사용된 특정 시험에 따라 정성적(예를 들어, 설문지에 기초하여) 또는 정량적(예를 들어, 개체에게 빛퍼짐 및 빛폭발을 발생시킬 수 있는 전산화된 광학 시스템 상에서 빛폭발 및/또는 빛퍼짐의 크기를 측정하게 함으로써)일 수 있다(예를 들어, 문헌[Lee, J. H.; You, Y. S.; Choe, C. M.; Lee, E. S., Efficacy of brimonidine tartrate 0.2% ophthalmic solution in reducing halos after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **2008**, *34* (6), 963-967] 및 문헌[Xu, R.; Kollbaum, P.; Thibos, L.; Lopez-Gil, N.; Bradley, A., Reducing starbursts in highly aberrated eyes with pupil miosis. *Ophthalmic and Physiological Optics* **2018**, *38* (1), 26-36]; 및 문헌[Hunkeler, J. D.; Coffman, T. M.; Paugh, J.; Lang, A.; Smith, P.; Tarantino, N., Characterization of visual phenomena with the Array multifocal intraocular lens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* **2002**, *28* (7), 1195-1204] 참조). 게다가, 치료의 정도는 또한 환자가 약제학적 조성물을 투여 받고 그것의 치료적 효과 하에 있는 동안에 야간에 운전할 수 있게 된 후에 환자에 의해 자가 보고될 수 있다.

[0273] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 치료되는 안구 병태는 근시(예를 들어, 야간성 근시)의 형태이다. 예를 들어, 야간성 근시는 야간에 그리고/또는 낮은 광 조건 하에서 나타나는 경향이 있는 근시의 유형(즉, "근시 안성(nearsightedness)", 원거리 물체에 초점을 맞출 수 없음)이다. 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 본 발명

자들은 야간성 근시는 더 낮은 광 조건 하에서 동공이 확장될 때 눈에 들어오는 추가의 비초점 광선에 의해 야기될 수 있고, 이에 따라 약제학적 조성물을 야간성 근시를 앓고 있는 사람에게 투여함으로써 동공의 크기를 감소시킴으로써 치료될 수 있을 것으로 여긴다.

[0274] 야간성 근시의 치료를 필요로 하는 개체에서의 야간성 근시의 치료의 정도 및/또는 성공은 당업자(예를 들어, 의사 및 다른 의료 근로자)에게 알려진 방법에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 치료의 정도 및/또는 성공의 한 가지 측정, 예를 들어, 약제학적 조성물이 투여되지 않을 때의 시력과 대비하여, 약제학적 조성물이 투여될 때의 낮은 광 조건 하에서의 중거리 시력 및/또는 원거리 시력의 개선일 수 있다. 이러한 개선은 당업자에게 확인 가능한 시력 검사표 상에서 낮은 광 조건 하에서 환자에 의해 올바르게 판독되는 라인수의 개선을 측정함으로써 정량적으로 측정될 수 있다. 예를 들어, 개체는, 약제학적 조성물이 개체에게 투여될 때, 약제학적 조성물의 투여 전에 낮은 광 조건 하에서 개체가 올바르게 판독할 수 있는 라인수보다 1개 이상(예를 들어, 2개, 3개, 또는 4개)의 라인을 올바르게 판독할 수 있다. 개선은 한쪽 또는 양쪽 눈에서 측정될 수 있다.

[0275] 게다가, 치료의 정도 및/또는 성공의 비정량적(즉, 정성적) 측정이 측정될 수 있으며, 이에, 예를 들어 약제학적 조성물의 투여 후 낮은 광 조건 하에서의 개체의 시력의 개선의 개체의 자가 보고가 있다. 예를 들어, 개체는 약제학적 조성물의 투여 후에 개선된 야간 원거리 시력(예를 들어, 운전하는 동안에)을 보고할 수 있다.

[0276] 안구 병태의 치료의 지속시간(예를 들어, 시력이 개선되는 시간)은 영구적이지 않을 수 있고, 개체마다 다를 수 있지만, 화학식 I의 화합물은 노안의 치료를 연장시키도록 하는 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, (의사와 같은 당업자에 의해 결정될 수 있는) 약제학적 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 특정 용량의 시력-개선 효과의 지속시간에 따라, 화합물은 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 또는 의사와 같은 당업자에 의해 결정될 수 있는 바와 같은 임의의 다른 빈도로 투여될 수 있다.

[0277] 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 필로카르핀과 같은 안과 활성 화합물을 포함하는 제2 조성물의 투여와 비교하여 유사하거나 더 큰 안전성 및/또는 효능 프로파일을 나타낼 수 있다.

[0278] 특히, 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 필로카르핀과 같은 안과 활성 화합물을 포함하는 제2 조성물의 투여와 비교하여, 두통, 이마 통증, 조절 변화, 눈 자극, 안통, 시야 흐림, 시각 장애, 눈 흐림, 안구 불편감, 시야 흐림, 감광성, 따끔거림 및 가려움증으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 이상 반응의 발생을 감소시킴으로써 더 큰 비교 안전성 프로파일을 나타낼 수 있다.

[0279] 특히, 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 약제학적 조성물은 필로카르핀과 같은 안과 활성 화합물을 포함하는 제2 조성물의 투여와 비교하여 본원에 기재된 하나 이상의 파라미터의 개선을 입증하여 본원에 기재된 안구 병태의 치료 정도, 예를 들어, 동공 크기 감소, 다양한 조명 수준에서 시력(예를 들어, 근거리, 중거리 및 원거리) 개선, 초점 심도 개선, 시야 개선, 박명시 콘트라스트 감도 개선뿐만 아니라 실시예 13에 기재된 임상 효능 매개변수를 결정함으로써 더 큰 비교 안전성 프로파일을 나타낼 수 있다. 개선은 필로카르핀과 같은 안과 활성 화합물을 포함하는 제2 조성물의 투여와 비교하여 크기의 개선(예를 들어, 시력 검사에서 판독된 더 많은 양의 동공 크기 감소 또는 라인수)일 수 있다. 개선은 또한 필로카르핀과 같은 안과 활성 화합물을 포함하는 제2 조성물의 투여와 비교하여 지속 기간의 개선일 수 있다(예를 들어, 더 긴 기간 동안 유사하거나 더 많은 양의 동공 크기 감소 또는 투여 후 나중 시점에 시력 검사에서 판독된 유사하거나 더 많은 라인수).

[0280] 실시예

[0281] 하기 실시예는 단지 본 발명의 방법을 예시하는 것으로 의도되며, 어떤 식으로든 본 발명의 방법을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0282] 실시예 1

[0283] 알파 아드레날린성 수용체 효능제의 시험관내 활성

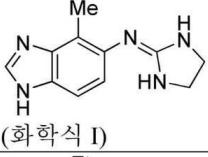
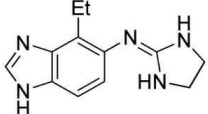
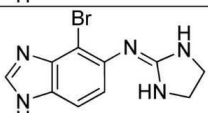
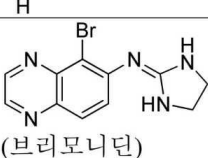
[0284] 시험관내 FLIPR(형광분석 이미지 플레이트 리더) 검정을 화학식 I의 화합물(표 1에서의 항목 1)을 포함한 몇몇 화합물에 대해 수행하였다.

[0285] 구체적으로는, 4개의 HEK293 안정한 세포주를 FLIPR 검정에 사용하였다. 소 알파 아드레날린성 1A 수용체를 안정하게 발현한 HEK293 세포주를 사용하여 알파1의 약리학적 특성을 특징규명하였다. 알파-2 아드레날린성 수용체 패밀리는 G 결합 G-단백질 수용체이다. 따라서, 칼슘계 FLIPR 검정에서 이들 세포주를 사용하기 위해서, 키메라 G-단백질 Gq15를 사용하여 인간 알파-2A, 알파-2B, 및 알파-2C 수용체를 칼슘 경로에 강제로 결합시켰다. 세포를 웰당 25,000개의 세포로 폴리-D-라이신 코팅된 384-웰 플레이트에 3회 반복하여 플레이팅하고, 10% 소태

아 혈청이 보충된 DMEM 중에서 밤새 성장시켰다. FLIPR 평가를 위해서, 세포를 HBSS/HEPES 완충액(1X 헹크스 완충 염 용액(Hanks Buffered Salt Solution), 20 mM HEPES(pH 7.4))으로 2회 세척한 후, 칼슘-감수성 염료인 Fluo-4-AM(4 μ M Fluo-4-AM, HBSS/HEPES 완충액 중 0.04% 플루론산)을 첨가하였다. 37°C에서 40분 동안 세포에 염료를 로딩하고, 이어서 HBSS/HEPES 완충액으로 4회 세척하여 여분의 염료를 제거하였다. 시험 화합물을 4배 희석 인자를 사용하여 0.64 nM 내지 10,000 nM의 농도에서 프로파일링하였다. 노르에피네프린을 알파-1 수용체 상대 효능을 평가하기 위한 표준 완전 효능제(standard full agonist)로서 사용하였고, 브리모니딘(화합물 4)을 알파-2 수용체 상대 효능을 평가하기 위한 표준 완전 효능제로서 사용하였다. 노르에피네프린 또는 브리모니딘 중 어느 하나를 4배 희석 인자를 사용하여 0.064 nM 내지 1000 nM의 농도에서 시험하였다.

[0286] 화합물의 적절한 희석물을 첨가함으로써 수용체 활성화를 개시하고, 칼슘 과도 신호(transient calcium signal)를 포착하였다. 칼슘 곡선의 피크 높이를 결정하고, Activity Base 소프트웨어를 사용하는 EC₅₀ 및 상대 효능 값의 계산에 이용하였다. EC₅₀을 다음 4 파라미터 로지스틱 방정식(4 Parameter Logistic Equation)을 사용하여 계산하였다: $y = A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D)))$ (여기서, A 및 B는 곡선의 하부 및 상부 평탄역을 나타내고; C는 EC₅₀ 값을 나타내고; D는 기울기 인자를 나타내고; x 및 y는 원래의 x(약물 농도) 및 y(형광 신호, RFU) 값을 나타냄).

표 1

화합물	구조	소 알파 1A EC ₅₀ (nM)	인간 알파 2A EC ₅₀ (nM)
1	 (화학식 I)	286	0.7
2		1651	11
3		1000	1.0
4	 (브리모니딘)	1205	0.8

[0287]

[0288] 시험관내 약리학적 특성에 기초하여, 알파-2-아드레날린성 수용체 pan-효능제, 예컨대 화합물 2 및 화합물 3, 그리고 화학식 I의 화합물(화합물 1)은 토끼에서 브리모니딘(화합물 4)과 유사한 축동 효능(피크 및 지속시간)을 가질 것으로 예상되었을 것이다. 그러나, 화학식 I의 화합물은 다음 실시예에 나타낸 바와 같이 생체내에서 예상치 못한 월등한 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0289] 실시예 2

[0290] 생체내 토끼 축동 모델

[0291] 2 내지 4 kg으로 칭량된 암컷 더치 벨티드 토끼(미국 뉴저지주 프린스턴 소재의 Covance)를 이들 연구에 사용하였다. 모든 실험 동물은 우측 눈에 단회의 편측 국소 용량으로 화학식 I의 화합물(화합물 1), 화합물 2, 브리모니딘(화합물 4), 또는 비히클의 선택된 형태를 제공받았다. 국소 투여를 위해서, 점안제(부피 = 35 μ l)를 시험 눈의 하부 결막낭 내로 점적주입(instill)하였다.

[0292] 치료된 눈 및 치료되지 않은 눈 둘 모두에서 Optistick을 사용하여 0.5 mm 단위까지 동공 직경을 측정하였다. 모든 연구에서, 기저선 동공 직경 측정은 약물 투여 전에, 그리고 이어서 투여 후 0.5, 1, 2, 3 및 4시간째에

취하였다. 모든 연구는 2 내지 10 lux(Lux)의 광을 제공하는 사진촬영 적색 광이 사용되는 낮은 광 조건 하에서 수행하였다. 결과가 도 1 내지 도 4에 나타나 있다.

[0293] 실시예 1에 언급된 바와 같이, 알파-2-아드레날린성 수용체 pan-효능제, 예컨대 화합물 2 및 화합물 3, 그리고 화학식 I의 화합물(화합물 1)은 토끼에서 브리모니딘(화합물 4)과 유사한 축동 효능(피크 및 지속시간)을 가질 것으로 예상되었을 것이다. 그러나, 도 1 내지 도 4에서 알 수 있는 바와 같이, 항목 2 및 항목 3의 화합물 둘 모두는 브리모니딘보다 훨씬 더 적은 축동 효능을 갖는다. 알파-2A-아드레날린성 수용체에서 브리모니딘과 유사한 효능을 가짐에도 불구하고, 화학식 I의 화합물은 예기치 않게 토끼 모델에서 브리모니딘보다 약 30 내지 약 100배 더 강력하다(예를 들어, 도 3에서의 화학식 I의 화합물의 0.001% 용액은 피크 동공 감소 및 지속시간 감소 측면에서 도 2에서의 브리모니딘의 0.1% 용액에 대해 관찰되는 바와 유사한 용량 축동 반응 곡선을 가지며, 이에 따라 화학식 I의 화합물의 0.001% 조성물은 브리모니딘에 대해 시험된 0.1% 용량보다 더 큰 축동 효능을 가짐). 화학식 I의 화합물은 브리모니딘을 포함한 다른 알파 아드레날린성 수용체 효능제와 비교하여 최상의 축동 효과를 가졌다. 예를 들어, 도 3에 나타난 바와 같이, 화학식 I의 화합물(화합물 1)은 DB 토끼-암소시 조건(10 lux 미만)에서 매우 강력한 용량 축동 반응을 나타내었다. 더욱이, 도 4에 나타난 바와 같이, 2.5 mm 초과의 동공 변화를 갖는 대상체(토끼)의 반응자 분석은 화학식 I의 화합물이 암소시 조건(10 lux 미만) 하에서 더치 벨티드 토끼(n = 6)에서 브리모니딘(화합물 4)보다 더 효능이 있음을 보여주었다. 특히, 도 4는 또한 더 큰 양의 동공 크기 감소가 브리모니딘과 비교할 때 화학식 I의 화합물에 대해 더 긴 시간 동안 달성될 수 있음을 보여주는데, 그 이유는, 화학식 I의 화합물이 투여된 사실상 모든 동물들은 동공 크기에 있어서 기저선으로부터 투여 후 2시간째에 2.5 mm보다 더 큰 감소를 가졌으며, 절반 이상은 6시간 후에 동일한 동공 크기 감소를 가진 반면, 브리모니딘이 투여된 동물들은, 심지어 투여 후 30분째에도, 절반보다 훨씬 더 적은 수가 동일한 동공 크기 감소를 나타내었으며, 6시간 후에는 동물들 중 사실상 어느 것도 동일한 동공 크기 감소를 나타내지 않았기 때문이다.

[0294] 추가적으로, 도 4에서 그리고 도 2와 도 3의 비교에서 알 수 있는 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 브리모니딘과 비교하여 더 큰 크기의 동공 크기 감소 및 치료적 활성을 나타낸다.

[0295] 게다가, 도 5로부터 알 수 있는 바와 같이, 실내 조명 조건 하에서 수행되는 유사한 실험에서, 화학식 I의 화합물(화합물 1)이 투여된 토끼는 피크 동공 수축의 관점 및 작용 지속시간의 관점 둘 모두에서 여전히 브리모니딘(화합물 4)보다 더 큰 축동 작용을 가졌다.

[0296] 추가적으로, 도 6으로부터 알 수 있는 바와 같이, 화학식 I의 화합물(화합물 1)은 투여 후 심지어 9시간째에도 상당한 동공 수축을 계속 나타낸다. 게다가, 도 7에 나타난 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 또한 화합물 3과 비교하여 동공 수축에 대해 더 큰 효과를 나타내었다.

[0297] 그러한 결과는, 실시예 1로부터의 시험관내 데이터에 기초하여, 모든 화합물이 매우 유사한 축동 활성을 가질 것으로 예상되었을 것이기 때문에 예상되지 않았을 것이다.

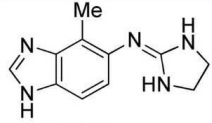
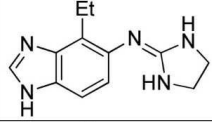
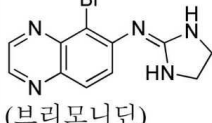
[0298] 실시예 3

[0299] 멜라닌 결합

[0300] 화학식 I의 화합물의 멜라닌 결합을 측정하고, 브리모니딘(이의 결합은 본 발명자들에 의해 미리 결정되었음)을 포함한 추가의 화합물의 멜라닌 결합과 비교하는 검정을 수행하였다.

[0301] 특히, 화학식 I의 화합물(화합물 1), 화합물 2, 및 양성 대조군(클로로퀸; 화합물 5)을 합성 멜라닌에 대한 결합에 대해 시험하였다. 시험 농도는 화학식 I의 화합물(화합물 1) 및 화합물 2에 대해서는 1.29 ng/mL 내지 12,500 ng/mL의 범위이고, 클로로퀸에 대해서는 19.8 내지 8000 ng/mL의 범위였다. 화합물 스톡 용액을 0.5% 또는 0.6% (v/v) 포름산(각각 화합물 1 및 화합물 2)을 함유하는 디메틸 설펍사이드 중에 제조하거나 물(클로로퀸) 중에 제조하고, 이어서 명시된 곡선 범위까지 PBS 중에 추가로 희석시키고, 멜라닌과 함께 그리고 이것 없이 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. PBS 단독 곡선의 분취물을 시간 0에서 켄칭(quenching)하여 안정성 대조군 및 보정 표준물로서 사용하였다. 원심분리 후, 샘플을 LC-MS/MS 생물분석에 의해 분석하였다. 검정 PBS 곡선을 사용한 역계산 농도(back-calculated concentration)를 결합 및 안정성 계산에 사용하였다. 멜라닌 결합 검정의 결과 및 미리 결정된 브리모니딘의 멜라닌 결합과의 비교의 결과를 표 2에서 인지할 수 있다.

표 2

화합물	구조	모든 농도에 걸친 평균 결합 %
1	 (화학식 I)	8.6
2		9.1
4	 (브리모니딘)	80
5	클로로퀸 (양성 대조군)	94.9

[0302]

[0303]

표 2로부터 인지할 수 있는 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 브리모니딘을 포함한 다른 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제보다 유의하게 그리고 예기치 않게 더 낮은 결합을 나타낸다. 특히, 약 10% 이하의 평균 결합 백분율에 의거하여, 화학식 I의 화합물은 브리모니딘에 대해 훨씬 더 유의한 결합이 관찰되는 것과는 대조적으로, 유의한 멜라닌 결합을 갖지 않는 것으로 간주될 수 있다.

[0304]

실시예 4

[0305]

노안의 치료

[0306]

56세의 한 여성은 글을 가까이에서 읽을 때 글에 초점을 맞출 수 없다고 호소하는데, 이는 그녀가 직장에서 문서를 읽는 능력뿐만 아니라 책 및 뉴스 기사를 읽는 능력을 방해한다. 이러한 문제는 레스토랑에서의 희미한 조명과 같은 더 낮은 조명 조건 하에서 악화되는 것 같다. 시력 저하(visual degradation)는 시간 경과에 따라 일어나고 있었지만, 최근 몇 개월간, 그 여성이 글을 가까이에서 읽을 때 글에 초점을 맞출 수 없는 것이 그녀의 삶의 질을 방해할 정도로 더 뚜렷해졌다. 이 여성은 안과의사에 의해 진찰받으며, 안과의사는 시력 검사를 수행하는데, 이 검사에서 그녀는 안경 또는 콘택트 렌즈의 보조 없이(그녀는 이들 중 어느 것도 착용하지 않음) 시력검사표 상의 문자들의 라인을 판독하도록 요청받는다. 그녀는, 정상 시력을 가진 사람이 차트 상의 6개의 라인을 읽을 수 있어야 하는 차트의 처음 4개의 라인만을 읽을 수 있다는 것을 알게 되었다. 여성의 연령 및 검사 결과에 기초하여, 그녀는 노안으로 진단된다. 이 여성은 독서용 안경 또는 착용 콘택트 렌즈를 구입해야 하는 것을 주저하고, 어떤 다른 의학적 치료가 있는지를 묻는다. 그녀는 1일 1회 또는 2회 본원에 기재된 약제학적 조성물을 그녀의 눈에 투여하라는 지시를 받는다. 제1 쌍의 용량을 시작하여, 환자는 가까이에서 글을 읽을 때 개선된 시력을 보고한다. 안과의사를 추적 방문할 때, 그녀는 다시 시력검사표 상의 문자의 라인을 판독하도록 요청받으며(그녀는 여전히 화학식 I의 화합물을 함유하는 조성물을 그녀의 눈에 투여하고 있는 중임), 이번에 그녀는 약제학적 조성물을 그녀의 눈에 투여하기 전의 그녀의 이전 결과와 비교할 때 2개의 라인이 개선되어 처음 6개의 라인을 읽을 수 있다.

[0307]

48세의 한 남성은 지난 몇 년에 걸쳐 그의 근거리 시력이 저하되고 있음을 알아차렸는데, 이에 따라 그는, 특히 주변 광이 희미할 때, 인쇄물을 읽을 수 있기 위해서 종종 거의 팔의 길이에서 읽을 것(reading material)을 유지해야 했다. 이 남성은 안과의사를 방문하고, 안과의사는 기본적인 눈 검사 및 굴절 평가를 수행한다. 이 검사에 기초하여, 안과의사는 노안을 치료하기 위해 그 남성의 동공을 수축시키도록 브리모니딘을 포함하는 조성물을 처방하고, 그 남성은 필요에 따라 매일 그의 눈에 조성물을 투여하도록 지시받는다. 1주 후에 그 남성은 그의 안과의사를 재방문하고, 브리모니딘 조성물이 노안을 치료하는 데 효과적으로 작용하고 있는 동안(그는 더 이상 읽을 문서를 거의 팔 길이로 유지해야 할 필요가 없음), 그는 그가 그 조성물을 하루에 3회 이상 투여해야 하는 것 같다고 말한다. 안과의사는 그 남성에게 본원에 기재된 약제학적 조성물 중 하나로 바꾸도록 하고, 그

가 브리모니딘 조성물로 행하였을 때만큼 필요에 따라 새로운 조성물을 그의 눈에 투여하도록 그에게 지시한다. 안과의사는 약 1주 후에 그 남성을 추적 관찰하고, 그 남성은 이러한 조성물이 브리모니딘 조성물만큼 잘 기능하지만, 브리모니딘 조성물과는 달리, 그 남성은 하루에 3회 이상인 것과 대조적으로 단지 하루에 1회(또는 때때로 2회)만 그의 눈에 조성물을 투여할 필요가 있음을 보고한다.

[0308] 66세의 한 남성은 그의 이중초점 안경에 대한 불만을 보고하는데, 렌즈의 구성 부품 내의 2개의 상이한 굴절률로 인해, 계단을 내려갈 때 여러 번 거의 넘어질 뻔하였다. 이전에 그를 노안으로 진단한 그의 안과의사는 그에게 본원에 기재된 약제학적 조성물을 눈에 1일 1회 투여할 것을 지시한다. 투여 후에, 환자는 그의 근거리 및 원거리 시력이 개선되고, 그는 더 이상 안경으로 근거리 및 원거리 시력 교정을 할 필요가 없다는 것을 발견한다.

[0309] 이전에 노안으로 진단받은 59세의 한 여성은 그녀의 진단 이후로 그녀가 착용해 온 안경 및 콘택트 렌즈의 대체물을 찾기를 원한다. 그녀의 안과의사는 그녀에게 브리모니딘을 포함하는 조성물로서 처방하고, 필요에 따라 그 조성물을 눈에 투여하도록 그녀에게 지시한다. 조성물을 눈에 투여한 지 수일 후에, 그녀는 안과의사에게 전화하여, 바로 가까이에서 글을 읽는 데 그녀의 안경 또는 콘택트 렌즈가 필요하지 않을 정도로 브리모니딘 조성물이 그녀의 시력을 개선하도록 작용하고 있지만, 그녀는 일반적으로 만족스러운 결과를 달성하기 위해서, 통상 필요한 처방 정보 지시보다 더 많은 양의 조성물을 사용할 필요가 있고 그녀는 진정과 같은 브리모니딘과 관련된 부작용의 일부를 경험하고 있는 것 같다고 그녀에게 말한다. 안과의사는 그 여성이 매우 짙은 홍채를 가지고 있음에 주목하고, 약간의 양의 브리모니딘(이는 상당히 높은 멜라닌 결합을 가짐)이 그 여성의 홍채 내의 멜라닌에 결합할 가능성이 높은 것으로 의심하며, 이에 따라, 그녀에게 충분히 유리된(멜라닌에 결합되지 않은) 브리모니딘을 제공하여 만족스러운 효과를 달성하도록 더 많은 브리모니딘 조성물을 투여할 것을 요구한다. 안과의사는 그 여성의 처방을 본원에 기재된 약제학적 조성물 중 하나에 대한 것으로 변경시키고, 그녀가 브리모니딘 조성물에 대해 했던 것처럼 그녀의 눈에 조성물을 투여하도록 그녀에게 지시한다. 약 1주 후에, 안과의사는 그 여성을 추적 관찰하는데, 그녀는 이제 그녀가 브리모니딘 조성물을 사용하였을 때보다 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물의 더 적은 수의 방울로 그녀의 근거리 판독 시력에서 만족스러운 개선을 얻을 수 있고, 진정과 같은 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제와 관련된 부작용을 겪지 않고 있다고 말한다.

[0310] 실시예 5

[0311] 시각적 빛번짐, 빛폭발, 및 빛퍼짐의 치료

[0312] 45세의 한 남성은 라식 수술을 받기로 결정한다. 수술을 수행할 외과의사는 환자를 평가하고, 그가 수술에 적합한 후보자라고 판단하지만, 수술의 부작용에, 특히 야간에서의 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및 시각적 빛퍼짐이 포함된다고 말해준다. 외과의사는 어떠한 눈에 띄는 문제 없이 수술을 수행하고, 환자는 퇴원한다. 하루가 지난 후, 환자는 수술 이후 처음으로 저녁 시간에 집으로 운전하고, 다른 자동차의 헤드라이트 및 후미등으로부터뿐만 아니라 가로등으로부터 발산되는 광의 빛폭발, 및 또한 시력을 방해하는 광원으로부터 기인되는 빛번짐처럼 보이는 것을 알아차린다. 환자는 또한 가로등 및 전광식 도로 표지판 중 일부 주위에서 확산 고리를 관찰한다. 상담 시에, 외과의사는 그러한 시각적 교란이 실제로 라식 수술 후에 종종 관찰되는 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및 시각적 빛퍼짐 부작용인지를 확인하고, 환자에게 본원에 기재된 약제학적 조성물 중 하나를 처방하며, 환자는 이것을 포장 설명서에 따라 그의 눈에 투여한다. 다음에, 환자가 저녁 시간에 집으로 운전할 때, 빛번짐, 빛폭발, 및 빛퍼짐이 그가 더 이상 그들에 의해 성가시지 않을 정도로 상당히 감소된다.

[0313] 61세의 한 여성은 그녀가 더 이상 안경을 착용할 필요가 없도록 라식 수술을 받기로 결정한다. 외과의사에 의해 평가된 후에, 그녀는 이 시술에 대한 성공 가능한 후보자(viable candidate)인 것으로 확인된다. 이 여성은 이 시술을 거치고, 브리모니딘을 포함하는 조성물을 처방받고, 그녀가 라식의 일반적인 부작용인 어떠한 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및 시각적 빛퍼짐을 발현한다면 필요에 따라 이 조성물을 그녀의 눈에 투여하도록 지시받는다. 이 시술 후 최초로 그녀가 야간에 운전할 때, 그녀는 실제로 시각적 빛번짐뿐만 아니라, 광원 및 일부 전광식 표지판 주위에서의 빛폭발 및 빛퍼짐을 알아차린다. 그녀의 외과의사에 의해 권고 받은 바와 같이, 그녀는 이른 아침 및 야간 통근 전에 브리모니딘 조성물을 투여하기 시작한다. 그러나, 그녀는 일반적으로 시각적 교란을 감소시키는 데 만족스러운 효과를 갖기 위해서 표준 투여보다 더 많이 투여할 필요가 있다는 것과, 브리모니딘의 증가된 양은 진정과 같은 일부 부작용을 갖는다는 것을 알게 된다. 그 여성은 그녀의 외과의사를 방문하고 그녀에게 그 상황을 말한다. 외과의사는 알파-2-아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 브리모니딘이 때때로 진정과 같은 부작용과 관련될 수 있다고 말한다. 외과의사는, 브리모니딘이 멜라닌에 결합하는 것으로 알려져 있기 때문에, 그 여성의 짙은 홍채가 브리모니딘에 결합하고 있을 수 있다는 것이 그 문제일 수 있고, 그 여성은 이

러한 결합 효과로 인해 증가된 용량의 브리모니딘을 필요로 할 수 있다고 여긴다. 이어서, 외과의사는 본원에 기재된 약제학적 조성물 중 하나를 여성에게 처방하고, 그녀가 브리모니딘 조성물로 행해졌을 때만큼 필요한 따라 새로운 조성물을 그녀의 눈에 투여하도록 그녀에게 지시한다. 이어서, 그 여성은 그녀의 그 다음 야간 운전 후에 외과의사에게 연락하도록 지시받는다. 그 여성은 지시받은 대로 행하고, 외과의사에게 다시 보고하는데, 그녀는 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및 시각적 빛퍼짐을 진정시키기 위해서 브리모니딘 조성물을 사용하였을 때보다 이러한 조성물의 훨씬 더 적은 수의 방울이 필요하였음을 알린다.

[0314] 59세의 한 남성은 라식 수술에 대한 성공 가능한 후보자인 것으로 확인되었으며, 안경 또는 콘택트 렌즈를 계속 착용하고 있기보다는 이 시술을 받는 것을 선택한다. 이 남성은 장거리 트럭 운전자이며 그는 장기간 일정으로 일하는데, 그는 야간에 그리고 이른 아침에 9 내지 13시간 동안(때때로 더 장시간) 운전하고 낮 동안에 수면한다. 이 남성의 운전 경로는 미국의 북부 지역에 위치되기 때문에, 이 남성의 9 내지 13시간(또는 그 이상)의 거의 모든 야간 운전은 어둠 속에서 행해지고, 특히 겨울에 그러하다. 이 남성은 수술을 받지만, 일부 라식 환자는, 특히 야간에 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및 시각적 빛퍼짐과 같은 시각적 교란을 가질 수 있다는 말을 듣는다. 이 남성의 작업 일정을 고려하여, 그에게 브리모니딘을 포함하는 조성물에 대한 처방이 제공되고, 그가 야간 시각적 교란을 겪게 되면 필요에 따라 그의 눈에 조성물을 투여하라고 말한다. 수술 직후에, 그 남성이 그의 야간 운전 경로로 복귀할 때, 그는 헤드라이트 및 후미등 및 전광식 고속도로 표지판과 같은 광원에서 기인되는 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및 시각적 빛퍼짐을 알아차린다. 그 남성은 그의 외과 의사가 지시한 대로 행하고, 그의 눈에 브리모니딘 조성물을 투여하기 시작한다. 그는 브리모니딘 조성물이 시각적 빛번짐, 시각적 빛폭발, 및 시각적 빛퍼짐을 감소시키더라도, 그는 그가 장시간 운전하는 동안 그 조성물을 3회 또는 4회 투여해야 한다는 것을 알게 된다. 그는 그의 안과의사와 연락하여, 시각적 교란을 다루는 데 사용할 수 있으면서 더 오래 작용할 수 있는 어떤 다른 의약품이 있는지를 묻는다. 안과의사는 본원에 기재된 약제학적 조성물 중 하나를 처방하고, 그 조성물을 대신 사용하라고 말한다. 이 남성은 그가 장시간 운전하는 동안 조성물을 단지 1회(또는 때때로 2회)만 투여할 필요가 있다는 것을 알고 만족스러워한다.

[0315] **실시예 6**

[0316] **야간 시력 개선**

[0317] 62세의 한 여성은 그녀가 야간에 운전하고 있을 때 우수한 콘트라스트(good contrast)로 도로 표지판 상의 도로명을 알아보는 데 문제가 있다는 것을 알아차렸다. 이 여성은 그녀의 안과의사와 상담하는데, 안과의사는 환자의 설명을 듣고 낮은 광 조건 하에서 시력 검사를 수행하고 나서, 본원에 기재된 약제학적 조성물 중 하나를 처방하며, 환자는 이것을 포장 설명서에 따라 그녀의 눈에 투여한다. 다음 번에, 이 환자가 야간에 운전하고 있을 때, 이 환자는 그녀가 훨씬 더 우수한 콘트라스트로 알아볼 수 있고 이에 따라 도로 표지판을 더 잘 판독할 수 있다는 것을 알게 된다.

[0318] 45세의 한 남성은 야간 경비원으로서 일하는데, 그는 야간에 우수한 콘트라스트로 물체를 알아보는 데 문제에 있다고 호소한다. 이것은 그의 일을 방해하기 때문에, 그는 안과의사를 만나게 되고, 안과의사는 브리모니딘을 포함하는 조성물을 처방하고 그 남자에게 그의 눈에 이 조성물을 처방할 것을 지시한다. 그러나, 그는 만족스러운 효과를 얻기 위해서 상당히 많은 양의 조성물을 그의 눈에 투여하는 것이 종종 필요하고, 이러한 더 많은 양은 때때로 브리모니딘에 대해 나타나는 부작용(특히, 진정)을 야기하기 시작한다는 것을 알게 된다. 그는 그의 안과의사와 상담하며, 안과의사는 브리모니딘이 매우 길은 그 남성의 홍채 내의 멜라닌에 의해 결합되고 있다는 것이 문제일 수 있다고 여긴다. 안과의사는 그 남성에게 본원에 기재된 약제학적 조성물로 바꾸도록 하고, 그에게 브리모니딘 조성물 대신에 그 조성물을 투여하고 그 결과를 안과의사에게 다시 보고할 것을 지시한다. 그 남성은 그렇게 하고, 그가 며칠 후에 안과의사에게 다시 보고할 때, 그는 조성물을 훨씬 더 적게 사용하여 만족스러운 야간 시력 개선을 얻을 수 있고 결과적으로 그가 이전에 경험하고 있던 부작용으로 인해 고생하지 않는다고 말한다.

[0319] **실시예 7**

[0320] **야간성 근시의 치료**

[0321] 56세의 한 여성은, 그녀가 낮 동안에는 원거리 시력에 큰 문제를 갖지 않지만, 야간 동안에 그녀는 원거리 물체(예를 들어, 도로 표지판)에 초점을 맞추기가 어려운 때가 있는 것 같다는 것을 알아차린다. 그녀는 안과의사를 찾아가게 되고, 안과의사는 정상 조명 조건 하에서 그리고 낮은 광 조건 하에서 두 조건 모두에서 일부 시력 검사를 수행한다. 안과의사는 그 여성이 정상 조명 조건 하에서는 원거리 시력에 어떠한 큰 문제도 갖지 않지만,

낮은 광 조건 하에서는 근시를 겪고 있다는 것을 확인한다. 그녀에게 본원에 기재된 약제학적 조성물이 처방되고, 그녀는 이것을 포장 설명서에 따라 그녀의 눈에 투여한다. 이 환자는 야간에 원거리 물체에 초점을 맞추는 그녀의 능력이 이제 낮 동안 그렇게 하는 그녀의 능력만큼이나 우수하다는 것을 알게 된다.

[0322] 거의 야간에만 9 내지 10시간을 꼬박 작업하는 일정으로 일하는 61세의 한 남성은 그가 야간에 원거리 물체에 초점을 맞추는 데 문제를 갖는 반면, 유사한 나이의 그의 동료들은 그러한 문제를 갖지 않는다는 것을 알아차렸다. 그는 또한 이번에는 그가 낮 동안에 원거리 물체에 초점을 맞추는 데에는 동일한 문제를 갖지 않는다는 것을 알아차린다. 그는 안과의사를 방문하고, 안과의사는 그 남성을 야간성 근시로 진단하고, 브리모니딘을 포함하는 조성물을 처방하고, 그에게 그것을 필요에 따라 그의 눈에 투여할 것을 지시한다. 그 남성은, 그의 눈에 브리모니딘 조성물을 투여함으로써 그에게 야간에 원거리 물체에 초점을 맞추는 그의 능력의 현저한 개선을 제공하지만, 그것은 상당히 짧은 작용 지속시간을 가지며, 이로써 그가 종종 만족스러운 효과를 유지하도록 하기 위해서 그가 깨어 있는 시간 동안에 조성물을 그의 눈에 3회 또는 4회 투여해야 할 필요가 있다는 것을 알게 된다. 그는 그의 안과의사에게 전화하고, 이때 안과의사는 본원에 기재된 약제학적 조성물을 처방하고, 그에게 그 조성물을 대신 사용할 것을 지시한다. 그 남성은 그렇게 하고, 그는 이제 그가 깨어 있는 시간 동안에 단지 1회 또는 2회만 조성물을 투여할 필요가 있다는 것을 알게 된다.

[0323] 실시예 8

[0324] 제형 A

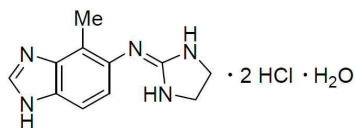
[0325] 하기 표 3은 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 일례(제형 A)를 기재한다.

표 3

성분	농도	기능	등급
화합물 1	0.01 (%w/v) ¹	활성물질	-
시트르산(일수화물)	0.1 (%w/v)	완충제	USP
이염기성 인산나트륨(칠수화물)	1.0 (%w/v)	완충제	USP
염화나트륨	0.6 (%w/v)	장성 조정	USP
염산 및/또는 수산화나트륨	pH 7.0 으로	pH 조정	NF/Ph Eur
정제수	100(%w/v)까지	QS 조정	Ph Eur/USP
주석: ¹ 화합물은 이염산염 일수화물 형태였고; 최종 농도는 유리 염기 무수 형태에 기초하였음.			

[0326]

[0327] 약술하자면, 부형제(인산나트륨 이염기성 칠수화물, 시트르산 일수화물 및 염화나트륨)를 완전히 용해될 때까지 적절한 부피의 물에서 혼합하였다. 그 다음 화합물 1을 이염산염 일수화물 형태로서:



[0328]

[0329] (유리 염기 형태에 기초한 표의 양; 표 주석 참조) 용액에 용해시키고, pH를 1 N 염산 또는 1 N 수산화나트륨을 사용하여 목표치로 조정하였다. 마지막으로, 충분한 정제수를 배치(batch)에 적량 첨가하였다.

[0330] 실시예 9

[0331] 제형 B

[0332] 하기 표 4는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 일례(제형 B)를 기재한다.

표 4

성분	농도	기능	등급
화합물 1	0.03 (%w/v) ¹	활성물질	-
시트르산(일수화물)	0.1 (%w/v)	완충제	USP
이염기성 인산나트륨(칠수화물)	1.0 (%w/v)	완충제	USP
염화나트륨	0.6 (%w/v)	장성 조정	USP
염산 및/또는 수산화나트륨	pH 7.0 으로	pH 조정	NF/Ph Eur
정제수	100(%w/v)까지	QS 조정	Ph Eur/USP
주석: ¹ 화합물은 이염산염 일수화물 형태였고; 최종 농도는 유리 염기 무수 형태에 기초하였음.			

[0333]

[0334] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방식으로 제형을 제조하였다.

[0335] 실시예 10

[0336] 제형 C

[0337] 하기 표 5는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 일례(제형 C)를 기재한다.

표 5

성분	농도	기능	등급
화합물 1	0.1 (%w/v) ¹	활성물질	-
시트르산(일수화물)	0.1 (%w/v)	완충제	USP
이염기성 인산나트륨(칠수화물)	1.0 (%w/v)	완충제	USP
염화나트륨	0.6 (%w/v)	장성 조정	USP
염산 및/또는 수산화나트륨	pH 7.0 으로	pH 조정	NF/Ph Eur
정제수	100(%w/v)까지	QS 조정	Ph Eur/USP
주석: ¹ 화합물은 이염산염 일수화물 형태였고; 최종 농도는 유리 염기 무수 형태에 기초하였음.			

[0338]

[0339] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방식으로 제형을 제조하였다.

[0340] 실시예 11

[0341] 제형 D

[0342] 하기 표 6은 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 일례(제형 D)를 기재한다.

표 6

성분	농도	기능	등급
화합물 1	0.3 (%w/v) ¹	활성물질	-
시트르산(일수화물)	0.1 (%w/v)	완충제	USP
이염기성 인산나트륨(칠수화물)	1.0 (%w/v)	완충제	USP
염화나트륨	0.6 (%w/v)	장성 조정	USP
염산 및/또는 수산화나트륨	pH 7.0 으로	pH 조정	NF/Ph Eur
정제수	100(%w/v)까지	QS 조정	Ph Eur/USP
주석: ¹ 화합물은 이염산염 일수화물 형태였고; 최종 농도는 유리 염기 무수 형태에 기초하였음.			

[0343]

[0344] 실시예 8에 기재된 것과 유사한 방식으로 제형을 제조하였다.

실시예 12

임상 연구 1: 건강한 개체에서의 임상 연구

본 연구에서, 36명의 건강한 참가자(남성 및 여성; 40 내지 65세)를 무작위 배정하여 단일 상승 용량 코호트(하기 표 9에 나타낸 바와 같이 코호트 1, 2 및 3으로 지정됨)에 참여시켜 화학식 I의 화합물의 안전성, 내약성, 약동학 및 표적 결속(target engagement)을 평가한다. 본 연구의 각각의 코호트에서, 12명의 참가자를 3:1 비율로 무작위 배정하여 화학식 I의 화합물(9명의 참가자) 또는 비히클(3명의 참가자)을 함유하는 안과용 용액을 제공받도록 한다. 화학식 I의 화합물을 함유하는 안과용 용액을 제공받도록 무작위 배정된 참가자에게 화학식 I의 화합물을 함유하는 점안액 한 방울을 0.01%(w/v) 내지 0.1%(w/v) 범위의 용량으로 투여하고(제형 A 내지 제형 C, 실시예 8 내지 실시예 10 참조), 하기 표 7에 표시된 바와 같이 왼쪽 눈에 0.3%(w/v) 용량(제형 D, 실시예 11 참조)을 사용하는 옵션도 있다("SD"는 단일 용량을 의미하고 "OS"는 왼쪽 눈을 의미함).

표 7

코호트 1 제형 A (SD OS) 9 활성물질; 3 비히클	코호트 2 제형 B (SD OS) 9 활성물질; 3 비히클	코호트 3 제형 C (SD OS) 9 활성물질; 3 비히클
---	---	---

3개의 코호트에 대한 비히클을 하기 표 8에 나타낸다.

표 8

성분	농도	기능	등급
시트르산(일수화물)	0.1 (%w/v)	완충제	USP
이염기성 인산나트륨(칠수화물)	1.0 (%w/v)	완충제	USP
염화나트륨	0.6 (%w/v)	장성 조정	USP
염산 및/또는 수산화나트륨	pH 7.0 으로	pH 조정	NF/Ph Eur
정제수	100(%w/v)까지	QS 조정	Ph Eur/USP

각각의 참가자는 투여 전 저녁(제-1일)에 연구 장소에 입원한다. 참가자는 첫날 아침(제1일)에 단일 용량을 제공받고, 하루 종일 평가 후 밤새 머물고, 다음날(연구 종료 방문)에 추가 안전성 및 약동학 평가를 계속한다. 각각의 코호트가 완료된 후, 독립적인 데이터 모니터링 위원회가 안전성, 약동학 및 표적 결속 데이터를 검토하여 다음 계획된 투여 코호트로 진행하는 것이 허용 가능한지 결정한다. 본 연구의 코호트 2가 완료되면, 본 연구의 최종 코호트(코호트 3)를 시작할지 여부에 대한 권장 사항과 함께, 데이터 모니터링 위원회도 다음 연구(하기 실시예 13의 코호트 4) 시작 여부에 대한 권장 사항을 동시에 작성한다.

안전성 및 내약성은 이상 반응의 표시/보고를 위해 본 연구의 3개 코호트에서 참가자를 모니터링하고, 활력 징후, 심전도 측정, 임상 실험실 평가, 연구 개입 내약성 및 점적 편안함 평가, 안압 측정, 세극등 생체 현미경 검사 및 확장된 안저 검사와 같은 특성/평가를 모니터링함으로써 평가된다. 화학식 I의 화합물의 전신 및 국소 약동학은 참가자에서 화학식 I의 화합물의 혈장 및 눈물 농도를 측정하고, 또한 곡선 하 면적, 제거, 반감기, 최대 농도, 최대 농도까지의 시간과 같은 약동학적 매개변수를 결정함으로써 평가된다. 표적 결속은 연구 기간 동안 참가자의 동공 크기를 측정함으로써 측정된다. 특히, 동공 직경은 박명시(예를 들어, 3.2 내지 3.5 cd/m^2 ; 표적에서 10 내지 11 lux) 및 명소시(예를 들어, 80 cd/m^2 이상; 표적에서 251 lux) 조건에서 근거리(40 cm) 및 원거리(4 미터) 표적에 대해 동공계로 측정한다.

본 연구의 마지막에, 모든 3개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 단일 용량으로 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 참가자에서 허용 가능한 안전성 및 내약성 프로파일을 나타낸다. 추가로, 모든 3개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 단일 용량으로 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 충분한 안전성 마진으로 참가자의 전신 노출을 초래한다. 추가로, 모든 3개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 단

일 용량으로 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 비히클과 비교하여 참가자의 동공 직경의 감소를 나타낸다.

[0354] 실시예 13

[0355] 임상 연구 2: 노안인에서의 임상 연구

[0356] 본 연구에서, 노안으로 진단된 대략 108명의 참가자(남성 및 여성; 40 내지 65세)를 선택하여 참가시킨다. 본 연구는 하기 표 9에서 인지될 수 있는 바와 같이 파트 A와 B로 추가로 구분된다("QD"는 1일 1회를 의미하고, "OU"는 양쪽 눈을 의미하고, "TBD"는 파트 A의 결과에 기초하여 결정됨을 의미하고; 제형 A 내지 제형 C는 실시예 8 및 실시예 9의 것을 참조하고, 실시예 11로부터의 제형 D를 사용하는 제형을 사용하는 옵션이 있다).

표 9

파트 A		
<u>코호트 4</u> 제형 A (QD × 14 일 OU) 9 활성물질; 3 비히클	<u>코호트 5</u> 제형 B (QD × 14 일 OU) 9 활성물질; 3 비히클	<u>코호트 6</u> 제형 C (QD × 14 일 OU) 9 활성물질; 3 비히클
파트 B		
<u>코호트 7</u> 화학식 I의 화합물(용량 농도 TBD) 대 필로카르핀 1.25%(w/v) (QD × 14 일 OU) 60(치료 아암당 30)	<u>코호트 8</u> 컨택트 렌즈를 착용한 참가자에서 화학식 I의 화합물(용량 농도 TBD) (QD × 14 일 OU) 9 활성물질; 3 비히클	

[0358] 3개의 코호트에 대한 비히클은 상기 실시예 12에서의 것과 동일하다. 필로카르핀 조성물은 하기 표 10에 제시되어 있다.

표 10

성분	농도	기능	등급
필로카르핀 염산염	1.25 (%w/v)	활성물질	Ph Eur/USP
벤즈알코늄 클로라이드	0.0075 (%w/v)	방부제	NF/Ph Eur/JP
붕산	1.0 (%w/v)	완충제	NF/Ph Eur
시트르산 나트륨 이수화물	0.015 (%w/v)	완충제	Ph Eur/USP
염화나트륨	0.08 (%w/v)	장성 조정	Ph Eur/USP
염산 및/또는 수산화나트륨	pH 5.0 으로	pH 조정	NF/Ph Eur
정제수/주사용수	100(%w/v)까지	희석제	Ph Eur/USP

[0360] 코호트 4, 5 및 6(파트 A)은 참가자가 무작위 배정되어 0.01% 내지 0.1% 범위의 용량의 화학식 I의 화합물 또는 비히클을 14시간 동안 양쪽 눈에 1일 1회 제공받는 다중 상승 용량 코호트이다. 파트 A의 각각의 코호트는 화학식 I의 화합물의 안전성, 내약성, 약동학 및 임상 효능을 평가하기 위해서 적극적인 개입(화학식 I의 화합물)을 제공받는 9명의 참가자 및 비히클을 제공받는 3명의 참가자로 이루어진다. 실시예 8에서와 같이, 각각의 코호트가 완료된 후, 독립적인 데이터 모니터링 위원회가 안전성, 약동학 및 표적 결속 데이터를 검토하여 다음 계획된 투여 코호트로 진행하는 것이 허용 가능한지 결정한다. 파트 B(코호트 7 및 코호트 8)에서 화학식 I의 화합물의 용량은 코호트 6이 완료된 후 데이터 모니터링 위원회에 의해 선택된다.

[0361] 코호트 7은 필로카르핀 1.25%(w/v) 안과용 용액 또는 14일 동안 데이터 모니터링 위원회에서 권장하는 용량 강도로 투여되는 화학식 I의 화합물의 안과용 용액을 제공받기 위해 1:1로 무작위 배정된 노안이 있는 대략 60명의 마스킹된 참가자를 포함하는 단일 마스킹된 활성 비교자 코호트이다. 필로카르핀 1.25%와 비교하여 화학식 I의 화합물의 국소 안구 투여 후에 안전성, 내약성 및 효능을 평가한다. 필로카르핀(특히 눈에 투여하는 경우)과

관련된 일반적인 이상 반응은 예를 들어 두통, 이마 통증, 조절 변화, 눈 자극, 안통, 시야 흐림, 시각 장애, 눈 흐림, 안구 불편감, 시야 흐림, 감광성, 따끔거림 및 가려움증을 포함한다.

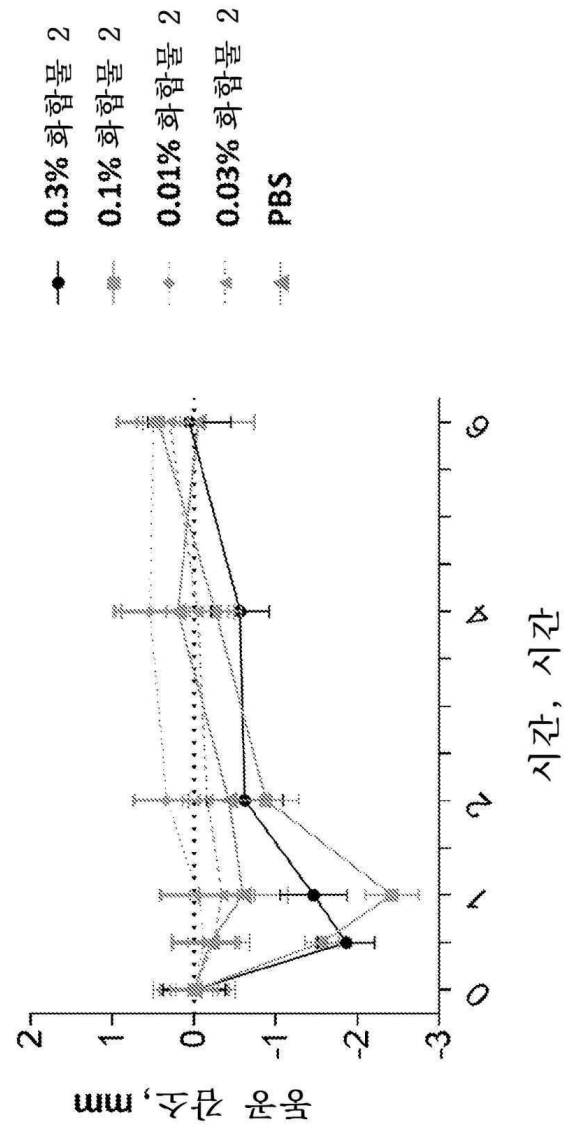
- [0362] 코호트 8은 콘택트 렌즈를 착용한 노안이 있는 참가자(9명의 참가자는 화학식 I의 화합물을 제공받고, 3명의 참가자는 비히클을 제공받음)에서 14일 동안 비히클과 비교하여 데이터 모니터링 위원회에서 권장하는 용량 강도로 투여된 화학식 I의 화합물의 안전성, 내약성, 약동학 및 효능을 평가하기 위한 코호트이다.
- [0363] 본 연구의 모든 코호트(코호트 4 내지 코호트 8)에서, 참가자는 제1일에 클리닉에서 첫 번째 용량을 제공받고, 투여 후 10시간 동안 안전성, 약동학 및 효능 평가를 위해 클리닉에 머문다. 그런 다음 참가자는 제2일부터 제7일까지 1일 1회 투여 및 안전성 평가를 위해 복귀된다. 그런 다음 제8일부터 제13일까지 가정에서 투여를 위해 단일 단위 사용을 위한 다중용량 병을 제공받고, 투여, 뿐만 아니라 투여 후 10시간 동안 안전성, 내약성, 약동학(코호트 4 내지 6 및 8에만 해당) 및 효능 평가를 위해서 제14일에 클리닉으로 복귀한다. 제30일에, 참가자는 안전성 추적 관찰을 위해서 복귀하고, 방문을 마감한다.
- [0364] 본 연구의 파트 A 및 B에서, 안전성 및 내약성을 실시예 12에서와 같이 평가하고(즉, 이상 반응의 표시/보고를 위해 3개의 코호트에서 참가자를 모니터링하고, 실시예 12에서 모니터링되는 특성/평가를 모니터링함으로써), 콘트라스트 감도, 명소시(예를 들어, 80 cd/m^2 이상; 표적에서 251 lux) 및 박명시(예를 들어, 3.2 내지 3.5 cd/m^2 ; 표적에서 10 내지 11 lux) 고 콘트라스트 보정 거리 시력(각각의 눈 및 양눈), 현성 굴절률(manifest refraction)(박명시 및 명소시)의 추가 특성/평가를 또한 파트 A에서 측정한다. 화학식 I의 화합물의 전신 및 국소 약동학은 참가자에서 화학식 I의 화합물의 혈장 및 눈물 농도를 측정하고, 실시예 12에서 수행된 바와 같이 약동학적 매개변수를 결정함으로써 평가된다. 표적 결속은 실시예 12에서 수행된 바와 같이 연구 기간 동안 참가자의 동공 크기를 측정함으로써 측정된다.
- [0365] 추가로, 본 연구의 파트 A 및 B에서, 화학식 I의 화합물의 임상 효능(파트 A에서 비히클과 비교하고, 파트 B의 1.25%(w/v) 필로카르핀과 비교함)은 투여 후 3시간째인 제14일에 박명시(예를 들어 3.2 내지 3.5 cd/m^2 ; 표적에서 10 내지 11 lux), 고 콘트라스트, 양안 거리 교정된 근거리 시력에서 3-라인 개선을 나타낸 참가자의 비율을 측정함으로써 주로 결정된다. 두번째로, 임상 효능은 또한 박명시(예를 들어 3.2 내지 3.5 cd/m^2 ; 표적에서 10 내지 11), 고 콘트라스트, 양안 거리 보정된 근거리(파트 A 및 파트 B) 및 중거리(파트 B) 시력에서 3-라인 또는 2-라인 개선; 기저선 박명시(예를 들어 3.2 cd/m^2 ; 표적에서 10 내지 11 lux), 고 콘트라스트, 양안 거리-보정 근거리 시력 문자로부터의 변화; 및 박명시(예를 들어 3.2 cd/m^2 ; 표적에서 10 내지 11 lux) 및 명소시(예를 들어 80 cd/m^2 이상; 표적에서 251 lux) 동공 직경의 기준선으로부터의 변화를 측정함으로써 결정된다.
- [0366] 추가로, 본 연구의 파트 A 및 B에서의 임상 효능은 초점 심도 측정(포토퍼로 측정됨) 및 5명의 환자에 의해서 보고된 결과 설문지/질문에 의해서 결정된다: 1) 근거리 시력 노안 작업 기반 설문지(NVPTQ: Near Vision Presbyopia Task-based Questionnaire:), 2) 전자 근거리 시력 노안 작업 기반 설문지(e-NVPTQ: electronic Near Vision Presbyopia Task-based Questionnaire), 3) 노안 영향 및 대처 설문지(PICQ: Presbyopia Impact and Coping Questionnaire), 4) 단일 항목 환자 전체 상태 인상(PGIS: Patient Global Impression of Status) 질문 및 5) 단일 항목 환자 전체 인상 변화(PGIC: Patient Global Impression of Change) 질문.
- [0367] 4가지 읽기 과제(특히 책에서 한 단락 읽기, 신문 기사에서 발췌 읽기, 영양 라벨 일부 읽기, 레스토랑 메뉴로부터의 선택 읽기)에 대한 12개의 질문으로 구성된 NVPTQ에서, 참가자는 근거리 교정 없이 박명시(예를 들어 3.2 cd/m^2 ; 표적에서 10 내지 11 lux) 조건 하에서 특정 읽기 작업을 완료한다. 그런 다음 참가자는 각각의 작업에 대해 3가지 질문에 답하고, 시력 관련 읽기 능력과 시력 관련 읽기 능력 만족도를 평가한다.
- [0368] 전자 읽기 작업(특히 iPhone에서 텍스트 읽기)에 대한 3개의 질문으로 구성된 e-NVPTQ에서, 참가자는 어떠한 근거리 시력 교정도 없이 명소시(예를 들어, 80 cd/m^2 이상; 표적에서 251 lux) 조건 하에서 특정 읽기 작업을 완료한다. 그런 다음 참가자는 작업에 대해 3가지 질문에 답하고, 시력 관련 읽기 능력과 시력 관련 읽기 능력 만족도를 평가한다.
- [0369] PICQ에서, 참가자는 가까이서 보는 어려움(예를 들어, 매일 근거리 시력 작업이 어렵다는 것을 발견하거나 자의식을 경험함)에 의해 영향을 받은 정도에 대한 20개의 질문에 답하거나; 또는 지난 7일 동안 대처하는 행동(예

를 들어, 전자 화면의 글꼴 크기 변경)에 참여하였다.

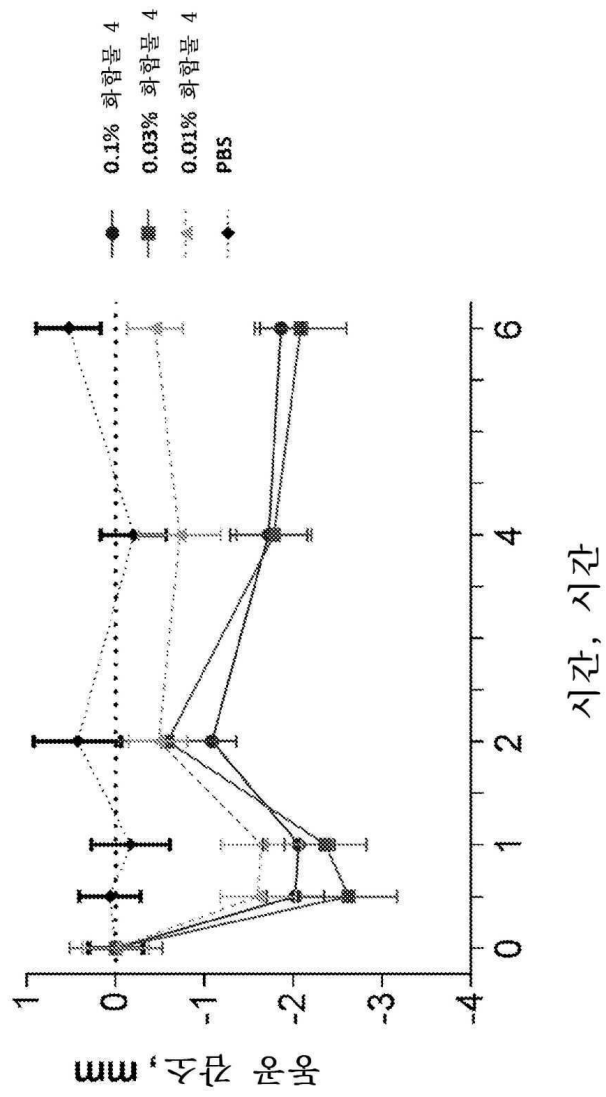
- [0370] 단일 질문 PGIS 질문에서, 참가자는 박명시 조건 하에서 지난 7일 동안의 근거리 시력 상태에 대한 전반적인 인상에 대한 단일 항목 질문에 답한다.
- [0371] 단일 항목 PGIC 질문에서, 참가자는 박명시 조건 하에서 근거리 시력의 변화에 대한 전반적인 인상에 대한 단일 항목 질문에 답한다.
- [0372] 본 연구의 마지막에, 파트 A의 모든 3개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 참가자에서 허용 가능한(또는 개선된) 안전성 및 내약성 프로파일을 나타낸다. 추가로, 파트 A의 모든 3개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 충분한 안전성 마진으로 참가자의 전신 노출을 초래한다. 추가로, 파트 A의 모든 3개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 비히클과 비교하여 참가자의 동공 직경의 감소를 나타낸다. 추가로, 파트 A의 모든 3개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 비히클과 비교하여 참가자의 거리 보정된 근거리 시력에서 수치 개선을 나타낸다. 추가로, 파트 A의 모든 3개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 비히클과 비교하여 참가자의 개선된 초점 심도를 나타낸다. 추가로, 파트 A의 모든 3개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 비히클과 비교하여 참가자에 의해서 제공된 5명의 환자가 보고한 결과 설문지/질문에서 보다 긍정적인 답을 나타낸다.
- [0373] 또한 본 연구의 마지막에, 파트 B의 모든 2개의 코호트(또는 적어도 하나의 코호트)에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 참가자에서 허용 가능한 안전성 및 내약성 프로파일을 나타낸다. 추가로, 파트 B의 코호트 7에서, 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 1.25%(w/v) 필로카르핀과 비교하여 참가자에서 허용 가능한(또는 개선된, 즉, 필로카르핀의 투여와 관련된 이상 반응 중 하나 이상의 발생의 비교 감소) 안전성 및 내약성 프로파일을 나타낸다. 추가로, 파트 B의 코호트 7에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 1.25%(w/v) 필로카르핀과 비교하여 참가자에서 거리 보정된 근거리(및/또는 중거리) 시력에서 유사한(또는 더 양호한) 개선(예를 들어, 2 또는 3라인)을 나타낸다. 추가로, 파트 B의 코호트 7에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 1.25%(w/v) 필로카르핀과 비교하여 참가자에 의해서 제공된 5명의 환자가 보고한 결과 설문지/질문에서 유사한 수의 긍정적인 답을 나타낸다. 추가로, 파트 B의 코호트 8에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 비히클과 비교하여 참가자에서 거리 보정된 근거리(및/또는 중거리) 시력에서 수치 개선(예를 들어, 2 또는 3라인)을 나타낸다. 추가로, 파트 B의 코호트 8에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 비히클과 비교하여 참가자의 개선된 초점 심도를 나타낸다. 추가로, 파트 B의 코호트 8에서, 14일 동안 양쪽에 투여된 화학식 I의 화합물의 안과용 용액은 비히클과 비교하여 참가자에 의해서 제공된 5명의 환자가 보고한 결과 설문지/질문에서 더 긍정적인 답을 나타낸다.
- [0374] 본원 전체에 걸쳐, 미국 특허 출원 및 외국 특허 출원, 학술지 기사, 서적 챕터 등과 같은 간행물이 참조된다. 모든 그러한 간행물은, 달리 지시되지 않는 한, 모든 목적을 위해, 상응하는 참고문헌과 함께 공개된 보충적/지식적 정보 섹션을 포함하여, 전체적으로 참고로 명확히 포함된다. 포함된 참고문헌에서의 임의의 인용이 본원에서의 임의의 인용과 상충되는 경우, 본원에서의 인용이 우선시될 것이다.
- [0375] 전술한 설명은 다양한 안구 병태를 치료하는 데 사용될 수 있는 방법을 상세히 설명하며, 고려되는 최상의 양태를 나타낸다. 이는 본원의 전체 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되며; 오히려, 본 발명의 범주는 첨부된 청구범위의 합법적인 구성에 의해서만 지배되어야 한다.

도면

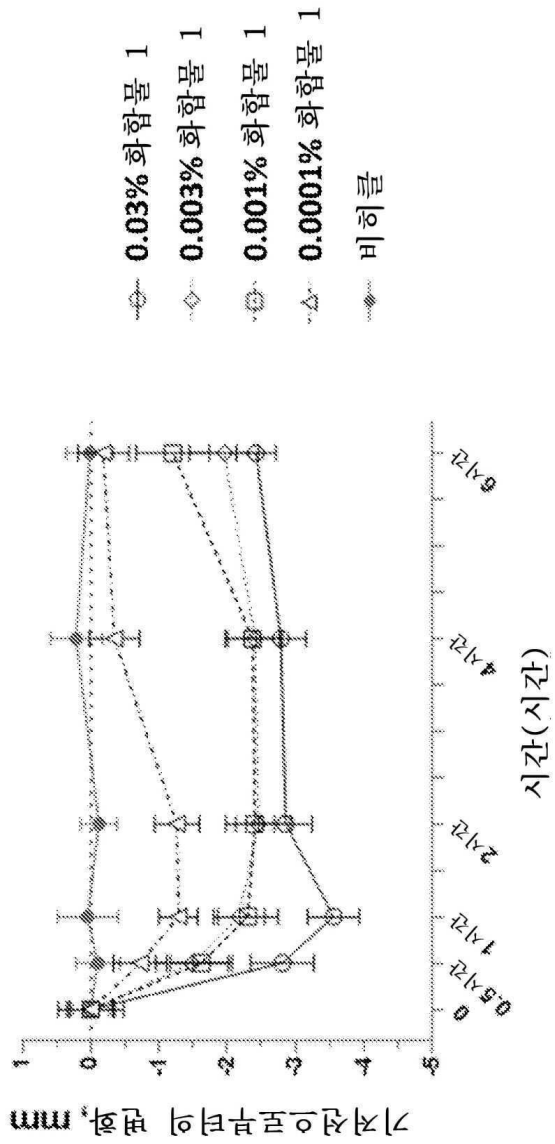
도면1



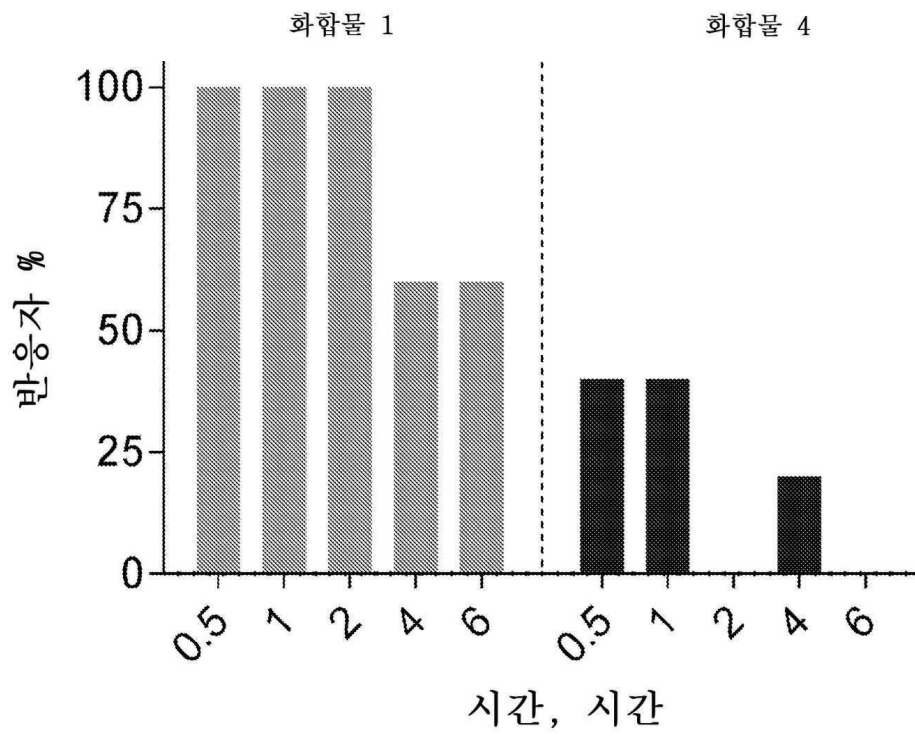
도면2



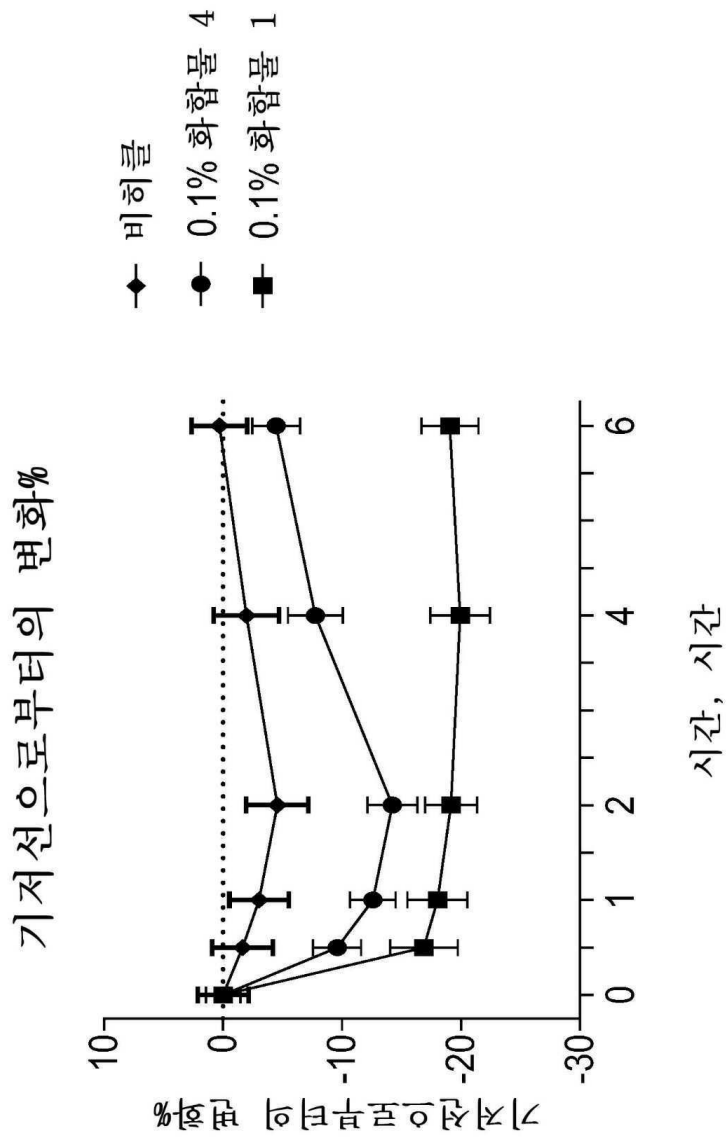
도면3



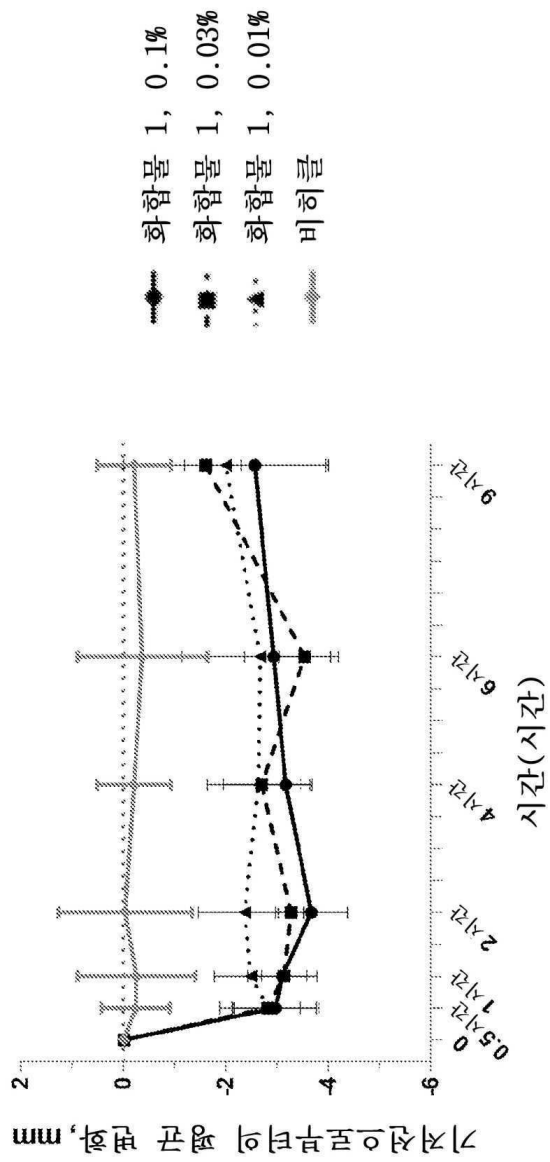
도면4



도면5



도면6



도면7

