



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0091600
(43) 공개일자 2011년08월11일

(51) Int. Cl.

A61K 31/366 (2006.01) A61K 31/401 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7018000(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2005년04월25일

심사청구일자 2011년08월03일

(62) 원출원 특허 10-2006-7023958

원출원일자(국제출원일자) 2005년04월25일

심사청구일자 2008년06월25일

(85) 번역문제출일자 2011년08월01일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/014255

(87) 국제공개번호 WO 2005/105069

국제공개일자 2005년11월10일

(30) 우선권주장

60/565,469 2004년04월26일 미국(US)

(71) 출원인

알콘, 인코퍼레이티드

스위스연방 취리히에이취 6331 보쉬 69
피. 오. 박스 62

(72) 발명자

헬머그 마크 알.

미국 텍사스 76017 알링턴 오크 커브 로드 3002

플레노 데브라 엘.

미국 텍사스 76036 크로울리 록 힐 드라이브 217

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이은선, 최규팔

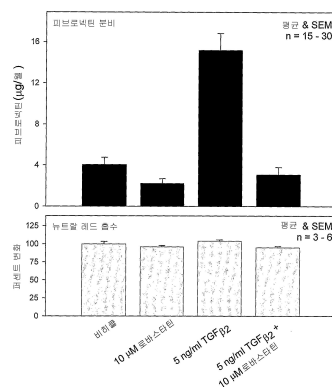
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 고안압중과 녹내장의 치료용 스타틴

(57) 요약

본 발명은 녹내장의 치료 및 환자의 안내압을 조절하거나 낮추는데 관한 것이다. 더 구체적으로는, 본 발명은 녹내장의 치료와 안내압을 조절하거나 낮추는데 유용한 약제 조성물의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도5



(72) 발명자

세파르드 알렌

미국 텍사스 76132 포트 워드 헤릿 브룩 드라이브
6404

팡 옥 호우

미국 텍사스 75052 그랜드 프레리 스타브릿지 레인
125

특허청구의 범위

청구항 1

적어도 하나의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 조성물의 약제 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 녹내장 치료 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, HMG-CoA 환원효소 억제제가 적어도 하나의 스타틴인 방법.

청구항 3

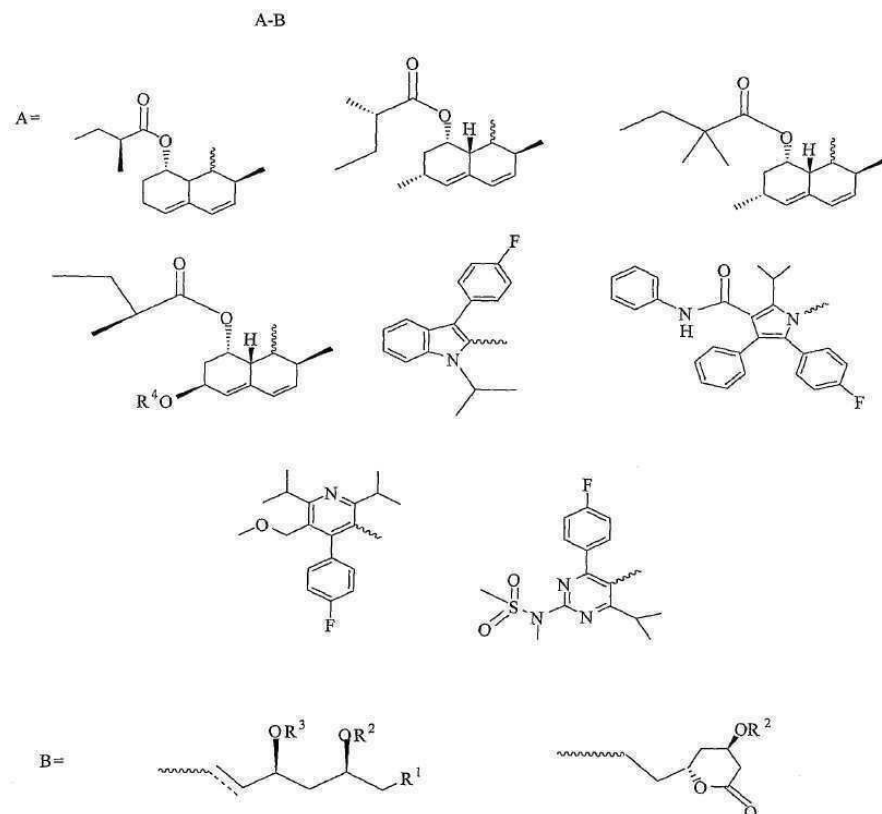
제 2 항에 있어서, 적어도 하나의 스타틴이 콤팩틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 메바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 세르비스타틴, 베리바스타틴, 달바스타틴, 글렌바스타틴, 이들의 프로드럭(prodrug), 또는 이들의 유도체, 또는 이들의 조합물을 포함하는 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 적어도 하나의 스타틴이 0.2 내지 0.7의 RI 값을 갖고 상기 조성물을 환자의 적어도 하나의 눈에 국소 투여하는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, HMG-CoA 환원효소 억제제가 식 A-B을 갖는 방법:



R^1 는 CO_2R , $CONR^5R^6$ 또는 CH_2OR^7 이거나 또는 R^1 및 R^3 는 락톤을 형성하며;

R 는 H 또는 양이온성 염이거나, 또는 CO_2R 은 약제학적으로 허용되는 에스테르를 형성하고;

R^2 , R^3 , R^4 는 동일하거나 다르며, H, $C(O)R^8$ 또는 $C(O)NR^5R^6$ 이고;

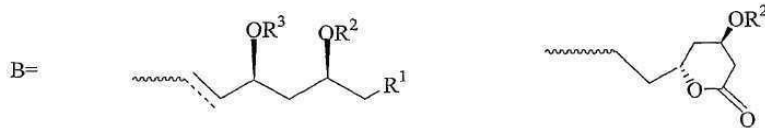
R^5 , R^6 는 동일하거나 다르며, H 또는 알킬이고;

R^7 는 H 또는 $C(O)R^8$ 이고; 및

R^8 는 알킬이다.

청구항 6

제 1 항에 있어서, HMG-CoA 환원효소 억제제가 구조 B 중 하나를 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제인 방법:



상기 식에서,

R^1 는 CO_2R , $CONR^5R^6$ 또는 CH_2OR^7 이거나 또는 R^1 및 R^3 는 함께 락톤을 형성하며;

R 는 H 또는 양이온성 염이거나, 또는 CO_2R 은 약제학적으로 허용되는 에스테르를 형성하고;

R^2 , R^3 는 동일하거나 다르며, H, $C(O)R^8$ 또는 $C(O)NR^5R^6$ 이고;

R^5 , R^6 는 동일하거나 다르며, H 또는 알킬이고;

R^7 는 H 또는 $C(O)R^8$ 이고; 및

R^8 는 알킬이다.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 조성물을 환자의 적어도 하나의 눈에 국소 투여하는 방법.

청구항 8

제 1 항에 있어서, HMG-CoA 환원효소 억제제가 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 2.0 중량%로 포함되는 방법.

청구항 9

적어도 하나의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 조성물의 약제 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 정상 또는 상승 안압을 조절하는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, HMG-CoA 환원효소 억제제가 적어도 하나의 스타틴인 방법.

청구항 11

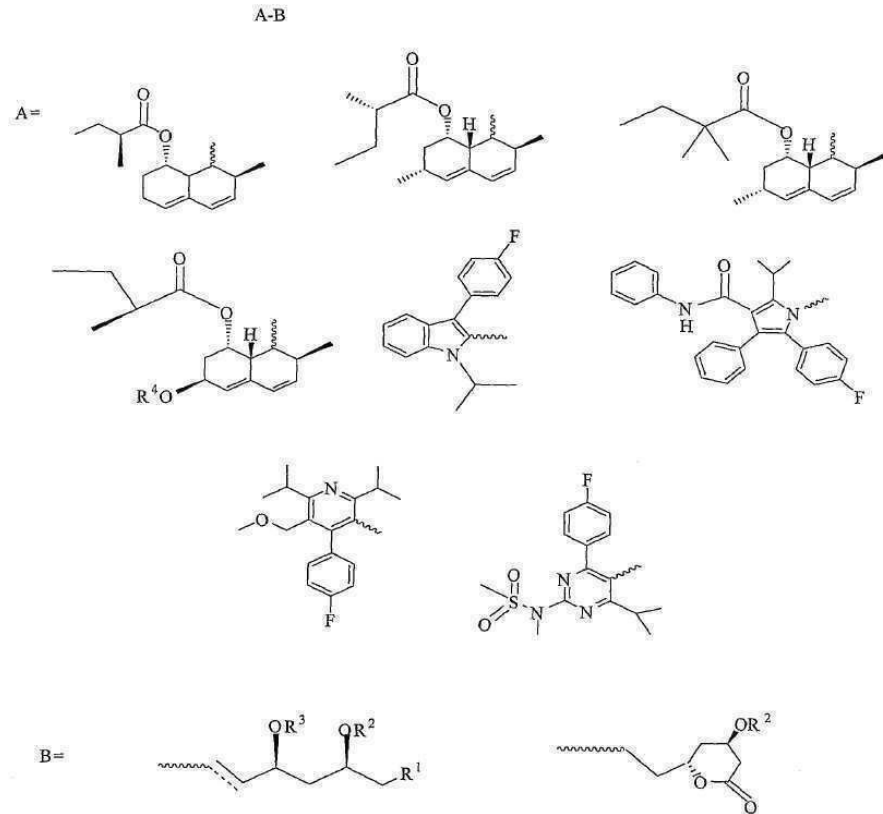
제 10 항에 있어서, 적어도 하나의 스타틴이 콤팩틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 메바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 세르비스타틴, 베리바스타틴, 달바스타틴, 글렌바스타틴, 이들의 프로드럭, 또는 이들의 유도체, 또는 이들의 조합물을 포함하는 방법.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 적어도 하나의 스타틴이 0.2 내지 0.7의 RI 값을 갖고 상기 조성물을 환자의 적어도 하나의 눈에 국소 투여하는 방법.

청구항 13

제 9 항에 있어서, HMG-CoA 환원효소 억제제가 식 A-B인 방법:



R^1 는 CO_2R , $CONR^5R^6$ 또는 CH_2OR^7 이거나 또는 R^1 및 R^3 는 락톤을 형성하며;

R 는 H 또는 양이온성 염이거나, 또는 CO_2R 은 약제학적으로 허용되는 에스테르를 형성하고;

R^2 , R^3 , R^4 는 동일하거나 다르며, H, $C(O)R^8$ 또는 $C(O)NR^5R^6$ 이고;

R^5 , R^6 는 동일하거나 다르며, H 또는 알킬이고;

R^7 는 H 또는 $C(O)R^8$ 이고; 및

R^8 는 알킬이다.

청구항 14

제 9 항에 있어서, 상기 조성물을 환자의 적어도 하나의 눈에 국소 투여하는 방법.

청구항 15

제 9 항에 있어서, HMG-CoA 환원효소 억제제가 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 2 중량%로 포함되는 방법.

청구항 16

적어도 하나의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 조성물의 약제 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 잔기등 그물(trabecular meshwork)을 보존하는 방법.

청구항 17

제 16 항에 있어서, HMG-CoA 환원효소 억제제가 적어도 하나의 스타틴인 방법.

청구항 18

적어도 하나의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 조성물의 약제 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는

눈 신경변성에 대해 보호하는 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 적어도 하나의 스타틴이 0.2 내지 0.7의 RI 값을 갖고 상기 조성물을 환자의 적어도 하나의 눈에 국소 투여하는 방법.

청구항 20

적어도 하나의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 조성물의 약제 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 환자의 녹내장성 망막병증에 대해 보호하는 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서, HMG-CoA 환원효소 억제제가 0.2 내지 0.7의 RI 값을 갖는 적어도 하나의 스타틴이고 상기 조성물을 환자의 적어도 하나의 눈에 국소 투여하는 방법.

청구항 22

제 20 항에 있어서, 상기 조성물을 환자의 적어도 하나의 눈에 안내 투여하는 방법.

청구항 23

제 1 항에 있어서, 상기 조성물의 일부로서 또는 별도 투여로서, β -차단제, 탄산 탈수효소 억제제, $\alpha 1$ 길항제, $\alpha 2$ 작용제, 축동제, 프로스타글란딘 유사체, 신경보호제(neuroprotectant), 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 24

제 1 항에 있어서, 상기 조성물의 일부로서 또는 별도 투여로서, 적어도 하나의 탄산 탈수효소 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

제 9 항에 있어서, 상기 조성물의 일부로서 또는 별도 투여로서, β -차단제, 탄산 탈수효소 억제제, $\alpha 1$ 길항제, $\alpha 2$ 작용제, 축동제, 프로스타글란딘 유사체, 신경보호제, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 26

제 9 항에 있어서, 상기 조성물의 일부로서 또는 별도 투여로서, 적어도 하나의 탄산 탈수효소 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제 18 항에 있어서, 상기 조성물의 일부로서 또는 별도 투여로서, β -차단제, 탄산 탈수효소 억제제, $\alpha 1$ 길항제, $\alpha 2$ 작용제, 축동제, 프로스타글란딘 유사체, 신경보호제, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 28

제 18 항에 있어서, 상기 조성물의 일부로서 또는 별도 투여로서, 적어도 하나의 탄산 탈수효소 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 녹내장의 치료 및 환자의 안내압을 조절하거나 낮추는데 관한 것이다. 더 구체적으로는, 본 발명은

녹내장의 치료와 안내압을 조절하거나 낮추는데 유용한 약제 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 녹내장 시신경병증(녹내장)은 시신경에 대한 돌이킬 수 없는 손상으로 인한 시각 기능의 영구 상실이 특성인 질병이다. 일부 형태학적으로 또는 기능적으로 별개 형태의 녹내장은 전형적으로 상승된 안내압(IOP)을 특징으로 하며, 이것은 질병의 병리학적 경로에 인과적으로 관련되어 있다고 생각된다. 안압증은 IOP가 상승되지만, 명백한 시각 기능 상실이 일어나지 않는 증상이며; 이러한 환자는 녹내장과 연관된 시각 상실이란 최후 발전의 위험 상태에 있다고 생각된다. 녹내장성 시야 상실이 있는 일부 환자는 IOP가 비교적 낮다. 이들 정상 안압 또는 낮은 안압의 녹내장 환자에게도 IOP를 낮추고 조절하는 약제가 유익할 수 있다. 녹내장 또는 고안압증이 초기에 발견되고 상승된 안내압을 효과적으로 낮추는 약제로 신속히 치료되면, 시각 기능의 상실 또는 그의 진행성 악화는 일반적으로 개선될 수 있다. 안내압 감소에 효과적이라고 입증된 약물 요법은 수양액 생성을 감소시키는 약제와 유출 기능을 증가시키는 약제를 둘 다 포함한다.
- [0003] 연속적으로 상승된 IOP는 망막의 진행성 악화와 시각 기능 상실에 연관된 바 있다. 따라서, 녹내장 망막병증에 대한 잠재성, 또는 중증도를 감소시키기 위해, IOP를 낮추는 것이 녹내장 환자의 치료 목적일 수 있다. 불행하게도, 많은 개인들이 현존 녹내장 요법으로 치료할 때 잘 반응하고 있지 않다.
- [0004] 본 발명은 일차로 HMG-CoA 환원효소 억제 활성을 나타내는, 약물류에 관련된 것이다. "스타틴"이란 용어는 종종 "HMG-CoA 환원효소 억제제"를 기술하는데 사용되고 있다. 스타틴은 다양한 목적을 위한 다양한 의학적 연구에서 사용되거나 평가된 바 있다. 이들 연구 중 몇몇이 하기 제시되어 있다. 그러나, 이들 모든 연구에 의해, 스타틴이 녹내장의 치료에 효과적이고/이거나 안내압을 조절하거나 낮출 수 있다고 인정된 바 없다. 스타틴은 3-히드록시-3-메틸글루타릴 코엔자임 A(HMG-CoA) 환원효소 억제제류이며, 이들의 임상적 고지혈증 특성에 대해 알려져 있다. 고지혈증 특성은 HMG-CoA 환원효소를 억제하는 스타틴의 능력에 기인하며, 이것은 콜레스테롤 합성에서 속도-결정 단계인, 3-히드록시-3-메틸글루타릴-CoA의 메발로네이트로 전환을 방지한다. 그러나, 스타틴은 또한 콜레스테롤 생합성의 억제에 관련될 수 없는 작용을 나타낸다. 예를 들어, 스타틴은 또한 다른 효과 중에서, 다양한 인테그린의 발현을 억제하고, 수퍼옥사이드 음이온 생성을 억제하며, Rho 단백질 이소프레닐화를 방해하고, 자유 라디칼 포획제로서 작용한다고 보고된 바 있다(Wassmann and Nickenig, Endothelium, 2003, 10: 23-33; Mason JC, Clin Sci (Lond) 2003; 105: 251-66). 또한, 스타틴의 항-염증 및 심장 보호 활성이 보고된 바 있다(Yoshida M J. Atherosclerosis Thromb 2003, 10(3), 140-4; Luo JD and Chen AF Curr Med Chem 2003, 10(16), 1593-601).
- [0005] 스타틴을 비-녹내장 관련 목적에 사용하는 추가적인 예시 연구가 추가로 미국특허출원 제 2003/0065020호에 기재되어 있으며 이것은 황반 변성을 치료하거나 황반 변성을 예방하는데, HMG-CoA 환원효소 억제제, 스타틴의 용도에 관한 것이다. 또한, 미국특허 제 6,569,461 호는 당뇨병 망막병증의 치료를 위한 디히드록시 오픈산 스타틴의 서방형 제제의 용도에 관한 것이다. Schmidt 등(Ophthalmic Res. 1994, 26, 352-60)은 적어도 1년간 로바스타틴 또는 심바스타틴을 경구 투여하여 치료한 환자가 안내압에서 임상적으로 중요한 변화가 없었다고 보고하였다.
- [0006] LDL 콜레스테롤과 트리글리세리드에서 적당한 감소를 나타내는 과산화소체(peroxisome) 증식제 활성화 수용체(PPAR) 작용제의 피브레이트류의 일원인, 클로피브레이트가 또한 IOP를 낮춘다고 보고된 바 있다.
- [0007] 본 발명자들은 상당한 연구를 통해, HMG-CoA 환원효소 억제제, 이를테면 스타틴의 사용에 의해, 녹내장을 치료하고/하거나 안내압을 조절하거나 낮추는 방법을 알아냈다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 미국특허출원 제 2003/0065020호
(특허문헌 0002) 미국특허 제 6,569,461 호

비특허문헌

- [0009] (비특허문헌 0001) Wassmann and Nickenig, Endothelium, 2003, 10: 23-33; Mason JC, Clin Sci (Lond) 2003; 105: 251-66
- (비특허문헌 0002) Yoshida M J. Atherosclerosis Thromb 2003, 10(3), 140-4; Luo JD and Chen AF Curr Med Chem 2003, 10(16), 1593-601
- (비특허문헌 0003) Ophthalmic Res. 1994, 26, 352-60

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명은 화학적 안정성이 증가하고 정상 또는 상승 안내압을 낮추고 조절하며/하거나 녹내장을 치료하는데 유용한 화합물을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명은 또한 정상 또는 상승 안내압을 낮추고 조절하며/하거나 녹내장을 치료하는데 원하는 수준의 치료 활성을 제공하는 화합물을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명은 또한 신경보호 효과를 제공하여 녹내장을 치료하거나 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명은 잔기둥 그물(trabecular meshwork, TM) 세포에 의한 결합 조직 성장 인자(CTGF)의 생산을 상당히 감소시켜 녹내장을 치료하거나 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 특징은 TM 세포에 의한 피브로넥틴의 분비를 상당히 감소시켜 녹내장을 치료하거나 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

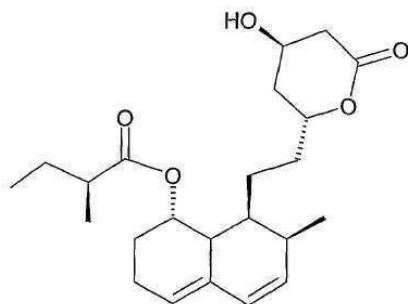
- [0015] [본 발명의 요약]
- [0016] 본 발명의 특징은 화학적 안정성이 증가하고 정상 또는 상승 안내압을 낮추고 조절하며/하거나 녹내장을 치료하는데 유용한 화합물을 사용하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 다른 특징은 정상 또는 상승 안내압을 낮추고 조절하며/하거나 녹내장을 치료하는데 원하는 수준의 치료 활성을 제공하는 화합물을 사용하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 일에는 신경보호 효과를 제공하여 녹내장을 치료하거나 예방하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 추가 특징은 잔기둥 그물(trabecular meshwork, TM) 세포에 의한 결합 조직 성장 인자(CTGF)의 생산을 상당히 감소시켜 녹내장을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 특징은 TM 세포에 의한 피브로넥틴의 분비를 상당히 감소시켜 녹내장을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.
- [0021] 본 발명의 추가 특징과 장점 중 일부는 다음 상세한 설명에 제시되거나, 일부는 이 상세한 설명으로부터 명백하거나, 본 발명을 실시하여 익힐 수 있다. 본 발명의 목적과 다른 장점은 상세한 설명과 청구범위에서 특히 적시한 요소와 조합에 의해 실현되거나 성취될 것이다.
- [0022] 본 발명에서 구체화되고 광범위하게 설명된 바와 같이, 이들 및 다른 장점을 성취하고 본 발명의 목적에 따라, 본 발명은 녹내장의 치료 및/또는 정상 또는 상승 IOP, 이글테면 정상 안압 녹내장 및/또는 고안압증에 관련한 IOP의 저하 또는 조절을 위한 적어도 하나의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 함유한 조성물의 사용에 관한 것이다. 조성물은 바람직하게는 약제 조성물, 예를 들어 눈에 국소 전달에 적합한 약제 조성물일 수 있다.
- [0023] 이전의 일반적인 기술과 다음 상세한 설명 모두다 대표예이며 청구된 바와 같이, 본 발명의 추가 설명을 제공하려는 것임이 이해될 것이다.
- [0024] [본 발명의 상세한 설명]
- [0025] 본 발명 중 일부는 인간 환자 또는 다른 포유류에서 녹내장을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 인간 환자 또는 다른 포유류에서 정상 또는 상승된 IOP를 낮추거나 조절하는 방법에 관한 것이다. 이 방법들은

적어도 하나의 3-히드록시-3-메틸글루타릴 코엔자임 A(HMG-CoA) 환원효소 억제제를 함유한 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 바꾸어 말하면, 본 발명은 HMG-CoA 환원효소 억제 활성을 가진 적어도 하나의 물질의 사용에 관한 것이다.

[0026] 본 발명에 사용하는데 적합한 HMG-CoA 환원효소 억제제의 일 그룹은 스타틴으로 알려져 있다. 본 발명의 목적을 위해, 본 발명에서 사용된 "스타틴"은 HMG-CoA 억제제이다. 이들 약물은 HMG-CoA 환원효소를 억제하는 능력 때문에 하이포리피데믹(hypolipidemic) 특성을 가질 수 있으며, 콜레스테롤 합성에서 속도-결정 단계인, 3-히드록시-3-메틸글루타릴-CoA의 메발로네이트로 전환을 방지한다.

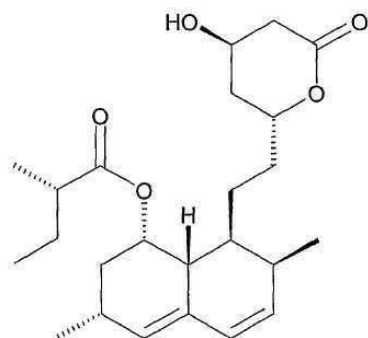
[0027] HMG-CoA 환원효소 억제제의 일예는 콤팩틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 메바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 아토바스타틴, 피타바스타틴, 세르비스타틴, 베리바스타틴, 달바스타틴, 글렌바스타틴, RP 61969, SDZ-265859, BMS-180431, CP-83101, 디히드로메비놀린, L-669262, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다. 화학명은 다음과 같다: 콤팩틴(메바스타틴, (2S)-2-메틸 부탄산 (1S,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-헥사히드로-7-메틸-8-[2-[(2R,4R)-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일]에틸]-1-나프탈렌일 에스테르), 로바스타틴(2(S)-2-메틸-부탄산 (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-헥사히드로-3,7-디메틸-8-[2-[(2R,4R)-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일]에틸]-1-나프탈렌일 에스테르), 심바스타틴(2,2-디메틸-부탄산 (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-헥사히드로-3,7-디메틸-8-[2-[(2R,4R)-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일]에틸]-1-나프탈렌일 에스테르), 프라바스타틴((βR, δR, 1S,2S,6S,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-헥사히드로-β, δ, 6-트리히드록시-2-메틸-8-[(2S)-2-메틸-1-옥소부톡시]-1-나프탈렌헵탄산), 플루바스타틴 ((3R,5S,6E)-rel-7-[3-(4-플루오로페닐)-1-(1-메틸에틸)-1H-인돌-2-일]-3,5-디히드록시-6-헵텐산), 로수바스타틴((3R,5S,6E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1-메틸에틸)-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]-5-피리미디닐]-3,5-디히드록시-6-헵텐산), 아토바스타틴((βR, δR)-2-(4-플루오로페닐)-β, δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵텐산), 프라바스타틴((3R,5S,6E)-7-[2-사이클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-3-퀴놀린일]-3,5-디히드록시-6-헵텐산), 세르비스타틴((3R,5S,6E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-5-(메톡시메틸)-2,6-비스(1-메틸에틸-3-피리디닐)-3,5-디히드록시-6-헵텐산), 베리바스타틴((R*,S*(E)-7-(4-(4-플루오로페닐)스피로(2H-1-벤조피란-2,1'-시클로펜탄)-3-일)-3,5-디히드록시-에틸 에스테르), 달바스타틴((4R,6S)-rel-6-[(1E)-2-[2-(4-플루오로-3-메틸페닐)-4,4,6,6-테트라메틸-1-시클로헥센-1-일]에텐일]테트라히드로-4-히드록시-, 2H-피란-2-온), 글렌바스타틴((4R,6S)-6-[(1E)-2-[4-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸에틸)-6-페닐-3-피리디닐]에텐일]테트라히드로-4-히드록시-2H-피란-2-온), RP 61969([2S-[2α(E),4β]]-;4-(4-플루오로페닐)-2-(1-메틸에틸)-3-[2-(테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일)에텐일]-1(2H)-이소퀴놀리논), BMS-180431((3R,5S,6E)-rel-9,9-비스(4-플루오로페닐)-3,5-디히드록시-8-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-6,8-노나디엔산), CP-83101((3R,5S,6E)-rel-3,5-디히드록시-9,9-디페닐-6,8-노나디엔산 메틸 에스테르), 디히드로메비놀린((2S)-2-메틸-부탄산 (1S,3S,4aR,7S,8S,8aS)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-옥타히드로-3,7-디메틸-8-[2-[(2R,4R)-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일]에틸]-1-나프탈렌일 에스테르), L-669262(2,2-디메틸-부탄산 (1S,7R,8R,8aR)-1,2,6,7,8,8a-헥사히드로-3,7-디메틸-6-옥소-8-[2-[(2R,4R)-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일]에틸]-1-나프탈렌일 에스테르).

[0028] 이들 바람직한 HMG-CoA 환원효소 억제제의 일부 특이 구조는 다음과 같다:



[0029]

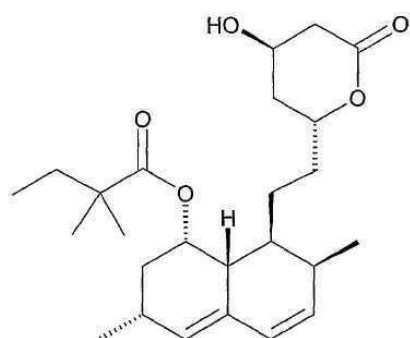
[0030] 콤팩틴(2S)-2-메틸-부탄산 (1S,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-헥사히드로-7-메틸-8-[2-[(2R,4R)-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일]에틸]-1-나프탈렌일 에스테르



[0031]

[0032]

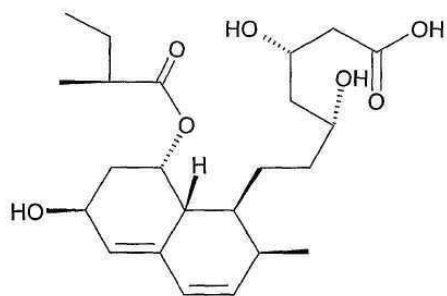
로바스타틴 2(S)-2-메틸-부탄산 (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-헥사히드로-3,7-디메틸-8-[2-[(2R,4R)-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일]에틸]-1-나프탈렌일 에스테르



[0033]

[0034]

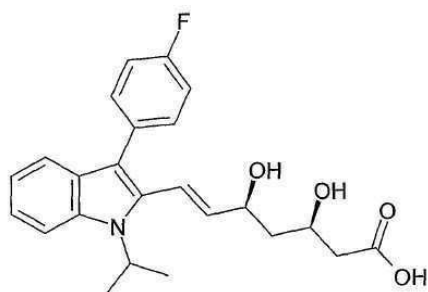
심바스타틴 2,2-디메틸-부탄산 (1S,3R,7S,8S,8aR)-1,2,3,7,8,8a-헥사히드로-3,7-디메틸-8-[2-[(2R,4R)-테트라히드로-4-히드록시-6-옥소-2H-피란-2-일]에틸]-1-나프탈렌일 에스테르



[0035]

[0036]

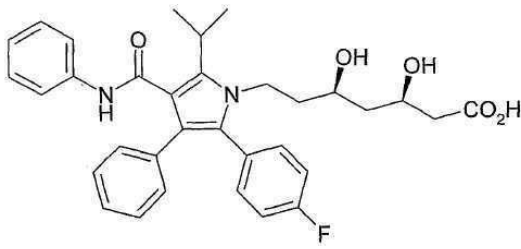
프라바스타틴 (β R, δ R, 1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-1,2,6,7,8,8a-헥사히드로- β , δ , 6-트리히드록시-2-메틸-8-[(2S)-2-메틸-1-옥소부톡시]-1-나프탈렌헵탄산.



[0037]

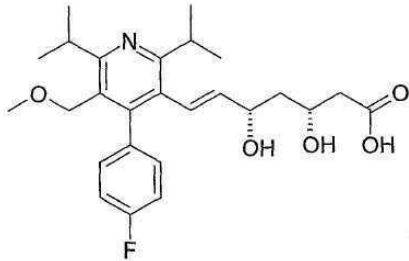
[0038]

플루바스타틴 (3R,5S,6E)-rel-7-[3-(4-플루오로페닐)-1-(1-메틸에틸)-1H-인돌-2-일]-3,5-디히드록시-6-헵텐산



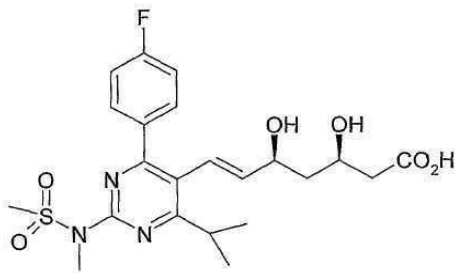
[0039]

[0040] 아트로바스타틴 (βR, δR)-2-(4-플루오로페닐)-β, δ-디히드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산



[0041]

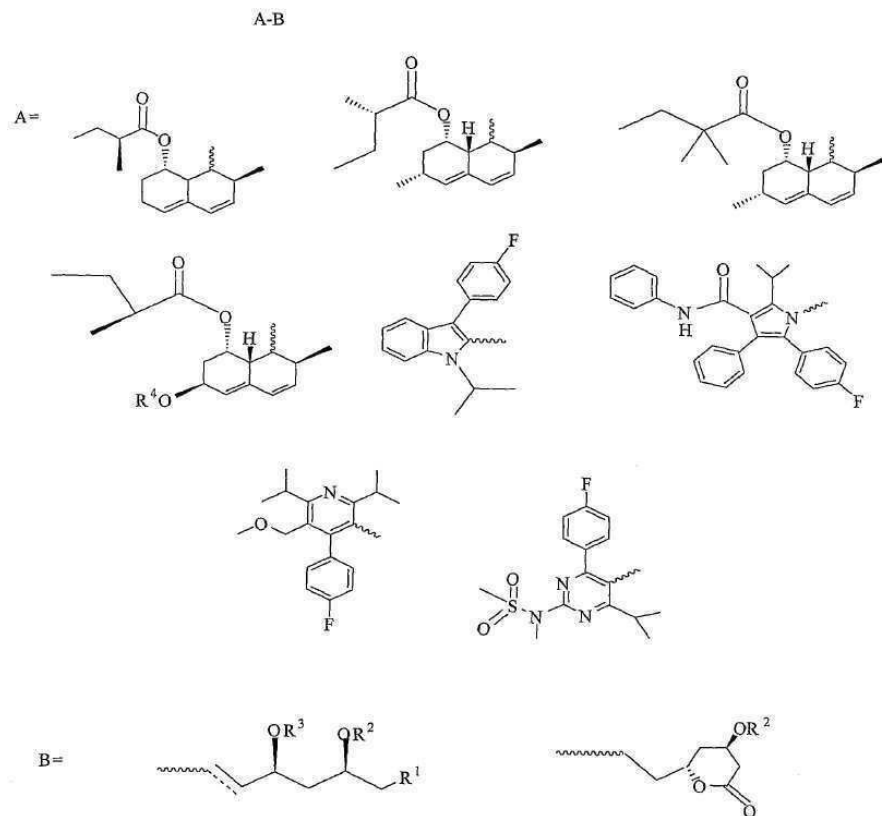
[0042] 세리바스타틴 (3R,5S,6E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-5-(메톡시메틸)-2,6-비스(1-메틸에틸)-3-피리딘일]-3,5-디히드록시-6-헵텐산



[0043]

[0044] 로수바스타틴 (3R,5S,6E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1-메틸에틸)-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]-5-피리미디닐]-3,5-디히드록시-6-헵텐산

[0045] 상기 일예에 더해, 본 발명에서 사용될 수 있는 적합한 HMG-CoA 환원효소 억제제의 다른 일예는 구조 A-B를 가진 화합물들을 포함하며, 여기서 A 및 B는 본 발명의 목적을 위한 적합한 HMG-CoA 환원효소 억제제를 형성하는 화합물 중 일부를 나타낸다. 하기 구조에서 구불구불한 선은 공유 결합, 즉 C-C 결합이 A와 B 사이에 발생하는 곳을 나타낸다. 바람직하게는, 이 A-B 결합은 베타 배열로 존재한다. 어느 조합으로 결합될 수 있는 A 및 B의 적합한 일예를 제시하면 다음과 같다:



[0046]

[0047]

구조 B는 상기에 제시한 첫 번째 구조에 의해 예시된 바와 같이, 열린 디하이드록시산, 에스테르, 아마이드 또는 알코올의 형태로 존재할 수 있거나, 상기에 제시한 두 번째 구조에 의해 예시된 바와 같이, 락톤의 형태로 존재할 수 있다. 각각 "구조 A" 및 "구조 B" 부분으로서 본 발명에서 지칭한 상기 구조에서, 구조에 제시된 치환체는 다음과 같을 수 있다:

[0048]

R^1 은 CO_2R , $CONR^5R^6$ 또는 CH_2OR^7 이거나 또는 R^1 및 R^3 는 락톤을 형성할 수 있으며;

[0049]

R 은 H 또는 양이온성 염 부분이거나, 또는 CO_2R 은 약제학적으로 허용되는 에스테르 부분을 형성하고;

[0050]

R^2 , R^3 및 R^4 는 동일하거나 다르며, H, $C(O)R^8$ 또는 $C(O)NR^5R^6$ 이고;

[0051]

R^5 및 R^6 는 동일하거나 다르며, H 또는 알킬이고;

[0052]

R^7 는 H 또는 $C(O)R^8$ 이고; 및

[0053]

R^8 는 알킬이다.

[0054]

"알킬"이란 전체가 1 내지 10개의 원자인 직쇄, 측쇄, 및 사이클릭 알킬 또는 (사이클릭 알킬)알킬 그룹을 포함한다. 알킬 그룹은 비치환되거나 다른 그룹, 이를테면 할로젠 또는 히드록실에 의해 치환될 수 있다.

[0055]

상기에 기재한 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있다고 인정된다. 본 발명은 모든 에난티오머, 부분입체이성체, 및 이들의 혼합물이 예상된다.

[0056]

본 발명에서 사용된 HMG-CoA 환원효소 억제제는 또한 상기에 제시한 구조 A 부분 이외의 부분과 조합하여 상기에 기재한 구조 B 부분을 가지거나 포함하는 화합물을 포함한다.

[0057]

상기에 기재한 화합물의 약제학적으로 허용되는 염 및 용매화물, 및 프로드럭 형태는 또한 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 또한, 상기에 제시한 화합물의 유도체도 본 발명의 방법에 사용될 수 있다. 유도체는 카르복실산의 유도체(예를 들어: 카르복실산 염, 에스테르, 락톤, 아마이드, 히드록삼산, 알코올, 에스테르화 알코올 및 알킬화 알코올(알콕시드)) 및 알코올의 유도체(예를 들어: 에스테르, 카르바메이트, 락톤, 카르보네이트, 알콕

시드, 아세탈, 케탈, 포스페이트, 및 포스페이트 에스테르)을 포함한다. 상기에 기재한 화합물에 관해, 일부 화합물은 방향족 환 중 하나 이상의 위에 불소를 함유하며, 따라서 불소 대신에, 다른 할라이드가 사용될 수 있다. 또한, 상기 화합물에서 제시된 수소 또는 알킬 그룹 대신에, 다른 알킬 그룹이 사용될 수 있다. 예를 들어, -OH 그룹 대신에, -O-알킬 그룹이 사용될 수 있다. 따라서, 본 기술 영역에서 본 기술의 숙련자가 가진 지식과 함께, 본 발명에서 제시한 가이드 및 지식에 기초하여, 본 발명에서 다양한 유도체가 쉽게 사용될 수 있다.

[0058] 상기 일에는 상업적으로 이용될 수 있거나(예를 들어, Calbiochem- Novabiochem Corporation, SST Corporation, Aceto Corporation, Tocris Cookson Inc., Sigma, and BIOMOL Research Laboratories, Inc.) 본 기술의 숙련자에게 이용가능한 문헌에 기초하여 합성될 수 있다.

[0059] 스타틴의 경구 생체이용율은 간과 장관 점막에서 광범위한 전-전신(pre-systemic) 제거로 인해 낮다(즉, 일반적으로 5 내지 20%의 범위이다). 또한, 대부분의 스타틴은 플라즈마에 잘 결합하며 신속히 제거된다(Klotz U Arzneim Forsch(Drug Research) 2003, 53, 605-611). 이들 인자들은 경구 투여 후 눈 조직에 도달하는 활성 화합물의 양을 상당히 제한한다.

[0060] 따라서 본 발명에서 국소 안투여(topical ocular administration)의 이용은 매우 바람직하다. 그러나, 본 발명자들은 어떤 스타틴은 국소적인 안 투여에 따라 각막을 침투하여 안내 조직에 도달할 수 있지만(예, 프라바스타틴), 다른 스타틴은 각막을 쉽게 침투하지 못하며 결과적으로 이러한 투여 경로에 의해 본 발명의 방법에서 실용적인 치료제는 아니라는(예, 아토르바스타틴) 사실을 알아냈다.

[0061] 체류 지수("RI")와 같은 역상 고압 액체 크로마토그래피 체류 변수를 사용하여 분자의 생물학적 막으로 및 막을 통한 분배를 예상하는데 유용하다는 것을 입증한 바 있다(Brent DA, Sabaltks JJ, Minick DJ, and Henry DW. Journal of Medicinal Chemistry 1983, 26, 1014-1020). 본 발명자들은 국소 안투여 후 이에 따른 안내 조직에서 치료 농도에 도달하는 스타틴의 능력을 예상하는데 RI 값을 이용할 수 있다는 사실을 알아내었다. 특히, 본 발명자들은 RI 값이 0.2 내지 0.7인 스타틴이 국소 안내 투여에 의해 환자에게 투여될 수 있다는 사실을 알아냈다. RI 값은 하기에 설명한 과정에 의해 측정된다.

[0062] 체류 지수("RI") 값의 측정

[0063] 시험품을 용매에 용해시켜 15-20 $\mu\text{g/ml}$ 의 용액을 제공한다. 이 용액과 기준 용액(3 mL 희석 용매에 희석된 에탄올에서 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 이소프로필 에스테르 1%)을 Microsorb-MV ODS 역상 고압 크로마토그래피 컬럼(4.6 mm ID X 15 cm 길이, 5 μm)에 직접 주입한다. 이동상은 유속이 1분당 약 1 mL인 수성 pH 3.0 암모늄 포스페이트 완충액/아세토니트릴(1:1) 혼합물이다. 체류 지수(RI)는 다음 식을 이용하여 계산한다:

[0064] $RI = RT1/RT2$

[0065] 여기서,

[0066] $RT1$ = 시험품의 체류 시간, 및

[0067] $RT2$ = $\text{PGF}_{2\alpha}$ 이소프로필 에스테르 기준물의 체류 시간

[0068] 상기에 기재한 RI 값 범위 0.2 내지 0.7은 본 발명에서 설명한 모든 스타틴에 적용될 수 있다. 그러나, 범위는 화합물의 디히드록시 열린 산(open acid) 형태를 기준으로 한다. 결론적으로, 구조 B가 락톤 배열로 존재하는 스타틴은 RI 값을 측정하기 전에 대응하는 열린 산으로 전환되어야 한다.

[0069] 본 발명의 화합물은 온혈 동물, 특히 인간에서 정상압 녹내장, 고안압, 및 녹내장에 관련한 IOP를 포함한 IOP를 낮추고 조절하는데 사용될 수 있다. 조성물은 바람직하게는 이물테면, 환자의 눈으로 국소 전달에 적합한 배합된 약제 조성물이다. 조성물은 종래의 기술에 의한 어느 적합한 패션으로도 투여될 수 있다.

[0070] 스타틴은 녹내장에 나타나는 잔기동 그물(TM) 세포충실성(cellularity)의 상실을 지연시키고/반대작용하는데 도움이 될 수 있다. 정확한 메커니즘이 알려져 있지 않지만, 스타틴의 항-산화 및 자유-라디칼 포획 효과는 TM에서 연령- 및/또는 녹내장-관련 산화 손상/스트레스에 반대작용할 수 있다. 녹내장 환자의 TM에서 세포충실성의 감소는 있다는 것은 알려진 바 있다(Alvarado et al, Ophthalmology, 1984, 91:564-579). 또한, 지질 과산화 생성 수준이 전체 항산화 용량의 감소에 따라, 녹내장 환자로부터 방수에서 적어도 2배 증가하였다는 사실이 기

록된 바 있다(Kurysheva et al, Vestn Oftalmol, 1996, 112:3-5). 자유 라디칼의 수준 증가는 광범위한 조직에 손상을 끼칠 수 있으며, 따라서 스타틴은 녹내장에 의해 보인 TM 세포충실성의 상실을 지연하고/반대작용하는데 도움이 될 수 있다. TM은 방수(AH) 배출의 주요 부위이며 TM을 통한 손상된(compromised) AH 유출은 녹내장에서 자주 알려진 IOP 증가에 대한 원인 인자일 수 있다. 스타틴에 의한 치료에 의해 TM 세포충실성을 보존함으로써, AH 유출은 개선될 수 있으며 IOP는 감소할 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 적어도 하나의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 함유한 조성물의 약제 유효량을 환자에 투여함으로써 환자의 TM을 보존하는 방법에 관한 것이다.

[0071] 본 발명은 또한 유출 경로를 폐쇄할 수 있는 과량의 또는 부적합한 세포 외 매트릭스의 축적을 예방할 수 있다. TM의 영역에 세포 외 매트릭스 물질의 과도한 축적은 또한 많은 형태의 녹내장에 대한 특징이다. 이러한 증가로 방수 유출에 대한 저항 증가를 유발할 수 있으며, 이에 의해 IOP를 상승시킨다. 결합 조직 성장 인자(CTGF)는 ECM의 과도 축적과 관련한 증상, 예를 들어, 경피증, 섬유 증식성 질환, 및 흉터 형성에서 원인 인자로서 연루된다. CTGF는 콜라겐 I 및 피브로넥틴과 같은 세포 외 매트릭스(ECM) 물질 생성을 증가시킬 수 있다. CTGF 유전자 산물의 존재는 인간 TM에서 확립된 분리된 조직과 세포주 모두에서 검출된 바 있으며, ECM 성분 피브로넥틴이 배양된 인간 TM 세포에 의해 활성적으로 분비된다. 심바스타틴, 로바스타틴, 및 메바스타틴(콤팩틴)과 같은 스타틴 약물은 배양된 인간 TM 세포에 의한 결합 조직 성장 인자(CTGF) 유전자 발현을 상당히 감소시킨다. 스타틴은 또한 배양된 인간 TM 세포에 의한 피브로넥틴 분리를 상당히 감소시킨다. 따라서, CTGF 발현과 피브로넥틴 분리의 억제에 의한 것뿐 아니라, 항-산화 및 자유 라디칼-포획 활성화에 의해, 스타틴 제제는 IOP를 낮추는 신규의 강력한 수단을 대표한다.

[0072] 고안압 효과를 보완하면서, 스타틴은 신경 보호 효과를 나타낼 수 있다. 신경 변성 매개체, 이를테면 iNOS, TNF α , 매트릭스 금속단백 분해 효소(MMP) 및 활성화 성상 세포의 수준 상승이 녹내장성 망막에서 관찰된 바 있다.

[0073] 신경 보호의 수단 하나는 신경 조직에 대한 허혈 손상의 감소로 인한 것일 수 있다. 스타틴은 내피 산화질소 합성효소를 상승 조절하며, 따라서 허혈 조직에 혈액 흐름을 보존하는데 도움이 될 수 있다. 스타틴은 또한 허혈-재관류 손상의 모델에서 망막 신경을 보호한다고 제시된 바 있으며, 이 효과는 산화질소 합성효소의 억제제에 의해 차단되었다.

[0074] 또한, 스타틴의 항-산화 및 자유-라디칼 포획 효과는 녹내장에 관련한 망막 및 시신경에서 산화성 손상/스트레스에 대해 보호적일 수 있다. 녹내장은 망막 신경절 세포(RGC)의 사망 원인이 된다. 정확한 분자 메커니즘은 불명확하다. 그러나, 3개의 인기있는 가설이 존재한다: (1) 허혈을 유발하는 망막 혈관 이상(Flammer et al, Prog Retin Eye Res, 2002, 21:359-393), (2) 글루타메이트 독성(Dreyer et al, Arch Ophthalmol, 1996, 114:299-305), 및 (3) 신경축진(neurotrophic) 인자의 제거(Quigley et al, Arch Ophthalmol, 1981, 99:635-649; Quigley et al, Arch Ophthalmol, 1982, 100:135-146; Quigley et al, Am J Ophthalmol, 1983, 95:674-691). 이들 제안된 메커니즘은 모두 녹내장에서 RGC에 대한 산화 독성을 유발할 수 있으며 그의 사멸에 기여할 수 있다. 예를 들어, 과량의 자유 라디칼 및 반응성 산소 종은 허혈에 의해 생성될 수 있으며, 허혈은 ATP 생성을 격감시키며, 미토콘드리아 장애를 야기하고 자유 라디칼을 증가시킨다. 글루타메이트 독성은 세포 내 칼슘 농도를 증가시키며, 칼파인(calpain)을 활성화하고 합성 효소를 활성화하지 않으며 자유 라디칼을 생성한다. 신경축진 인자의 제거도 산화 손상을 야기하는 것으로 알려진 바 있다(Greenlund et al, Neuron, 1995, 14:303-315). 이러한 정보를 기초로, 항산화제, 이를테면 스타틴은 녹내장 환자에서 신경보호제로서 유용하다. 본 발명은 추가로 적어도 하나의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 함유한 조성물의 약제 유효량을 환자에게 투여함으로써 환자의 녹내장성 망막병에 대해 보호하는 방법에 관한 것이다.

[0075] 본 발명에서 사용된 조성물은 다양한 형태의 약제 조성물, 이를테면 눈에 전달하기 위한 안약 제제(예, 국소, 전방 내, 또는 이식에 의해)일 수 있다. 조성물은 바람직하게는 눈에 전달하기 위한 국소 안약 제제이다. 조성물은 안과학적으로 허용되는 보존제, 점도 증강제, 침투 증강제, 완충제, 염화나트륨, 및 물을 포함하여 수성, 무균 안과용 현탁액 또는 용액을 형성할 수 있다. 안과용 용액 제제는 활성 성분을 생리적으로 허용되는 등장 수성 완충액에 용해시켜 제조될 수 있다. 또한, 안과용 용액은 안과학적으로 허용되는 계면활성제를 포함하여 활성 성분을 용해시키는데 도움을 줄 수 있다. 또한, 안과용 용액은 점도를 증가시키는 제제, 이를테면 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 등을 함유하여 결막 주머니에서 제제의 체류를 개선할 수 있다. 젤란 및 크산탄 겔을 포함하나, 이들에 한정되지 않는, 겔화제가 또한 사용될 수 있다. 무균 안과용 연고 제제를 제조하기 위해, 활성 성분을 적합한 비히클, 이를테면 광유, 액체 라놀린, 또는 백색 바셀린에서 보존제와 결합한다. 무균 안과용 겔 제제는 유사

안과용 제제를 위한 공개된 제제화에 따라, 예를 들어 카르보폴-974, 등의 조합으로부터 제조된 친수성 염기에 활성 성분을 현탁시켜 제조될 수 있으며; 보존제와 등장제(tonicity agent)가 혼합될 수 있다.

[0076] 본 발명에서 사용된 조성물은 바람직하게는 pH가 예를 들어 약 4 내지 약 8인, 국소 안과용 현탁액 또는 용액으로 제제화된다. 각 개체에 대한 특이 투여량 요법의 확립은 임상상의 재량에 속한다. 활성 성분(예, 스타틴)은 보통 이들 제제에서 조성물 또는 제제의 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로, 이를테면 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%, 및 바람직하게는 약 0.05 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 및 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1.0 중량%의 양으로 함유될 것이다. 투여량 형태는 용액 또는 현탁액 마이크로에멀전일 수 있다. 예를 들어, 국소 적용을 위해, 이들 제제의 1 내지 2 방울이 숙련 임상상의 재량에 따라 1일 약 1 내지 약 4 회 눈 표면에 전달될 것이다. 본 발명의 조성물은 단일 투여량 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 1일간 또는 다수일 투여될 수 있으며 본 발명의 조성물은 연속일로 투여될 수 있거나 1일에 치료하나 다음날에 치료하지 않는 스케줄로 투여될 수 있다. 바꾸어 말하자면, 비-연속일로 치료할 수 있다. 적어도 2 연속일, 적어도 3 연속일, 또는 그 이상 치료할 수 있다. 또한, 동일자에, 연속일간에 걸쳐, 또는 비-연속일간에 걸쳐 복수 투여량을 실시할 수 있다. 투여량 요법의 조합이 가능하다.

[0077] 조성물은 β -차단제(예, 티몰롤, 베타솔롤, 레보베타솔롤, 카르테올롤, 레보부놀롤, 프라판올롤), 탄산 탈수 효소 억제제(예, 브린졸아미드 및 도르졸아미드), α_1 길항제(예, 니프라돌롤), α_2 작용제(예, 요피딘 및 브리모니딘), 축동제(예, 필로카르핀 및 에피네프린), 프로스타글란딘 유사체(예, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 우노프로스톤, 및 미국특허 제 5,889,052; 5,296,504; 5,422,368; 5,352,708; 및 5,151,444 호에 제시된 화합물), 및 신경보호제(예, 미국특허 제 4,690,931 호로부터 화합물, 특히 미국특허출원 제 60/203,350 호에 wpl된, 엘리프로딜 및 R-엘리프로딜), 및 메만틴을 비롯한, WO 94/13275로부터 적합한 화합물과 같으나, 이들에 한정되지 않는, 녹내장을 치료하기 위한 다른 약제와 조합하여 사용될 수 있다.

발명의 효과

[0078] 본 발명에 개시된 스타틴은 녹내장의 치료와 안내압을 조절하거나 낮추는데 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0079] 도 1-3은 배양된 인간의 잔기둥 그물 세포에서 기초 및 TGF β 2-유발 CTGF 유전자 발현에 대한 스타틴의 효과를 제시한 그래프이다.

도 4는 HTM-35D 세포 생육성에 있어서 H₂O₂ 유발 산화 스트레스의 효과를 도시한 막대 그래프이다. 혈청이 없는 배지에서 시험 약제의 존재 또는 부존재하에 세포를 30분간 배양하고(37 °C, 5% CO₂), 혈청이 없는 배지에 의해 2 일간 세척하고 대체하였다. 그 후 뉴트랄 레드(neutral red) 흡수에 의해 생육성을 평가하였다. 막대는 각각 3회 실시한, 2개의 별도 실험의 평균 및 SEM을 나타낸다.

도 5는 GTM-3 세포 피브로넥틴 분비와 생육성에 대한 로바스타틴의 효과를 도시한 막대 그래프를 나타낸다. 형질전환된 인간의 잔기둥 그물(GTM-3) 세포를 혈청이 없는 DMEM 배지에서 시험 약제의 존재 또는 부존재하에 24 시간 배양하였다(37°C, 5% CO₂). 그 후 세포 상청액을 ELISA에 의해 피브로넥틴 함량에 대해 평가하고 세포 단층을 뉴트랄 레드 흡수에 의한 생육성에 대해 평가하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0080] 다음 실시예는 본 발명의 다른 일예를 실행하는데 본 발명자들에 의해 사용된 기술의 대표예이다. 이들 기술이 본 발명의 실시를 위한 바람직한 구체예의 일예이지만, 본 기술의 숙련자는 본 공개 문헌에 비추어 본 발명의 정신과 목적 범위를 이탈함이 없이 많은 변형이 이루어질 수 있다는 사실을 인정할 것으로 확인된다.

[0081] 실시예 1

[0082] HMG-CoA 환원효소 억제 시험

[0083] 미국공개 특허출원공개 US 2003/0065020 호에 기재된 Shefer et al.[J. Lipid Res 1972, 13, 402]의 다음 과정에 의해 HMG-CoA 환원효소 활성을 평가할 수 있다. 완전 시험 배지는 하기물질들을 총 부피 0.8 mL 중에 함유하였다: 포스페이트 완충액, pH 7.2, 100 mM; MgCl₂, 3 mM; NADP, 3 mM; 글루코스-6-포스페이트

데히드로게나제, 3 효소 유니트; 환원된 글루타티온 50 mM; HMG-CoA (글루타릴-3-¹⁴C), 0.2 mM(0.1 μCi); 및 부분적으로 정제된 효소 스톡 용액, 100 μL.

[0084] 시험 화합물을 산염 형태로 선택 농도에서 10-μL 부피로 시험 시스템에 첨가하였다. 진탕 및 공기에 노출하면서 37°C에서 40-분 배양한 후, 0.4 mL의 8 N HCl을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 37°C에서 추가 30-분간 배양하여 메발론산을 메발로노락톤으로 완전히 락톤화 시킨 후, Alberts et al. [Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1980, 77, 3967]에 의해 기재된 바와 같이, 증류수로 습윤화한, 100-200 메시 Bio-Rex 5, 클로라이드 형태 (Bio-Rad)를 함유한 0.5 x 0.5 cm 칼럼에 0.2 mL의 혼합물을 넣었다. 미반응 [C¹⁴]HMG-CoA를 수지 상에 흡착시키고 [C¹⁴]메발로네이트를 증류수(2 x 1 mL)에 의해 직접 7-mL 신틸레이션 바이알로 용출하였다. 5 밀리리터의 Aquasol-2를 각 바이알에 첨가하여, 신틸레이션 카운터로 방사능을 측정하였다. 시험 화합물 농도에 대한 퍼센트 억제율 플로팅하고 최소-제곱법을 이용하여 얻어진 데이터에 직선을 맞춰 IC₅₀ 값을 측정하였다. 상대 억제 포텐시의 평가를 위해, 콤팩틴을 기준으로 사용하여 100의 값을 할당하고 시험 화합물의 IC₅₀ 값을 동시에 측정 한 콤팩틴의 값과 비교하였다.

[0085] 실시예 2

[0086] TGFβ2 자극 CTGF 유전자 발현의 억제

[0087] 배양된 인간의 잔기둥 그물(TM) 세포에서 CTGF 유전자 발현에 대한 스타틴의 효과를 연구하였다. 결과를 도 1-3에 요약하여 나타내었다. 이들 실험에서, CTGF/18S cDNA 수준을 정량적 역-전사 PCR(QPCR)에 의해 측정하여 비교하였다. 도 1 및 2의 결과의 요약으로부터 알 수 있듯이, 세 개의 다른 형태의 스타틴을 시험하여, CTGF 수준 조절에 대한 효과를 측정하였다. 도면들로부터 알 수 있듯이, TGFβ2가 비히클에 존재할 때, CTGF 수준은 아주 높았다. 그러나, 스타틴 중 하나가 도입될 때, 이들 수준은 100% 이상으로 상당히 저하되었다. 로바스타틴은 75 nM의 IC₅₀ 값으로서 투여량-의존 방식으로 TGFβ2-자극 CTGF 발현을 억제하였다(도 3). 이러한 연구 결과는 스타틴이 배양된 인간 잔기둥 그물 세포에서 CTGF 유전자 발현에 대해 효과가 크다는 것을 명백히 하고 있다.

[0088] 실시예 3

[0089] H₂O₂ 매개 TM 세포 사멸에 대한 보호

[0090] 스타틴 존재 및 부존재하에 HTM-35 D 세포(배양된 인간 TM 세포주) 생육성에 대한 H₂O₂-유발 산화 스트레스의 영향을 시험하였다. 특히, 세포를 혈청이 없는 배지에서 30 분간 시험 약제의 존재 또는 부존재하에 배양하고(37 °C, 5% CO₂), 혈청이 없는 배지에 의해 2일간 세척하고 대체하였다. 그 후 뉴트랄 레드 흡수에 의해 생육성을 평가하였다. 결과를 도 4에 요약하며, 여기서 막대는 각각 3 회 실행한, 2개의 별도 실험의 평균 및 SEM을 나타낸다. 도 4에서 알 수 있는 바와 같이, 스타틴의 존재하에, HTM-35 D 세포 생육성에 대한 H₂O₂ 효과는 H₂O₂가 존재하지 않는 것에 비교할만한 수준으로 반드시 억제되거나 조절되었다. 따라서, 이들 시험은 스타틴의 능력이 녹내장의 치료에 유용하고 IOP를 조절하거나 낮춘다는 것을 보여준다.

[0091] 실시예 4

[0092] TM 피브로넥틴 분비 억제

[0093] 피브로넥틴의 기초(비히클) 및 자극(TGFβ2) GTM-3(형질전환된 인간 TM 세포주) 분비에 대한 로바스타틴의 효과를 시험하였다. GTM-3 세포를 혈청이 없는 배지에서 24 시간 시험 약제의 존재 또는 부존재하에 배양한 다음(37°C, 5% CO₂), 분비된 피브로넥틴 수준 변화를 세포 상층액의 ELISA에 의해 측정하였다. GTM-3 세포 생육성에 대한 시험 약제의 효과를 측정하기 위해, 잔류 세포 단층 상에서 뉴트랄 레드 흡수 시험을 실행하였다. 결과를 도 5에 요약한다. 도 5로부터 알 수 있듯이, 로바스타틴은 세포 생육성에 영향 없이, 기초 분비를 억제하였으며, 이에 더해, TGFβ2-자극 피브로넥틴 분비도 억제하였다. 따라서, 스타틴은 세포 외 매트릭스(예, 피브

로백틴)의 과도한 축적을 감소시켜, 녹내장의 치료에 유용하며 IOP를 조절하거나 낮춘다.

[0094] 실시예 5

[0095] *Conscious Cynomolgus* 원숭이의 레이저 처리(고안압) 눈에서 급성 IOP 반응

[0096] 0.1% 프로파라카인에 의한 가벼운 각막 마취 후 안내압(IOP)을 알콘 뉴마토노미터(Alcon Pneumatonometer)에 의해 측정하였다. 각 측정 후 눈을 염수로 세척하였다. 기준 IOP 측정 후, 시험 화합물을 9마리의 시노몰구스 원숭이의 오른쪽 눈에만 하나의 30 μ L 일정부분(aliquot) 적하하였다. 비히클을 6 마리의 추가 동물의 오른쪽 눈에 적하하였다. 1, 3, 및 6 시간에 IOP를 후속 측정하였다. 로바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴 및 프라바스타틴은 300 μ g의 단일 국소 눈 적용 후 IOP를 상당한 정도로 낮추지는 못하였다.

[0097] 실시예 6

[0098] 반복 투여 후 *Conscious Cynomolgus* 원숭이의 레이저 처리(고안압) 눈에서 반응

[0099] 추가 연구에서, 5회-투여량, 3일 연구 디자인을 이용하여, 고안압 콘서스 원숭이에서 로바스타틴의 안내압-저하 효능을 측정하였다. 시험 아이টে를 8 마리 동물의 레이저 처리(한쪽 레이저 섬유주 성형) 눈에 하나의 30 μ L 일정부분으로 투여하였다. 비히클을 대조군으로서 6 마리의 추가 동물의 레이저 처리 눈에 적하하였다. 투여량 1, 3, 및 5를 3일간 연속하여 09:00 시에 적하하고; 투여량 2 및 5를 1 및 2일에 16:30 시에 적하하였다. 투여량 1 및 5 적하 후 1, 3 및 6 시간에 IOP를 측정하였다. 또한 투여량 4 적하 후 16 시간에 IOP를 측정하였다. 시간 0 기준으로부터 퍼센트 변화를 IOP 측정 마다 각 동물에 대해 측정하였다.

[0100] 로바스타틴은 300 μ g의 5번째 국소 눈 적하 후에 레이저 처리 원숭이에서, 각각 1, 3 및 6 시간에 평균 22.8%(8.3 mmHg), 21.5%(8.1 mmHg) 및 25.5%(9.5 mmHg)으로 레이저 처리 원숭이 눈의 IOP를 낮췄다. 대조군에서 평균 12.5%의 IOP가 감소하였다. 로바스타틴을 9회 투여량으로 5일간에 걸쳐 투여한, 후속 연구에서, IOP는 7.4%까지 감소하였다.

[0101] 다음 제제는 본 발명의 목적을 위해 제조할 수 있다.

[0102] 실시예 7

[0103]

성분	양(중량%)
스타틴, 이틀테면 로바스타틴	0.01-2%
히드록시프로필 메틸셀룰로스	0.5%
이염기 소듐 포스페이트(무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
이나트륨 EDTA(에 테테이트 디소듐)	0.01%
폴리소르베이트 80	0.05%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01%
수산화나트륨/염산	pH 7.3-7.4로 조절을 위해
정제수	100%까지

[0104]

성분	양(중량%)
스타틴, 이틀테면 로바스타틴	0.01-2%
메틸셀룰로스	4.0%
이염기 소듐 포스페이트(무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
이나트륨 EDTA(에 테테이트 디소듐)	0.01%
폴리소르베이트 80	0.05%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01%
수산화나트륨/염산	pH 7.3-7.4로 조절을 위해
정제수	100%까지

성분	양(중량%)
스타틴, 이클테면 로바스타틴	0.01-2%
구아 겔	0.4-6.0%
이염기 소듐 포스페이트(무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
이나트륨 EDTA(에테이트 디소듐)	0.01%
폴리소르베이트 80	0.05%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01%
수산화나트륨/염산	pH 7.3-7.4로 조절을 위해
정제수	100%까지

[0105]

성분	양(중량%)
스타틴, 이클테면 로바스타틴	0.01-2%
백색 바셀린 및 광유 및 라놀린	연고 정도
이염기 소듐 포스페이트(무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
이나트륨 EDTA(에테이트 디소듐)	0.01%
폴리소르베이트 80	0.05%
벤즈알코늄 클로라이드	0.01%
수산화나트륨/염산	pH 7.3-7.4로 조절을 위해

[0106]

[0107]

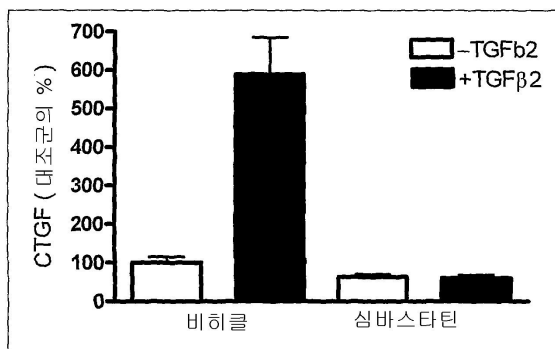
본 발명의 조성물과 방법이 바람직한 구체예에 의해 기재된 바 있지만, 본 기술의 숙련자에게 조성물 및/또는 방법에 변화가 적용될 수 있으며 본 발명에서 기재한 방법의 단계들에서 또는 단계의 순서에서 본 발명의 개념, 정신, 및 범위를 이탈하지 않고 적용될 수 있다는 사실이 명백할 것이다. 더 구체적으로, 화학적으로 및 구조적으로 모두 관련되어 있는 일정한 약제는 유사한 결과를 얻도록 본 발명에서 기재한 약제에 대해 대체될 수 있다는 것이 명백할 것이다. 본 기술의 숙련자에게 명백한 이러한 대체와 변형은 특허청구범위에 의해 정의된 본 발명의 정신, 범위, 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.

[0108]

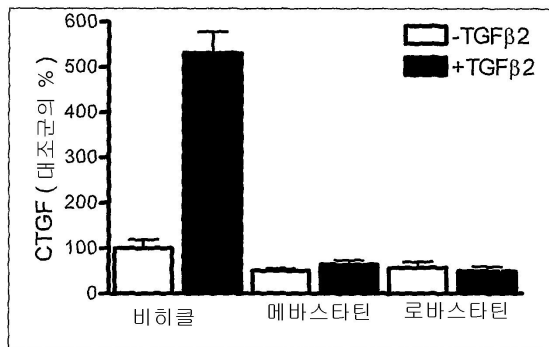
본 발명에서 확인된 모든 특허, 특허출원, 및 다른 문헌은 본 발명에서 전적으로 참고 내용에 속하며 본 발명의 일부를 형성한다.

도면

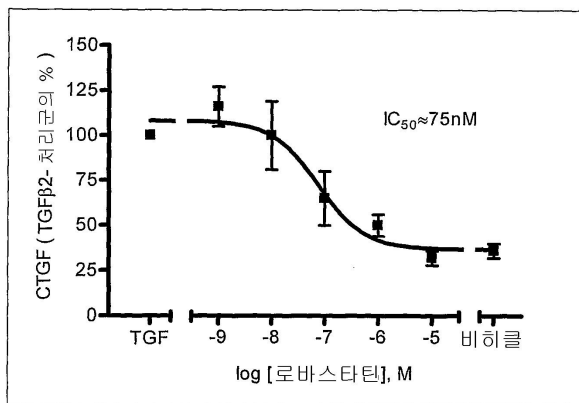
도면1



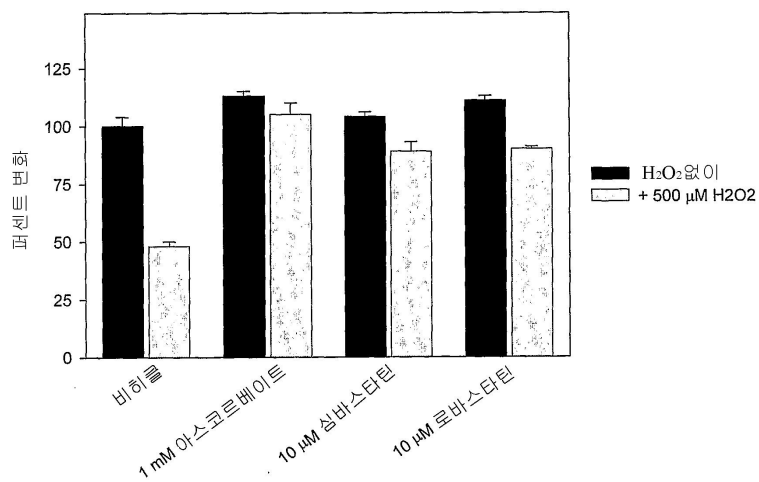
도면2



도면3



도면4



도면5

