



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0106788  
 (43) 공개일자 2012년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. C1.) <i>A61K 31/4025</i> (2006.01) <i>A61K 31/4436</i> (2006.01)	(71) 출원인 알러간, 인코포레이티드 미합중국92612 캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525
(21) 출원번호 10-2012-7017676	(72) 발명자
(22) 출원일자(국제) 2010년11월05일	벅크, 로버트, 엠. 미합중국 캘리포니아주 92651, 라구나 비치, 세리토스 드라이브 1337
(85) 번역문제출일자 2012년07월06일	아이엠, 화빈 미합중국 캘리포니아주 92612, 얼바인, 에이피티. 305, 팔라틴 70
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/055590	
(87) 국제공개번호 WO 2011/071620	
(88) 국제공개일자 2011년06월16일	
(30) 우선권주장 61/267,897 2009년12월09일 미국(US)	(74) 대리인 최경준

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 **프로스트글란딘 효능제 약물의 안정한 수성 조성물 및 그의 사용방법**

### (57) 요약

본 발명은 프로스타노이드 효능제 전구약물 조성물을 내에 소정의 잘 정의된 카복실산을 혼입시키고, 그 후 해당 조성물의 pH를 약 4.0에서 약 8.0까지 조정함으로써, 상기 조성물의 수성 안정성(이에 따라서 보존 수명)의 현저한 증가가 달성된다는 발견에 의거한 것이다. 그 결과, 본 발명의 조성물 및 방법은 광범위한 안구 질병의 현저한 국소 약물 치료를 위해 요구되는 수성 안정성을 제공한다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

프로스타노이드의 에스터, 카복실산, 인산수소이나트륨(sodium phosphate dibasic), 염화나트륨, 가용화제, 및 잔량의 물을 포함하되, 조성물의 pH가 약 4 내지 약 8로 조정되는 것인 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 카복실산은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 카복실산인 것인 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 카복실산은 구연산인 것인 조성물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 약 0.05% 내지 약 0.2% 카복실산을 구비한 조성물.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 약 0.1% 내지 약 0.15% 카복실산을 구비한 조성물.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 0.135% 카복실산을 구비한 조성물.

### 청구항 7

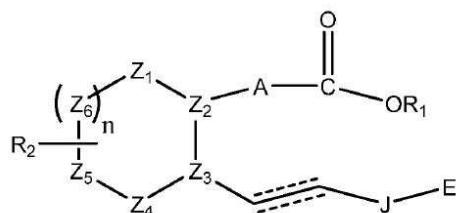
제1항에 있어서, 약 4.5 내지 약 6.5의 pH를 지니는 조성물.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 약 6.0의 pH를 지니는 조성물.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 프로스타노이드 효능제의 전구약물은 이하의 구조를 지니는 것인 조성물:



식 중,

Z<sub>1</sub> 내지 Z<sub>6</sub>는 각각 독립적으로 C, N, O 또는 S이고;

A는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- 또는 시스-CH<sub>2</sub>CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이되, 1개 혹은 2개의 탄소가 S 또는 O로 치환될 수 있거나; 또는

A는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>-이되, Ar은 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, m과 o의 합계는 1 내지 4이며, 하나의 CH<sub>2</sub> 가 S 또는 O로 치환될 수 있고;

R<sub>1</sub>은 알킬, 사이클로알킬, 옥시알킬, 하이드록시알킬, 알케닐, 옥시알케닐 또는 하이드록시알케닐이며;

R<sub>2</sub>는 알킬, 알케닐, 하이드록실, 할라이드, 사이아노 또는 옥소이고;

J는 알킬, 사이클로알킬, 옥시알킬, 하이드록시알킬이며;

E는 C<sub>1-12</sub> 알킬, R<sub>3</sub> 또는 -Y-R<sub>3</sub>이 되, Y는 CH<sub>2</sub>, S 또는 O이고, R<sub>3</sub>는 아릴 또는 헤테로아릴이며;

n은 0 또는 1이고;

대시선은 결합의 존재 유무를 나타낸다.

### 청구항 10

제9항에 있어서, n은 0인 것인 조성물.

### 청구항 11

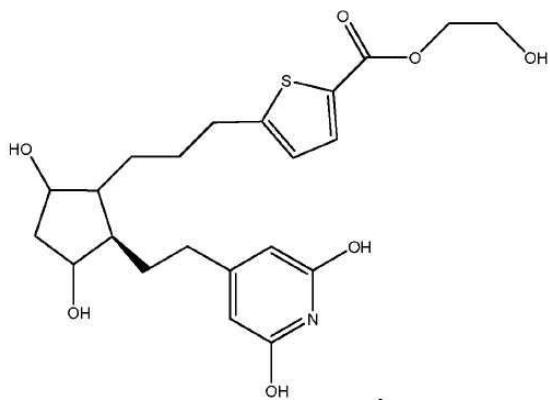
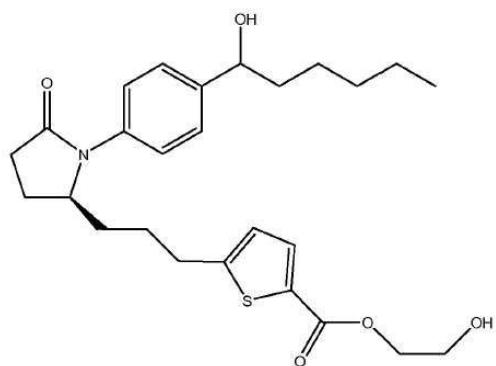
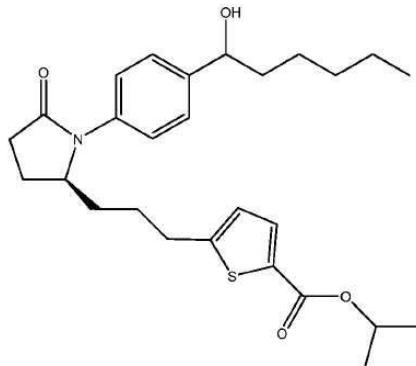
제9항에 있어서, R<sub>1</sub>은 알킬 또는 하이드록시알킬인 것인 조성물.

### 청구항 12

제9항에 있어서, R<sub>1</sub>은 아이소프로필 또는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH인 것인 조성물.

### 청구항 13

제9항에 있어서, 상기 프로스타노이드 효능제의 전구약물은 이하의 구조를 지니는 것인 조성물:



**청구항 14**

제1항에 있어서, 약 1.0% 내지 약 2.0%의 인산수소이나트륨을 구비한 것인 조성물.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 약 1.2% 내지 약 1.6%의 인산수소이나트륨을 구비한 것인 조성물.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 약 1.42%의 인산수소이나트륨을 구비한 것인 조성물.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 약 0.05% 내지 약 0.2%의 염화나트륨을 구비한 것인 조성물.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 약 0.1% 내지 약 0.15%의 염화나트륨을 구비한 것인 조성물.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 0.135%의 염화나트륨을 구비한 것인 조성물.

**청구항 20**

제1항에 있어서, 상기 가용화제는 폴리소르베이트 80 또는 플루로닉 F127인 것인 조성물.

**청구항 21**

프로스타노이드 효능제의 에스터를 포함하는 제형에 수성 안정성을 부여하는 방법으로서,

상기 제형에 카복실산을 가함으로써 pH를 4 내지 약 8로 조정하는 단계를 포함하는, 제형에 수성 안정성을 부여하는 방법.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 상기 pH가 약 4.5 내지 약 6.5로 조정되는 것인, 제형에 수성 안정성을 부여하는 방법.

**청구항 23**

제21항에 있어서, pH가 약 6.0으로 조정되는 것인, 제형에 수성 안정성을 부여하는 방법.

**청구항 24**

제21항에 있어서, 상기 카복실산은 구연산인 것인, 제형에 수성 안정성을 부여하는 방법.

**청구항 25**

안구 질병을 치료하는 방법으로서, 치료상 유효량의 제1항에 기재된 조성물을, 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 안구 질병의 치료방법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 상기 질병은 녹내장, 고안압증, 시신경병증, 각막 통증, 당뇨망막병증, 망막 이영양증, 황반 변성, 비삼출성 연령 관련 황반 변성(non-exudative age related macular degeneration: ARMD), 삼출성 연령 관련 황반 변성(exudative Age Related Macular Degeneration: ARMD), 레버씨 시신경병증(Lebers optic neuropathy), 다발성 경화증과 종종 관련된 시신경염, 망막 정맥 폐색증, 허혈 신경병증 및 기타 신경변성 질환, 맥락막 혈관신생, 중심성 장액 맥락망막병증, 낭포 황반 부종, 당뇨성 황반 부종, 근시 망막 변성, 급성 다발성 팔상 색소 상피증, 베체트병(Behcet's disease), 버드샷 망막맥락막증(birdshot retinochoroidopathy), 중간 포도막염(주변 포도막염), 다소성 맥락막염(multifocal choroiditis), 다발성 소실성 백반증후군(multiple evanescent white dot syndrome: MEWDS), 눈의 사르코이드증(ocular sarcoidosis), 후부 공막염, 포행성 맥락막염, 망막하 섬유화 및 포도막염 증후군(subretinal fibrosis and uveitis

syndrome), 보크트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 점상 내층 맥락막병증(punctate inner choroidopathy), 급성 후부 다발성 판상 색소 상피증, 급성 망막 색소 상피염, 급성 황반 신경망막병증, 및 광역학 요법 및 라식(laser-assisted *in situ* keratomileusis: LASIK) 후의 후속 시술들인 것인, 안구 질병의 치료방법.

## 청구항 27

제25항에 있어서, 상기 질병은 녹내장 혹은 고안압증인 것인, 안구 질병의 치료방법.

### 명세서

#### 기술분야

##### [0001] 관련 출원

본 출원은 미국 특허 가출원 제61/267,897호(출원일: 2009년 12월 9일)의 우선권을 주장하며, 이 기초 출원은 참조로 그의 전문이 본 명세서에 포함된다.

##### [0003] 발명의 기술분야

본 발명은 일반적으로 프로스타노이드 효능제(prostanoid agonist)의 전구약물(prodrug)의 조성물에 관한 것으로, 특히 프로스타노이드 효능제 전구약물의 안정한 수성 조성물 및 그의 사용방법에 관한 것이다.

### 배경기술

[0005] 안압 강하제는 수술후 및 레이저후 섬유주절제술 고안압 에피소드, 녹내장 등과 같은 많은 다양한 고안압 상태의 치료에 있어서 또한 수술전 보조약으로서 유용하다.

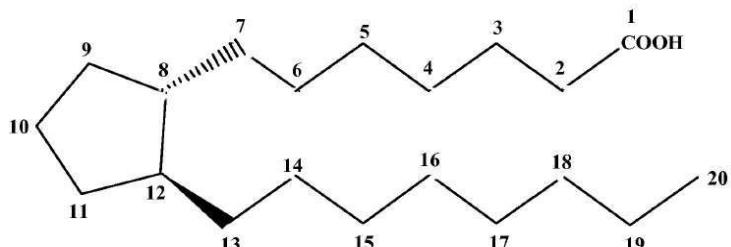
[0006] 녹내장은 증가된 안구 내압을 특징으로 하는 눈의 질환이다. 녹내장은, 그의 병인에 의거해서, 1차 혹은 2차로 분류되어 왔다. 예를 들어, 성인에서의 1차 녹내장(선천적 녹내장)은 개방각 또는 급성 혹은 만성 폐쇄각 일 수 있다. 2차 녹내장은 포도막염, 안구내 종양 혹은 확대된 백내장 등과 같은 기존의 안구 질병으로부터 기인된다.

[0007] 1차 녹내장의 기저 원인은 아직 알려져 있지 않다. 증가된 안압은 수성 체액의 막힘에 연유한다. 만성 개방각 녹내장에 있어서, 전방(anterior chamber) 및 그의 해부 구조가 정상으로 보이지만, 수성 체액의 배출이 저해된다. 급성 혹은 만성 폐쇄각 녹내장에 있어서, 전방은 얇고, 여과각은 협소하며, 홍채는 셀렘관의 입구에서 잔기등 그물을 폐쇄할 수 있다. 동공의 확장은 그 각에 대향하여 앞쪽으로 홍채의 뿌리를 밀 수 있고, 동공 차단을 일으킬 수 있으므로 급성 공격을 촉진시킨다. 좁은 전방각을 지니는 눈은 각종 중증도의 급성 폐쇄각 녹내장 공격에 대해서 취약하다.

[0008] 2차 녹내장은 후방으로부터 전방 내로, 이어서 셀렘관 내로 방수의 흐름의 임의의 간섭에 의해 유발된다. 안구 앞부분의 염증 질환은 홍채 팽창(irid bombe)의 완전한 홍채후유착(posterior synechia)을 일으킴으로써 수성 도피를 방지할 수 있고, 삼출물이 배수로를 막을 수도 있다. 기타 공통 원인은 안구내 종양, 확대된 백내장, 망막중심정맥폐쇄, 안구에 대한 외상, 수술 절차 및 안구내 출혈이다.

[0009] 모든 유형을 함께 고려하면, 녹내장은 40대에 걸쳐서 모든 사람의 약 2%에서 발생하고, 시력의 신속한 소실로 진행되기 전에 수년간 점근적일 수 있다. 외과적 수술이 지시되지 않을 경우, 국소 -아드레노수용체 효능제가 전통적으로 녹내장을 치료하는 선택 약물이었다.

[0010] 소정의 에이코사노이드류 및 그들의 유도체는 안압 강하 활성을 지니는 것으로 보고되어 있고, 녹내장 관리에 이용하기 위하여 권장되어 왔다. 에이코사노이드류 및 유도체로는 프로스타노이드 및 그들의 유도체 등과 같은 수많은 생물학적으로 중요한 화합물을 포함한다. 프로스타노이드는 이하의 구조식을 지니는 프로스탄산의 유도체로서 설명될 수 있다:



[0011]

[0012] 각종 유형의 프로스타노이드는, 프로스탄산 골격의 구조 및 그의 지환식 고리 상에 담지된 치환체에 의존하는 것으로 공지되어 있다. 추가의 부류는 프로스타노이드의 일반적인 유형 뒤에 숫자 첨자로 표시된 측쇄에 있는 불포화 결합의 수(예컨대, 프로스타노이드 E<sub>1</sub>(PGE<sub>1</sub>), 프로스타노이드 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)), 및 치환식 고리 상의 치환기의 배치형태 또는 (예컨대, 프로스타노이드 F<sub>2</sub>(PGF<sub>2</sub>))에 의거한다.

[0013]

프로스타노이드가 초기에 잠재적인 고안압제로서 간주되었지만, 지난 이십년간 축적된 증거는 몇몇 프로스타노이드가 고도로 유효한 안압 강하제로 녹내장의 장기 의료관리에 이상적으로 적합한 것을 나타낸다(예를 들어, Bito, L. Z. Biological Protection with Prostanoids, Cohen, M. M., ed., Boca Raton, Fla., CRC Press Inc., 1985, pp. 231-252; 및 Bito, L. Z., Applied Pharmacology in the Medical Treatment of Glaucomas Drance, S. M. and Neufeld, A. H. eds., New York, Grune & Stratton, 1984, pp. 477-505 참조). 이러한 프로스타노이드는 PGF<sub>2</sub>, PGF<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, 및 이러한 화합물의 소정의 지질-가용성 에스터, 예를 들어 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>2</sub> 알킬 에스터, 예컨대, 1-아이소프로필 에스터를 포함한다.

[0014]

정확한 기전은 아직 알려져 있지 않지만, 실험 결과는 안구 내압의 프로스타노이드-유래 저감이 포도막 공막 유출(uveoscleral outflow)의 증가를 초래하는 것을 나타낸다(Nilsson et. al, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. (suppl), 284 (1987)).

[0015]

PGF<sub>2</sub>의 아이소프로필 에스터는, 아마도 각막을 통한 그의 더욱 유효한 침투의 결과로서, 모 화합물보다 상당히 더 큰 강압 잠재성을 지니는 것으로 표시되어 있다. 1987년에, 이 화합물은 "지금까지 보고된 가장 강력한 안압 강하제"로 기재되어 있었다[예를 들어, 문헌[Bito, L. Z., Arch. Ophthalmol. 105, 1036 (1987) 및 Siebold et al, Prodrug 5 3 (1989)] 참조].

[0016]

프로스타노이드가 상당한 안구내 부작용이 없는 것으로 나타났지만, 안구면(결막) 충혈 및 이물감이 인간에서 이러한 화합물, 특히 PGF<sub>2</sub> 및 그의 전구약물, 예컨대, 그의 1-아이소프로필 에스터의 국소 안구 사용과 지속적으로 연관되어 있었다. 증가된 안구압과 연관된 상태, 예를 들어, 녹내장의 관리에 있어서 프로스타노이드의 임상 가능성은 이를 부작용에 의해 크게 제한된다.

[0017]

알려간사에 양도된 일련의 미국 특허에 있어서, 실질적으로 저감되거나 없는 부작용을 수반하는 증가된 안압 강하 활성을 지니는 프로스타노이드 에스터가 개시되어 있다. 몇몇 대표적인 예로는 미국 특허 제5,446,041호, 미국 특허 제4,994,274호, 미국 특허 제5,028,624호 및 미국 특허 제5,034,413호를 들 수 있고, 이들 모두는 참조로 본 명세서에 명백히 포함된다.

[0018]

"전구약물"이란 용어에 관한 추가의 관련 있는 배경 정보가 제공된다. 에스터는, 투여 후 치료상 활성인 화합물에 부여되는 화합물이며, 이 용어는 일반적으로 당업계에서 이해되고 있는 바와 같이 본 명세서에서 광범위하게 해석되어야 한다. 본 발명의 범위를 제한하도록 의도됨이 없이, 에스터 기 혹은 기타 몇몇 생물학적으로 불안정한 기의 가수분해에 의해 전환이 일어날 수 있다. 일반적으로, 필수는 아니지만, 에스터는 전환될 치료상 활성인 화합물보다 덜 활성적이거나 비활성이다.

### 발명의 내용

[0019]

본 발명은 프로스타노이드 효능제 조성물 내에 소정의 잘 정의된 카복실산을 혼입시키고, 그 후 해당 조성물의 pH를 약 4.0에서 약 8.0까지 조정함으로써, 상기 조성물의 수성 안정성(aqueous stability)(이에 따라서 보존 수명)의 현저한 증가가 달성된다는 발견에 의거한 것이다. 그 결과, 본 발명의 조성물 및 방법은 광범위한 안구 질병의 현저한 국소 약물 치료를 위해 요구되는 수성 안정성을 제공한다.

[0020]

본 발명의 일 실시형태에 있어서, 프로스타노이드 효능제의 에스터, 카복실산, 인산수소이나트륨(sodium phosphate dibasic), 염화나트륨, 가용화제, 및 잔량의 물을 포함하되, 조성물의 pH가 약 4 내지 약 8로 조정

되는 것인 해당 조성물이 제공된다.

[0021] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 프로스타노이드 효능제의 에스터를 포함하는 조성물에 수성 안정성을 부여하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은, 예를 들어, 상기 조성물에 카복실산을 가하고, 이에 따라 pH를 4 내지 약 8로 조정함으로써 수행될 수 있다.

[0022] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 안구 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은, 예를 들어, 프로스타노이드 효능제의 에스터, 카복실산, 인산수소이나트륨, 염화나트륨, 가용화제, 및 잔량의 물을 포함하는 조성물의 치료상 유효량을, 치료를 필요로 하는 대상체에서 투여함으로써 수행될 수 있고, 여기서 상기 조성물의 pH는 약 4 내지 약 8로 조정된다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0023] 상기 일반적인 설명과 이하의 상세한 설명은 모두 예시적이며 단지 설명을 위한 것일 뿐 청구된 본 발명을 제한하는 것이 아님을 이해할 필요가 있다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 단수의 사용은 달리 특별히 기술된 경우를 제외하고 복수를 포함한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "또는"은 달리 기술된 경우를 제외하고 "및/또는"을 의미한다. 또한, "포함하는"이란 용어뿐만 아니라 "포함하다" 및 "포함된" 등과 같은 기타 형태의 이용은 제한적이지 않다. 본 명세서에서 이용된 각 부문의 제목은 단지 편성 목적을 위한 것일 뿐, 기재된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0024] 특정한 정의가 제공되어 있는 경우를 제외하고, 본 명세서에 기재된 실험 절차, 그리고 분석 화학, 합성 유기 및 무기 화학의 수법과 관련하여 이용되는 명명법은 당업자에게 공지된 것이다. 표준 화학 기호는 이러한 기호로 표시되는 전체 명칭과 상호호환적으로 이용된다. 따라서, 예를 들어, "수소" 및 "H"라는 용어는 동일한 의미를 지니는 것으로 이해된다. 표준 수법이 화학 합성, 화학 분석 및 제제에 대해서 이용될 수 있다.

[0025] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "알킬"이란 용어는 1에서 약 100개까지의 탄소원자를 지니는 직쇄 혹은 분지쇄의 하이드로카빌기를 의미한다. 수치 범위, 예컨대, "1 내지 100" 또는 " $C_1-C_{100}$ "은, 본 명세서에서 나타날 때는 언제든지, 주어진 범위의 각 정수를 지칭하며, 예컨대, " $C_1-C_{100}$  알킬"은 알킬기가 단지 1개의 탄소원자, 2개의 탄소원자, 3개의 탄소원자 등등에서 100개까지 그리고 100개를 포함하는 탄소원자를 포함할 수 있지만, "알킬"이란 용어가 탄소원자의 수치 범위가 지칭되어 있지 않은 경우도 포함한다. "치환된 알킬"이란, 알킬, 알케닐, 알키닐, 하이드록시, 옥소, 알콕시, 머캅토, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릭, 치환된 헤테로사이클릭, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 아릴옥시, 치환된 아릴옥시, 할로겐, 할로알킬, 사이아노, 나이트로, 질소, 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알킬다이아미노, 아마이도, 아자이도,  $-C(O)H$ ,  $-C(O)R_7$ ,  $-CH_2OR_7$ ,  $-C(O)-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_2$ ,  $-OC(O)-O-$ 를 포함하는 치환기를 가진 알킬 부분을 의미하며, 여기서,  $R^7$ 은 H 또는 저급 알킬, 아실, 옥시아실, 카복실, 카바메이트, 설포닐, 설폰아마이드, 설퍼릴 등이다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "저급 알킬"이란 1 내지 약 6개의 탄소원자를 지니는 알킬 부분을 의미한다.

[0026] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "사이클로알킬"이란 전형적으로 약 3에서 약 8개까지의 범위로 탄소원자를 함유하는 환식(즉, 고리-함유) 알킬 부분을 의미하고, "치환된 사이클로알킬"이란 위에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기를 더 구비한 사이클로알킬을 의미한다.

[0027] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "알케닐"이란 적어도 하나의 탄소-탄소 결합을 지니고 또한 약 2에서 약 100개까지의 탄소원자를 지니는 직쇄 혹은 분지쇄형 하이드로카빌기를 의미하며, "치환된 알케닐"이란 위에서 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환기를 더욱 구비한 알케닐기를 의미한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "저급 알케닐"이란 2 내지 약 6개의 탄소원자를 지니는 알케닐 부분을 의미한다.

[0028] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "옥시알킬"이란 적어도 하나의 메틸렌 단위가 산소원자에 의해 대체되어 있는 알킬 부분을 의미한다.

[0029] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "옥시알케닐"이란 적어도 하나의 메틸렌 단위가 산소원자에 의해 대체되어 있는 알케닐 부분을 의미한다.

[0030] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "하이드록시알킬"이란 적어도 하나의 하이드록실기를 구비한 알킬 부분을 의미한다.

[0031] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "하이드록시알케닐"이란 적어도 하나의 하이드록실기를 구비한 알케닐 부

분을 의미한다.

[0032] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "아릴렌"이란 6 내지 14개까지의 범위의 탄소 원자를 지니는 2가의 방향족 기를 의미하며, "치환된 아릴렌"이란 위에서 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환기를 더욱 구비한 2가의 아릴기를 의미한다.

[0033] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "헥테로아릴렌"이란 고리 구조의 일부로서 하나 이상의 헥테로원자(예컨대, N, O, S 등)를 포함하고 또한 해당 고리 구조 내에 총 원자(즉, 탄소 원자 및 헥테로원자)를 5 내지 14 개까지의 범위로 지니는 방향족 부분을 의미한다. "치환된 헥테로아릴렌"이란 위에서 기재된 바와 같이 하나 이상의 치환기를 더 구비한 헥테로아릴렌을 의미한다.

[0034] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "할로겐" 또는 "할라이드"란 불소, 염소, 브롬 혹은 요오드를 의미한다.

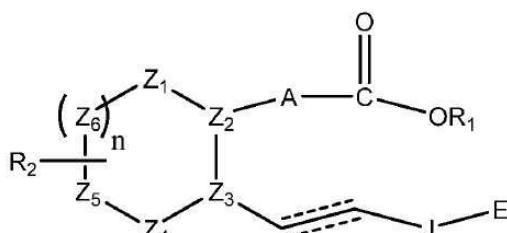
[0035] 본 발명은 프로스타노이드 효능제의 에스터, 카복실산, 인산수소이나트륨, 염화나트륨, 가용화제, 및 잔량의 물을 포함하되, 조성물의 pH가 약 4 내지 약 8로 조정되는 것인 조성물을 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서 조성물의 pH는 약 4.5 내지 약 6.5로 조정된다. 일 실시형태에 있어서, 조성물의 pH는 약 6.0으로 조정된다.

[0036] 본 명세서에 기재된 조성물은 현저한 수성 안정성을 발휘함으로써, 본 발명의 조성물을 함유하는 약제학적 제형에 대해서 보존 수명을 증가시킨다.

[0037] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "수성 안정성"이란 용어는 의미한다.

[0038] 본 발명의 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 프로스타노이드 효능제의 에스터 전구약물이 상정된다. 에스터는 C1의 카복실산(즉, 천연 프로스타노이드의 말단 카복실산)으로부터 유래될 수 있거나, 또는 에스터는 분자의 다른 부분 상, 예컨대, 폐널 고리 상에 있는 카복실산 작용기로부터 유래될 수 있다. 제한하는 것으로 의도되지 않았지만, 에스터는 알킬 에스터, 아릴 에스터 또는 헥테로아릴 에스터일 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서 C<sub>1-6</sub> 알킬 에스터는 본 발명의 실시에 이용하기 위해 상정되며, 여기서, 에스터의 알킬 부분은 1 내지 6개의 탄소 원자를 지니며, 또한 그 예로는, 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소-뷰틸, t-뷰틸, 펜틸 이성질체, 헥실 이성질체, 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 1 내지 6개의 탄소 원자를 지니는 이들의 조합물 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0039] 본 발명의 상기 조성물에 이용하기 위하여 상정되는 프로스타노이드 효능제의 전구약물은 이하의 구조를 지닌다:



[0040]

식 중,

[0041] Z<sub>1</sub> 내지 Z<sub>6</sub>는 각각 독립적으로 C, N, O 또는 S이고;

[0042] A는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>- 또는 시스-CH<sub>2</sub>CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-이 되, 이중 1개 혹은 2개의 탄소가 S 또는 O로 치환될 수 있거나; 또는

[0043] A는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Ar-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-이 되, Ar은 아릴렌 또는 헥테로아릴렌이고, m과 n의 합계는 1 내지 4이며, 하나의 CH<sub>2</sub> 가 S 또는 O로 치환될 수 있고;

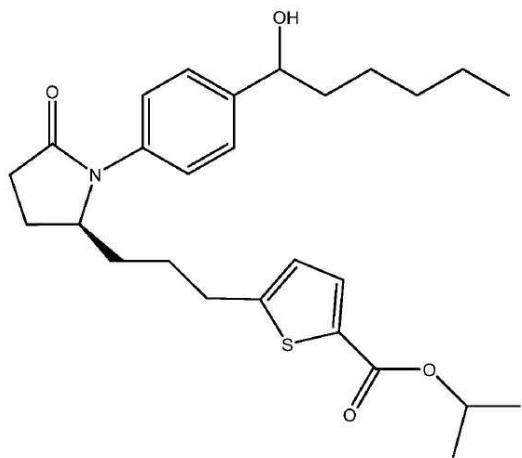
[0044] R<sub>1</sub>은 알킬, 사이클로알킬, 옥시알킬, 하이드록시알킬, 알케닐, 옥시알케닐 또는 하이드록시알케닐이며;

[0045] R<sub>2</sub>는 알킬, 하이드록실, 할라이드 또는 옥소이고;

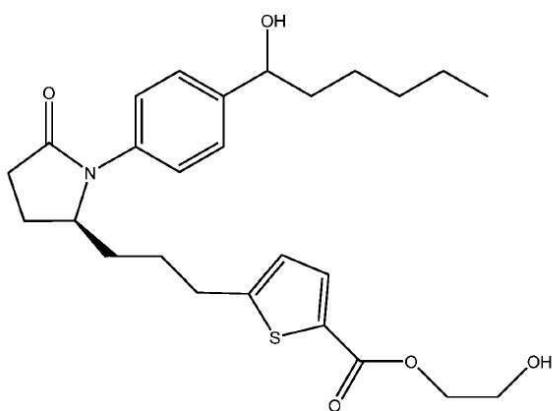
[0046] J는 알킬, 사이클로알킬, 옥시알킬, 하이드록시알킬이며;

[0047] E는 알킬, 사이클로알킬, 옥시알킬, 하이드록시알킬이며;

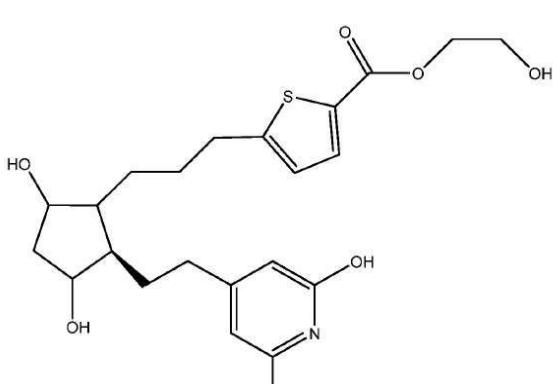
- [0048] E는  $C_{1-12}$  알킬,  $R_3$  또는  $-Y-R_3$ 이 되, Y는  $CH_2$ , S 또는 O이고,  $R_3$ 는 아릴 또는 헤테로아릴이며;
- [0049] n은 0 또는 1이고;
- [0050] 대시선은 결합의 존재 유무를 나타낸다.
- [0051] 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 프로스타노이드 효능제 전구약물은 n이 0인 상기 구조를 지닌다.
- [0052] 다른 실시형태에 있어서, 상기 프로스타노이드 효능제 전구약물은,  $R_1$ 이 알킬 또는 하이드록시알킬인 것인 상기 구조를 지닌다. 소정의 실시형태에 있어서,  $R_1$ 은 아이소프로필 또는  $-CH_2-CH_2-OH$ 이다.
- [0053] 예시적인 프로스타노이드 효능제 전구약물로는 이하의 구조를 지니는 화합물을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다:



화합물 1



화합물 2



화합물 3

- [0056]

- [0057] 광범위한 범위의 카복실산이 본 발명의 조성물에 이용하기 위하여 상정된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 카복실산은 C<sub>1</sub> 내지 C<sub>10</sub> 카복실산이다. 일 실시형태에 있어서, 상기 카복실산은 구연산이다.
- [0058] 상기 카복실산은 전형적으로 약 0.05중량% 내지 약 0.2중량%의 농도로 상기 조성물에 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 상기 카복실산은 약 0.1중량% 내지 약 0.15중량%의 농도로 상기 조성물에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 상기 카복실산은 0.135중량%의 농도로 상기 조성물에 존재한다.
- [0059] 인산수소이나트륨은 전형적으로 약 1.0중량% 내지 약 2.0중량%의 농도로 상기 조성물에 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 인산수소이나트륨은 약 1.2중량% 내지 약 1.6중량%의 농도로 상기 조성물에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 인산수소이나트륨은 약 1.42중량%의 농도로 상기 조성물에 존재한다.
- [0060] 염화나트륨은 약 0.05중량% 내지 약 0.2중량%의 농도로 상기 조성물에 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 염화나트륨은 약 0.1중량% 내지 약 0.15중량%의 농도로 상기 조성물에 존재한다. 일 실시형태에 있어서, 염화나트륨은 약 0.135중량%의 농도로 상기 조성물에 존재한다.
- [0061] 예를 들어, 폴리소르베이트 80, 플루로낙 F127 등과 같은 광범위한 가용화제가 본 발명의 실시에 이용하기 위해 성정된다.
- [0062] 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 프로스타노이드 효능제의 에스터를 포함하는 제형에 수성 안정성을 부여하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은, 예를 들어, 카복실산을 상기 제형에 가하고, 이에 따라 pH를 4 내지 약 8로 조정함으로써 수행된다. 몇몇 실시형태에 있어서, pH는 약 4.5 내지 약 6.5로 조정된다. 몇몇 실시형태에 있어서, pH는 약 6.0으로 조정된다.
- [0063] 본 발명의 또 다른 실시형태에 있어서, 안구 질병을 치료하는 방법이 제공된다. 이러한 방법은, 예를 들어, 프로스타노이드 효능제의 에스터, 카복실산, 인산수소이나트륨, 염화나트륨, 가용화제, 및 잔량의 물을 포함하는 조성물의 치료상 유효량을, 치료를 필요로 하는 대상체에서 투여함으로써 수행될 수 있고, 여기서 상기 조성물의 pH는 약 4 내지 약 8로 조정된다.
- [0064] 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "치료상 유효량"이란 용어는 연구자, 수의학자, 의사 혹은 기타 임상의가 추구하고 있는 치료를 필요로 하는 대상체의 생물학적 혹은 의학적 반응을 불러일으킬 약제학적 조성물의 양을 의미한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 치료를 필요로 하는 대상체는 포유동물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 포유동물은 인간이다.
- [0065] 본 발명의 방법을 이용해서 치료될 수 있는 질병으로는 녹내장, 고안압증, 시신경병증, 각막 통증, 당뇨망막병증, 망막 이영양증, 황반 변성, 비삼출성 연령 관련 황반 변성(non-exudative age related macular degeneration: ARMD), 삼출성 연령 관련 황반 변성(exudative Age Related Macular Degeneration: ARMD), 레버씨 시신경병증(Lebers optic neuropathy), 다발성 경화증과 종종 관련된 시신경염, 망막 정맥 폐색증, 허혈신경병증 및 기타 신경변성 질환, 맥락막 혈관신생, 중심성 장액 맥락망막병증, 낭포 황반 부종, 당뇨성 황반부종, 근시 망막 변성, 급성 다발성 판상 색소 상피증, 베체트병, 베드샷 망막맥락막증, 중간 포도막염(주변포도막염), 다소성 맥락막염(multifocal choroiditis), 다발성 소실성 백반증후군(multiple evanescent white dot syndrome: MEWDS), 눈의 사르코이드증(ocular sarcoidosis), 후부 공막염, 포행성 맥락막염, 망막하 섬유화 및 포도막염 증후군(subretinal fibrosis and uveitis syndrome), 보크트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome), 점상 내층 맥락막병증(punctate inner choroidopathy), 급성 후부 다발성 판상 색소 상피증, 급성 망막 색소 상피염, 급성 황반 신경망막병증, 및 광역학 요법 및 라식(laser-assisted *in situ* keratomileusis: LASIK) 후의 후속 시술들을 들 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0066] 이하의 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위하여 의도된 것으로, 어쨌든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0067] 실시예
- [0068] 본 발명의 조성물의 수성 안정성은 화합물 2 및 3을 이용해서 평가되었다. 4가지 제형은, 이하의 각 표에 기재된 바와 같이, 각 화합물에 대해서 제조되었다.

**표 1**

[0069]

증량%	제형 1	제형 2	제형 3	제형 4
<b>화합물 2</b>	0.01	0.01	0.01	0.01
인산수소이나트륨, 무 수물	1.42	1.42	1.42	1.42
구연산	0.136	0.136	0.136	0.136
염화나트륨	0.12	0.12	0.12	0.12
폴리소르베이트 80	1.0	1.0		
플루로낙 F127			1.0	1.0
pH	6.0	7.3	6.0	7.3

**표 2**

[0070]

증량%	제형 1	제형 2	제형 3	제형 4
<b>화합물 3</b>	0.01	0.01	0.01	0.01
인산수소이나트륨, 무 수물	1.42	1.42	1.42	1.42
구연산	0.136	0.136	0.136	0.136
염화나트륨	0.12	0.12	0.12	0.12
폴리소르베이트 80	1.0	1.0		
플루로낙 F127			1.0	1.0
pH	6.0	7.3	6.0	7.3

[0071] 상기 제형은 이하의 측정 파라미터를 지니는 HPLC에 의해 분석하였다:

[0072] 칼럼: BioWidePore C18(SUPELCO), 4.6mm×25cm, 5μm

[0073] 이동상 A: 탈이온수 중의 0.1%(V/V) 트라이플루오로아세트산(TFA), 0.8 미크론 여과

[0074] 이동상 B: 100% 아세토나이트릴, 0.8 미크론 여과

[0075] 칼럼 온도: 주위

[0076] 주입 용적: 30 μl

[0077] UV 검출: 214nm

[0078] 유량: 1.0 ml/min

[0079] 실행 시간: 25분

[0080] 샘플 희석제: 탈이온수 중 50% 아세토나이트릴

[0081] 상기 HPLC 파라미터를 이용해서, 이하의 안정성 데이터가 생성되었다:

**표 3**

[0082]

화합물 1, 제형 1			
회복%	30℃	45℃	60℃
15일	99.8	98.3	89.1
30일	99.4	98.5	88.3
45일	100.3	98.1	78.7

표 4

[0083]

화합물 1, 제형 2			
회복%	30℃	45℃	60℃
15일	100.7	95.7	89.5
30일	99.9	96.0	85.8
45일	101.7	97.9	81.1

표 5

[0084]

화합물 1, 제형 3			
회복%	30℃	45℃	60℃
15일	101.5	101.5	92.3
30일	99.7	103.1	55.1
45일	96.7	98.2	51.3

표 6

[0085]

화합물 1, 제형 4			
회복%	30℃	45℃	60℃
15일	96.9	100.4	85.1
30일	93.2	88.6	36.0
45일	93.7	89.9	33.4

표 7

[0086]

화합물 2, 제형 1			
회복%	30℃	45℃	60℃
15일	97.7	100.2	93.8
30일	99.6	99.1	86.8
45일	100.6	98.5	80.8

표 8

[0087]

화합물 2, 제형 2			
회복%	30℃	45℃	60℃
15일	101.8	100.4	94.4
30일	101.6	99.4	86.8
45일	100.8	96.7	81.3

표 9

[0088]

화합물 2, 제형 3			
회복%	30℃	45℃	60℃
15일	103.2	103	100.2
30일	106.6	103.3	82.9
45일	105.8	101.1	79.3

표 10

[0089]

화합물 2, 제형 4			
회복%	30°C	45°C	60°C
15일	101.7	100.7	94.6
30일	102.9	100.2	73.6
45일	102.4	99.6	62.3

[0090]

상기 안정성 데이터로부터, 30°C에서 테스트 화합물 2 및 3이 모두 각 제형에 대해서 45일 동안 안정적인 것은 명백하다. 45°C에서, 제형 4의 화합물 2를 제외하고 대부분의 제형에서 유의한 소실은 보이지 않았다.

[0091]

또한, 제형 2는 양쪽 테스트 화합물에 대해서 우수하고, 폴리소르베이트 80 제형은 플루로닉 F127 제형에 비해서 우수하게 보이는 것으로 결론지을 수 있다. 마지막으로, 양쪽 테스트 화합물은 모두 pH 7.3에서보다 pH 6에서 더욱 안정한 것으로 보인다.

[0092]

본 발명은 이들 구체적인 실시예에 대해서 설명되어 있지만, 기타 변형 및 변화가 본 발명의 정신으로부터 벗어나는 일없이 가능한 것으로 이해된다.