 <b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2010-0125318 <b>(43) 공개일자</b> 2010년11월30일
<p>(51) Int. Cl.  <i>A61K 31/47</i> (2006.01) <i>A61K 31/4709</i> (2006.01)  <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 27/02</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7020529</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년02월16일          심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년09월14일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/034219</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/103053          국제공개일자 2009년08월20일</p> <p>(30) 우선권주장          61/029,180 2008년02월15일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인  <b>알콘 리서치, 리미티드</b>          미국 텍사스 포트 워쓰 사우쓰 프리웨이 6201(우: 76134)</p> <p>(72) 발명자  <b>오웬 제프리 로버트</b>          미국 텍사스 76092-2871 사우스레이크 메이페어 플레이스 1401  <b>브룩스 에이미 씨.</b>          미국 텍사스 76028 벌리슨 씨알 523 9208          (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인  <b>이은선, 최규팔</b></p>

전체 청구항 수 : 총 18 항

**(54) 안과용 플루오로퀴놀론 유도체**

**(57) 요약**

본 발명은 안 침투 특성 및/또는 항균 활성이 향상된 플루오로퀴놀론 유도체 및 이러한 유도체를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 상기 유도체 및 조성물은 눈의 세균 감염을 치료하는데 특히 적합하다. 본 발명은 더욱 구체적으로 플루오로퀴놀론 환 시스템에 부착된 디아자비사이클로 그룹 상에서 2-메틸 치환으로 침투 특성이 향상되고, 플루오로퀴놀론 환 시스템에서 5-아미노 치환으로 항균 활성이 향상된다는 것을 발견한 발명에 관한 것이다.

(72) 발명자

**버널-페레즈 리나 에프.**

미국 텍사스 76179 포트워스 크릭 릿지 트레일  
4945

**스트로만 데이비드 더블유.**

미국 텍사스 75063 어빙 네이티브 오크 레인 7214

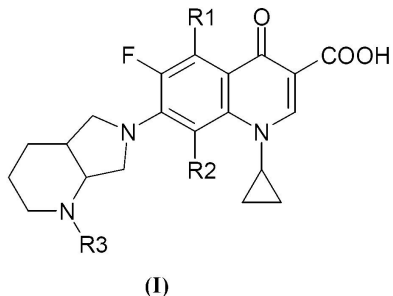
**다직스 조셉 제이.**

미국 텍사스 76017 포트워스 토마스 플레이스 2312

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

약제학적 유효량의 하나 이상의 하기 화학식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 비히클을 포함하는 국소 안과용 약제학적 조성물:



상기 식에서,

R1은 H, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 디알킬아미노이고;

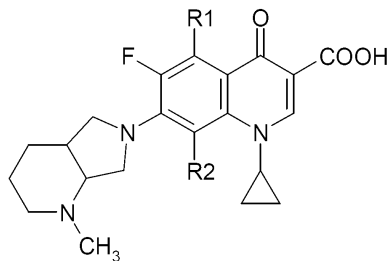
R2는 F, OMe 또는 H이며;

R3은 메틸, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 H이고;

R1 및 R3의 적어도 하나는 H가 아니다.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 다음과 같은 국소 조성물:



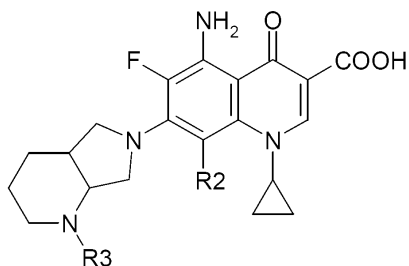
상기 식에서,

R1은 H, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 디알킬아미노이고;

R2는 F, OCH<sub>3</sub> 또는 H이다.

### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 다음과 같은 국소 조성물:



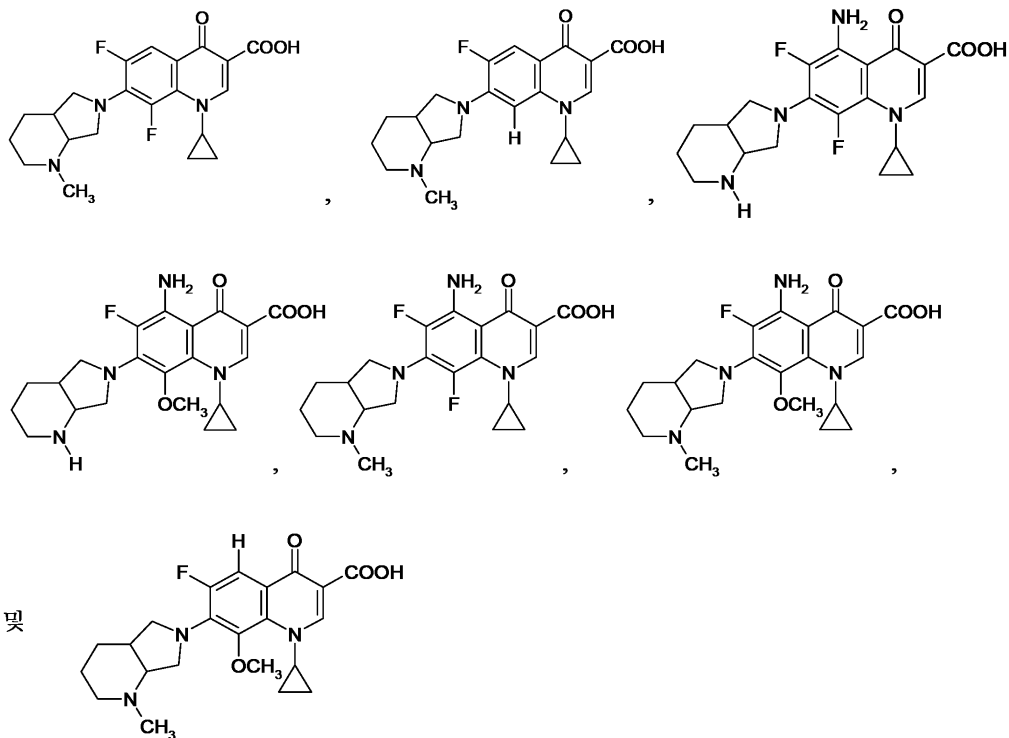
상기 식에서,

R<sup>2</sup>는 F, OCH<sub>3</sub> 또는 H이고;

R3은 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 H이다.

## 청구항 4

제 1 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이



로 구성된 그룹중에서 선택되는 국소 조성물.

## 청구항 5

제 1 항에 있어서, 항염증제를 추가로 포함하는 국소 조성물.

## 청구항 6

제 5 항에 있어서, 항염증제가 스테로이드 및 비스테로이드 항염증제로 구성된 그룹중에서 선택되는 국소 조성물.

## 청구항 7

제 5 항에 있어서, 항염증제가 텍사메타손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 네파페낙 및 클리오밀라스트로 구성된 그룹중에서 선택되는 국소 조성물.

## 청구항 8

제 1 항에 있어서, 화합물이 0.05% 내지 0.3% w/v의 농도로 존재하는 국소 조성물.

## 청구항 9

제 9 항에 있어서, 화합물이 약 0.3% w/v의 농도로 존재하는 국소 조성물.

## 청구항 10

약제학적 유효량의 제 1 항의 조성물을 안 조직에 국소적으로 적용하는 것을 포함하는, 안과용 감염의 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 11

약제학적 유효량의 제 4 항의 조성물을 감염된 안 조직에 국소적으로 적용하는 것을 포함하는, 안과용 감염의 치료 또는 예방 방법.

#### 청구항 12

제 10 항에 있어서, 조성물이 화합물을 0.05% 내지 0.3% w/v의 농도로 포함하는 방법.

#### 청구항 13

제 12 항에 있어서, 조성물이 화합물을 약 0.3% w/v의 농도로 포함하는 방법.

#### 청구항 14

제 10 항에 있어서, 조성물이 1일 1 내지 3회 적용되는 방법.

#### 청구항 15

제 10 항에 있어서, 조성물이 1일 1회 적용되는 방법.

#### 청구항 16

제 10 항에 있어서, 조성물이 항염증제를 포함하는 방법.

#### 청구항 17

제 10 항에 있어서, 항염증제가 스테로이드 및 비스테로이드 항염증제로 구성된 그룹중에서 선택되는 방법.

#### 청구항 18

제 17 항에 있어서, 항염증제가 텍사메타손, 프레드니솔론, 리멕솔론, 네파페낙 및 클리오밀라스트로 구성된 그룹중에서 선택되는 방법.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 관련 출원의 상호참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119 하에 2008년 2월 15일 출원된 미국 가특허출원 제61/029,180호를 우선권으로 주장하며, 그의 전체내용은 본 원에 참고로 인용된다.

[0003] 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 일반적으로 안과용 플루오로퀴놀론 유도체에 관한 것이다. 본 발명은 특히, 안내 침투성 및/또는 항균 활성이 향상된 플루오로퀴놀론 유도체에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0005] 안과용 감염을 비롯한 감염을 치료하는데 플루오로퀴놀론 화합물을 사용하는 것은 최신 치료로 여겨진다. 알콘 사(Alcon Laboratories, Inc.)는 플루오로퀴놀론 항생제인 목시플록사신(0.5%)을 함유하는 일명 VIGAMOX® 안과용 용액을 국소용 안과용 조성물로 시판하고 있다. 상업적으로 구입가능한 다른 플루오로퀴놀론 항생제로는 가티플록사신, 레보플록사신, 오픈플록사신, 사이프로플록사신, 노르플록사신 및 로메플록사신을 들 수 있다.

#### 발명의 내용

##### 해결하려는 과제

[0006] 그러나, 현재 입수가능한 플루오로퀴놀론 요법의 일반적인 효능에도 불구하고, 주요 안과 병원체에 대해 기존 항생제보다 효과적인 개선된 항생제-기반 조성물 및 치료방법이 여전히 요망된다.

## 과제의 해결 수단

- [0007] 일반적으로, 소기 효과를 이루는데 필요한 항균 화합물을 최소량으로 사용하는 것이 바람직하다. 이는 예를 들어 고농도 조성물의 사용, 더욱 빈번한 투약 또는 장기 치료를 통해 전달 부위에 고농도의 항균제가 사용되는 경우, 독성 또는 자극과 같은 바람직하지 않은 부작용이 일어날 가능성이 더욱 커지기 때문이다. 불행히도, 저농도의 항균 화합물을 사용하면 일반적으로 바람직하지 않은 부작용을 줄이는데 도움이 되기는 하지만, 이러한 양식은 화합물이 필요한 수준의 항균 효과를 이룰 수 없다는 위험을 증가시킨다. 또한, 항균 화합물이 필요한 농도로 사용되지 않으면 세균 내성이 빠르게 발생할 수 있다. 따라서, 이들 화합물은 저활성 화합물 보다 낮은 농도에서 사용될 수 있어서 바람직하지 않은 부작용의 발생 및 위험을 줄이는 동시에 세균 내성의 방생을 방지할 수 있기 때문에, 항균 활성이 우수한 화합물을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0008] 항균 화합물의 침투 특성이 우수한 것이 또한 바람직하다(예를 들어, 이들은 적용된 조직으로 신속히 확산된다). 조직을 침투할 수 없는 항균 화합물은 일반적으로 국소제로 유용하지 않다. 또한, 항균 화합물은 감염 조직의 표면과 더 깊은 부분을 모두 신속히 치료할 수 있어야 하기 때문에, 항균제의 침투 속도가 중요하다.
- [0009] 발명의 명칭이 "7-(1-pyrrolidinyl)-3-quinolone- and -naphthyridone-carboxylic acid derivatives as antibacterial agents and feed additives"인 미국 특허 제4,990,517호에 항균제로 유용한 특정 플루오로퀴놀론 화합물이 기재되어 있다. 발명의 명칭이 "Ophthalmic antibiotic compositions containing moxifloxacin"인 미국 특허 제6,716,830호에 안과용 항생제로서 유용한 플루오로퀴놀론 화합물이 기재되어 있다. 상기 화합물의 구조와 이들의 활성 및/또는 침투성 간의 관계에 대해서는 언급이 되어 있지 않다.

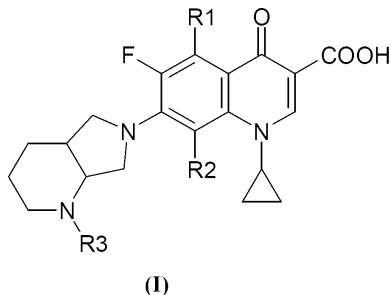
## 발명의 효과

- [0010] 발명의 개요
- [0011] 본 발명은 플루오로퀴놀론 유도체 및 안질환을 치료하기 위한 상기 유도체의 용도에 관한 것이다. 본 발명자들은 예기치 않게도, 본 발명의 플루오로퀴놀론 유도체가 안과용으로 사용되는 공지된 플루오로퀴놀론 화합물에 비해 안 조직에서 항균 활성 및/또는 침투성이 향상되었음을 발견하였다. 본 발명의 어느 한 플루오로퀴놀론 유도체에 대해 측정된 안 조직 침투성은 익히 공지된 안과용 항감염성 목시플록사신의 약 3배에 이른다. 본 원에 개시된 플루오로퀴놀론 유도체의 향상된 항균 활성 및/또는 침투성에 의해 화합물이 안과용 항감염제로 사용하기에 보다 적합하다. 많은 다른 안과용 항감염제에 비해, 본 발명의 화합물은 저농도 및 감소된 투약 빈도로 사용될 수 있다. 침투 특성이 우수한 본 발명의 화합물은 또한 신속히 작용하며, 급성 감염에 제1의 선택적 항감염제로 사용될 수 있다.
- [0012] 본 발명의 플루오로퀴놀론 유도체는 본 원에 기재된 다양한 안과용 조성물에 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 바람직하게는 무균성이며, 특히 안 조직과 생리적인 적합성을 가진다. 이러한 안과용 조성물은 결막염, 각막염, 안구내염 및 안건염을 예로 들 수 있으나 이들로 한정되지는 않는 안과용 감염을 치료하는데 사용될 수 있다. 각막 궤양이 또한 본 발명의 조성물에 의해 치료될 수 있다.
- [0013] 본 발명의 조성물은 플루오로퀴놀론 유도체 외에 임의로 항염증제를 포함할 수 있다. 조직 감염은 빈번히 부종 및 염증을 동반하며, 항균 및 항염증성 조성물이 이러한 감염을 치료하는데 유용하다.
- [0014] 본 발명의 조성물은 또한 조직 외상(외과적 처치에 따른 외상 포함) 후 감염을 예방하는 데에도 사용될 수 있다. 염증은 특히 수술 또는 조직에 물리적 외상 후에 존재하기 때문에, 플루오로퀴놀론 및 항염증제 조성물이 이와 같은 예방에 특히 유용하다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 발명의 상세한 설명

[0016] 본 발명의 플루오로퀴놀론 유도체는 하기 화학식을 가진다:



[0017]

[0018] 상기 식에서,

[0019] R1은 H, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 디알킬아미노이고,

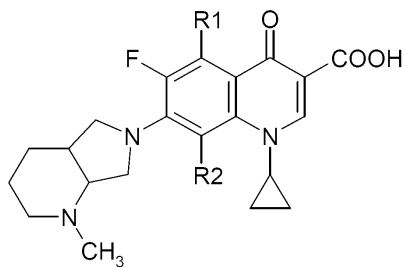
[0020] R2는 F, OCH<sub>3</sub> 또는 H이며;

[0021] R3은 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 H이고;

[0022] R1 및 R3의 적어도 하나는 H가 아니다.

[0023] 본 발명자들은 화학식 (I)에서 R3으로 표기된 위치에 있는 메틸 또는 C2-C4 알킬 그룹의 치환에 의해 목시플록 사신과 같은 다른 플루오로퀴놀론에 비해 침투 특성이 향상된다는 것을 발견하였다. 바람직한 구체예에 있어서, 이러한 치환은 플루오로퀴놀론 환에 부착된 디아자비사이클로 그룹 상에서의 2-메틸 치환으로 특정된다. 또한, 본 발명자들은 화학식 (I)에서 R1에서의 아미노 또는 치환된 아미노 유도체에 의해 다른 플루오로퀴놀론에 비해 항균 활성 및 침투 특성 모두가 향상된다는 것을 발견하였다. 바람직한 구체예에 있어서, 이러한 치환은 플루오로퀴놀론 환 상에서의 5-아미노 치환으로 특정된다. 다수의 바람직한 화합물에 대해 실시 예 3 및 4에 예시된 데이터는 본 발명자들에 의해 발견된 구조 및 활성/침투성 관계를 입증한다.

[0024] 본 발명의 바람직한 플루오로퀴놀론 유도체는 하기 두 화학식의 것이다. 첫번째 화학식은 공지된 플루오로퀴놀론 화합물에 비해 침투성이 향상되었으며 하기 구조식을 가지는 화합물을 포함한다:



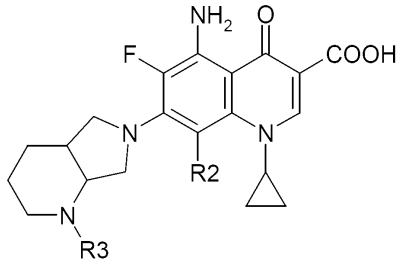
[0025]

[0026] 상기 식에서,

[0027] R1은 H, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 디알킬아미노이고;

[0028] R2는 F, OCH<sub>3</sub> 또는 H이다.

[0029] 두번째 화학식은 공지된 플루오로퀴놀론에 비해 항균 활성이 향상되었으며 하기 구조식을 가지는 화합물을 포함한다:



[0030]

[0031]

상기 식에서,

[0032]

R2는 F, OCH<sub>3</sub> 또는 H이고;

[0033]

R3은 CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 H이다.

[0034]

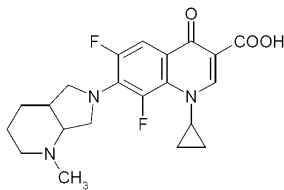
본 발명의 가장 바람직한 플루오로퀴놀론 유도체는 하기 표 1에 열거되었으며(표 1에 있는 치환체 그룹은 화학식 (I)에 대한 것이다), 이들의 구조는 표 1 아래에 나타내었다:

**표 1**

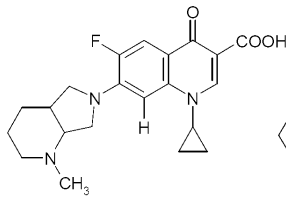
[0035]

화합물 번호	R1	R2	R3
1	H	F	CH <sub>3</sub>
2	H	H	CH <sub>3</sub>
3	NH <sub>2</sub>	F	H
4	NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
5	NH <sub>2</sub>	F	CH <sub>3</sub>
6	NH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
7	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

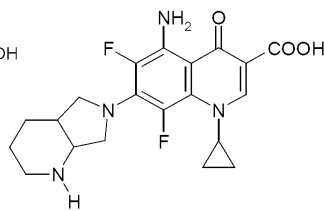
**화합물 1**



**화합물 2**

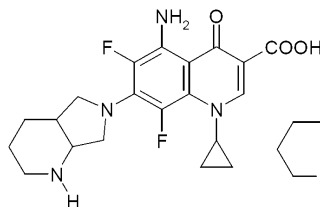


**화합물 3**

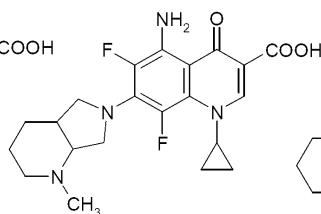


[0036]

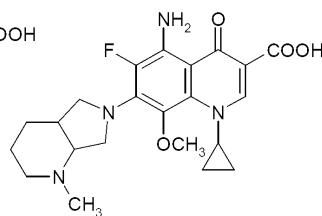
**화합물 4**



**화합물 5**



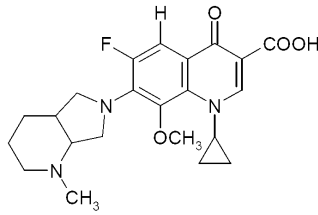
**화합물 6**



[0037]



화합물 7



[0038]

[0039]

많은 다른 안과용 항감염제에 비해, 본 발명의 화합물은 더 낮은 농도 및 감소된 투약 빈도로 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물내 활성 플루오로퀴놀론 성분의 농도는 다양할 수 있으나, 바람직하게는 0.05 내지 0.8 w/v% 및 더욱 바람직하게는 0.05 내지 0.5 w/v%이다. 가장 바람직한 농도 범위는 0.05 내지 0.3 w/v%이고, 가장 바람직한 농도는 약 0.3 w/v%이다. 본 발명의 플루오로퀴놀론의 약제학적 유효량은 일반적으로 합리적인 손익비로 소정 효과를 산출하기에(예컨대, 치료 감염과 관련된 감염성 유기체 대해 MIC<sub>90</sub> 수준을 이루기에) 충분한 농도이다. 약제학적 유효량은 치료하고자 하는 질병 또는 감염체, 투여되는 특정 제제, 또는 질병 또는 감염체의 중증도와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0040]

본 원에 기재된 유도체는 당업자들이 이용할 수 있는 공지된 합성 방법과 함께, 그의 전체내용이 본 원에 참고로 포함되는 미국 특허 제4,990,517(Petersen 등)에 기술된 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 플루오로퀴놀론 유도체는 유도체의 약제학적으로 유용한 입체이성체뿐 아니라 이러한 유도체 및 입체이성체의 약제학적으로 유용한 수화물 및 염을 포함하며, 약제학적으로 허용되는 비히클과 함께 제제화될 수 있다.

[0041]

본 발명은 특히 세균에 의해 조직이 감염되었거나 그러한 위험이 있는 포유동물 및 인간 대상을 치료하는 것에 관한 것이다. 본 발명의 구체예는 안 조직 감염을 치료하는데 특히 유용하다. 눈의 감염은 모든 안 조직 또는 안액에서 발생할 수 있으며, 예로는 눈꺼풀 또는 눈꺼풀 가장자리 질병(안건염), 결막 질병(결막염), 각막 질병(세균 각막염) 및 더 깊은 안내액 또는 조직 질병(안구내염)을 들 수 있다. 이들 각 병태에 적절한 국소 항생제를 선택하는 것이 중요하며 - 항생제는 이환 조직에 적절한 수준으로 침투하여야 한다.

[0042]

본 발명의 구체예는 또한 감염체로 조직이 감염되는 것을 예방하기 위해 예방적으로 사용될 수 있다. 이러한 구체예에 있어서는, 감염 위험이 있는 조직이 본 발명의 조성물과 접촉된다. 이러한 예방적인 용도는 특히, 감염 위험을 불러오는 조직의 외과적 처치 또는 물리적 외상 동안 또는 그 후에 유용하다.

[0043]

본 발명의 조성물은 당업자들에게 알려져 있는 다양한 투약 계획으로 이용될 수 있다. 이러한 투약 빈도는 치료 요법에 따라 다양한 시간동안 유지된다. 특정 치료 요법 기간은 1회 투약에서 1 개월 이상 연장되는 요법에 이르기까지 다양할 수 있다. 당업자들은 특정 징조에 대해서 치료 계획을 결정하는 것에 익숙하다. 이러한 결정에 연루되는 인자로는 치료할 질병, 대상의 특정 특성 및 특정 항균 조성물이 포함된다. 본 발명의 바람직한 투약 계획으로는 1일 1회 투약, 1일 2회 투약 및 1일 3회 투약을 들 수 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.

[0044]

본 발명의 조성물은 플루오로퀴놀론 유도체 외에 항염증제를 임의로 포함할 수 있다. 이와 같은 항염증제에는 프레드니솔론, 덱사메타손, 하이드로코르티손 및 리벡솔론과 같은 스테로이드 및 네파펜, 나프록센, 이부프로펜, 아스피린, PDE IV 저해제(클리오밀라스트 등), 사이토카인 저해제와 같은 비스테로이드 및 당업자들에게 공지된 기타 항염증제가 포함되나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0045]

본 발명의 조성물은 플루오로퀴놀론 유도체 외에, 하나 이상의 부형제를 임의로 포함한다. 약제학적 조성물에 통상 사용되는 부형제에는 등장화제(tonicity agent), 보존제, 킬레이트제, 완충제, 계면활성제 및 항산화제가 포함되나, 이들에만 한정되지는 않는다. 그밖의 다른 부형제로는 가용화제, 안정제, 안락감 증진제, 폴리머, 에몰리언트(emollient), pH 조절제 및/또는 윤활제를 들 수 있다. 물, 물과 수혼화성 용매, 예컨대 0.5 내지 5% 비독성 수용성 폴리머를 포함하는 광유, 식물성 오일 또는 C1-C7-알칸올의 혼합물, 알기네이트, 펙틴, 트라가칸트, 카라야검, 크산탄검, 카라게난, 아가 및 아카시아와 같은 천연 산물, 아세트산 전분 및 하이드록시프로필 전분과 같은 전분 유도체, 및 또한 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 메틸 에테르, 폴리에틸렌 옥사이드, 바람직하게는 가교 폴리아크릴산 및 이들의 혼합물과 같은 다른 합성 산물을 비롯하여 각종 부형제가 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 부형제의 농도는 전형적으로 플루오로퀴놀론 유도체 농도의 1 내지 100,000 배이다. 바람직한 구체예에 있어서, 부형제는 플루오로퀴놀론 유도체에 대해 불활성인 것이 선택된다.

[0046]

안과용 제제에 적합한 조성 조절제에는 만니톨, 염화나트륨, 글리세린, 소르비톨 등이 포함되나, 이들에만 한정

되지는 않는다. 적합한 완충제에는 포스페이트, 보레이트, 아세테이트 등이 포함되나, 이들에만 한정되지는 않는다. 적합한 계면활성제에는 이온성 및 비이온성 계면활성제, RLM 100, POE 20 세틸스테아릴 에테르, 예컨대 Procol® CS20 및 폴록사머, 예컨대 Pluronic® F68가 포함되나, 이들에만 한정되지는 않으며, 비이온성 계면활성제가 바람직하다. 적합한 항산화제에는 설파이트, 아스코르베이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA) 및 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT)이 포함되나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0047] 본 원에 개시된 조성물은 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 이러한 보존제의 예로는 p-하이드록시벤조산 에스테르, 아염소산나트륨, 메틸파라벤 또는 프로필파라벤과 같은 파라벤, 클로로부탄올, 벤질 알콜 또는 페닐 에탄올과 같은 알콜, 폴리헥사메틸렌 비구아니드와 같은 구아니딘 유도체, 과붕산나트륨 또는 소르브산이 포함된다. 특정 구체예에 있어서, 조성물은 보존제가 필요치 않은 자기-보존성일 수 있다.

[0048] 바람직한 조성물에 있어서, 본 발명의 플루오로퀴놀론 유도체는 소적 형태의 수성 용액으로 눈에 국소 적용하도록 제제화될 것이다. 용어 "수성"은 전형적으로 조성물에 물이 >50 중량%, 더욱 바람직하게는 >75 중량% 및 특히 >90 중량%인 수성 조성물을 의미한다. 이들 소적은, 바람직하게는 무균이어서 조성물의 평균 성분이 필요치 않을 수 있는 단위 투여 앰플로부터 전달될 수 있다. 다른 한편으로, 소적은, 바람직하게는 당업자들에게 공지된 장치와 같이, 전달되는 조성물로부터 임의의 보존제를 추출하는 장치를 포함할 수 있는 다회 투여병으로부터 전달될 수 있다.

[0049] 다른 측면으로, 본 발명의 성분들은 눈에 농축 젤 또는 유사 비히클, 또는 눈꺼풀 아래에 놓여지는 분해성 삽입물로서 전달될 수 있다. 또 다른 측면으로, 본 발명의 성분들은 연고, 유증수 및 수중유 에멀전, 용액제 또는 현탁물로서 눈에 전달될 수 있다.

[0050] 본 발명의 조성물은, 바람직하게는 증발 및/또는 질병으로 인해 눈물이 고장성(hypertonicity)으로 되는 것을 방지하기 위해서 등장성이거나, 약간 저장성(hypotonic)이다. 이에 따라 조성물의 오스몰랄 농도(osmolality)를 킬로그램당 210-320 밀리오스몰(mOsm/kg) 또는 그에 가까운 수준으로 되도록 하기 위한 등장화제가 필요할 수 있다. 용액의 pH는 안과적으로 허용되는 범위인 3.0 내지 8.0일 수 있다. 본 발명의 조성물은 오스몰랄 농도가 일반적으로 220 내지 320 mOsm/kg, 바람직하게는 235 내지 300 mOsm/kg이다. 안과용 조성물은 일반적으로 멸균 수성 용액으로 제제화될 것이다.

[0051] 특정 구체예에 있어서, 플루오로퀴놀론 유도체는 하나 이상의 대용 누액(tear substitute)을 포함하는 조성물로 제제화된다. 다양한 대용 누액은 당업계에 공지되었으며, 모노머 폴리올, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 에틸렌 글리콜; 폴리머 폴리올, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜; 셀룰로즈 에스테르, 예컨대 하이드록시프로필메틸 셀룰로즈, 카복시 메틸셀룰로즈 나트륨 및 하이드록시 프로필셀룰로즈; 텍스트란, 예컨대 텍스트란 70; 비닐 폴리머, 예컨대 폴리비닐 알콜; 구아, 예컨대 HP-구아 및 다른 구아 유도체, 및 카보머, 예컨대 카보머 934P, 카보머 941, 카보머 940 및 카보머 974P가 포함되나, 이들에만 한정되지는 않는다. 본 발명의 특정 조성물은 콘택트 렌즈 또는 다른 안과용 제품과 함께 사용될 수 있다.

[0052] 특정 구체예에 있어서, 본 원에 개시된 조성물은 점도가 0.5-100 cps, 바람직하게는 0.5-50 cps 및 가장 바람직하게는 1-20 cps이다. 이들 점도는 제품이 편안하고, 흐릿해지도록 하지 않으며, 제조, 운송 및 충전 작업동안 용이하게 처리되도록 보장한다.

[0053] 본 원에 기재된 플루오로퀴놀론 유도체는 항균 활성 이외의 활성을 지니는 각종 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 조성물의 예로는 안구 윤활 제제, 인공 눈물, 수렴제, 국소 소독제(단독 또는 예를 들면 베타딘 등과 같은 다른 항균제와 병용) 등과 같은 안과용 약제학적 조성물을 들 수 있다.

[0054] 바람직한 조성물은 조성물을 pH 약 3 내지 약 8.0, 바람직하게는 5.5 내지 7.5 및 가장 바람직하게는 6.0 내지 7.4로 유지하는 완충 시스템을 사용하여 제제된다. 조성물이 적용되거나 제공될 조직에 맞는 생리 pH를 가지는 국소 조성물(특히 국소 안과용 조성물)이 바람직하다.

[0055] 본 원에 개시된 방법에서, 약제학적 유효량의 본 발명의 조성물을 대상에 투여하는 것은 국소, 결막하, 안구주위, 눈뒤, 테논낭하(subtenon), 안구내, 망막하, 후공막결(posterior juxtasclear) 또는 맥락막위 투여를 포함하나 이들에 한정되지 않는, 당업자들에게 공지된 다양한 방법에 의할 수 있다. 바람직한 구체예에 있어서, 본 발명의 조성물의 투여는 안구 표면에 국소 투여하는 것에 의한다.

[0056] 이하, 실시예로 본 발명의 선정된 구체예를 보다 상세히 설명하고자 한다.

[0057] **실시예 1**

[0058]

성분	
플루오로퀴놀론 유도체	0.3 %
광유, USP	2.0 %
백색 와셀린, USP	100 %에 충분량

[0059] **실시예 2**

[0060]

성분	
플루오로퀴놀론 유도체	0.3 %
붕산	0.3 %
염화나트륨	0.7 %
물	100 %에 충분량

[0061] **실시예 3 - 침투성 조사**

[0062] 본 발명의 화합물 및 목시플록사신과 같은 다른 플루오로퀴놀론의 침투성을 각막 조직에서 결정하였다. 사용한 절차는 다음과 같이 요약될 수 있다.

[0063] 뉴질랜드 알비노 암컷 토끼를 먼저 케타민(30 mg/Kg) 및 크실라진(6 mg/Kg)으로 마취시킨 후, 과용량의 SLEEPAWAY<sup>®</sup>(소듐 펜토바비탈, 26% 용액 1 ml)를 가장자리 귀 정맥에 주사하여 희생시켰다. 이어서, 무손상 눈을 눈꺼풀 및 결막낭과 함께 적출하고, 즉시 O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>(95:5)로 포화된 신선한 BSS PLUS<sup>®</sup> 세정액 약 70 ml에 보관하였다.

[0064] 적출한 토끼눈을 1 시간내에, 쇠발트 알.엔.(Schoenwald R.N.) 및 휴앙 에이치-에스.(Huang H-S.)에 의한 문헌 ["Corneal Penetration Behavior of  $\beta$ -Blocking Agents I: Physiochemical Factors," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72 (11) (November 1983)]에 기술된 바와 같은 변형 관류 챔버에 마운팅하였다. 이를 위해, 적출한 눈의 노출 각막을 각막 집게에 조심스럽게 올려 놓아 각막 만곡을 유지하고 눈을 제자리에 유지하였다. 각막, 공막 조직의 작은 고리 및 안검 결막을 남기고 눈의 각 조직을 절개하였다. 결막 및 공막 조직이 개스킷으로 제공되었고 각막은 관류 챔버 중앙에 있는 각막 고리내에 매달려 있도록 하였다. 챔버를 자켓팅하여 각막 및 관류액을 35 °C로 유지하였다. 각막 집게 및 챔버는 아이오와 대학(University of Iowa, Iowa City, IA)에서 아크릴 플라스틱으로 제조되었다.

[0065] 마운팅 각막을 관류 챔버의 두 원통 구획 사이에 클램프로 고정시키고, O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>(95:5) 혼합물을 버블링하고 교반 하면서 BSS PLUS<sup>®</sup> 세정액 7.5 ml를 챔버의 수용(내피)부에 도입하였다. 그 다음, O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>(95:5) 혼합물을 버블링하고 교반하면서 100  $\mu$ Mole의 농도로 BSS PLUS<sup>®</sup> 세정액에 용해시킨 플루오로퀴놀론 7 ml(이는 약 4 mg/100 mL 정도임)를 챔버의 공여(상피)부에 첨가하였다. 부피차로 각막은 실험 과정동안 찌그러지지 않을 것임이 분명했다.

[0066] 샘플(150  $\mu$ L)을 5 시간에 걸쳐 30 분 간격으로 수용 챔버로부터 채취하고, 동일 부피의 세정액을 즉시 수용 챔버에 가하여 일정한 부피를 유지하였다. 샘플내 플루오로퀴놀론의 농도를 역상 HPLC로 측정하였다. Waters Symmetry<sup>®</sup> C18 5  $\mu$ m 칼럼 및 Waters 2487 흡광도 검출기가 장착된 Waters 2690 분리 모듈을 40  $\mu$ L 주입 및 1.5 mL/min 유속으로 사용하였다. 아세토니트릴 및 31 mM 인산/인산나트륨완충액(pH = 3)이 이동상으로 사

용되었다. 각 플루오로퀴놀론에 대한 이동상(아세트니트릴:인산염 완충액 v/v) 및 UV 검출 파장은 사전 측정되었다. 예를 들면, 목시플록사신의 경우는 21:79, 295 nm; 레보플록사신의 경우는 12.6:87.4, 287 nm; 및 오픈플록사신의 경우는 12.6:87.4, 295 nm이다. 각 침투성 실험을 위해, 각막에서 과다 공막 조직 및 결막을 제거하여, 무게를 재고, 진공 데시케이터에서 밤새 오산화인상에서 건조시켰다. 그 후, 무게를 다시 달아 수화 수준을 결정하였다. 정상 각막의 수화 수준은 76 내지 80%이다. 각막이 어떠한 방식으로 손상을 입었다면, 수화 수준이 상승하였을 것이다. 수화 수준이 83% 이상인 각막은 버렸다.

플루오로퀴놀론의 수용(내피) 챔버내 약물 누적 속도 및 겔보기 침투 계수(Papp)를 다음과 같이 계산하였다:

침투 계수:

$$Papp = \frac{\text{속도}}{60 \times A \times C_0} \text{ (cm/초)}$$

상기 식에서,

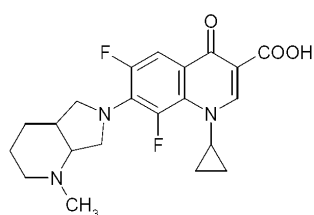
속도는  $\mu\text{g}/\text{분}$ (기울기)이고,

A는 면적( $\text{cm}^2$ )으로서  $1.087\text{cm}^2$ 이며,

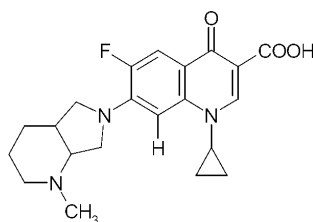
$C_0$ 는 초기 농도 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )이다.

표 2

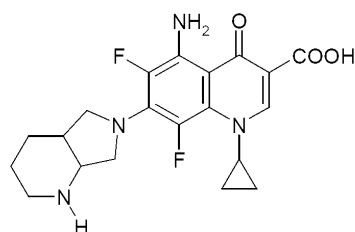
화합물	평균 침투 계수 ( $\times 10^{-7} \text{ cm/초}$ )	평균 지체 시간(분)
목시플록사신	117	39
오픈플록사신	39	47
레보플록사신	35	52
화합물 1	311	12
화합물 2	205	27
화합물 3 (라세미)	166	38
화합물 3 (S,S)	136	45



화합물 1



화합물 2



화합물 3

화합물 1 내지 3(화합물 3의 두 입체이성체 포함)은 목시플록사신의 침투성을 초과하였으며(화합물 3의 S,S 입체이성체는 예외), 지체 시간은 목시플록사신보다 작았다. 디아자비사이클로 환이 2-메틸 치환된 화합물 1 및 2는 침투성 및 지체 특성이 조사한 화합물 중에서 가장 뛰어났다.

[0078] **실시예 4 - 항균 활성 조사**

[0079] 본 발명의 화합물의 활성을 시험관내 분석으로 평가하였다. 결과를 하기 표 3에 요약하였다. 미생물을 아가 배지상 증식, 브로쓰 배양(broth culture) 또는 해동 저온 보존 배양하여 준비하였다. 진균 배양물을 여과하여 균사 성분들을 제거하였다.

[0080] 필러 힌톤 II 브로쓰(Mueller Hinton II Broth), 0.9% 염수 또는 기타 적절한 배지를 사용하여 각 배양물의 현탁액을 준비하고, 혼탁도를 0.5 맥파랜드 표준(McFarland Standard)에相当하게 조정하였다. (0.5 맥파랜드 표준으로 조정된 배양물은 일반적으로 약  $1.0 \times 10^8$  CFU/mL를 함유한다). 각 배양물에 대해 조정된 현탁액을 적절한 배지에서 1:10으로 희석하여 접종 농도를 약  $1.0 \times 10^7$  CFU/mL로 하였다.

[0081] 검사 항균제의 무게를 달고, 필요한 출발 농도를 산출하도록 계산된 부피의 멸균 희석수로 희석하였다. 멸균 희석수에서 일련의 1:2로 희석된 항균제를 준비하였다(약 10-12 시험 농도가 적절한 실험 범위를 포함함). 기지량의 각 항균제 희석물을 목적하는 최종 항균 시험 농도를 산출하도록 계산된 아가 배지 분취물과 배합하고, 플레이트상에 분배하였다.

[0082] 다음 식을 사용하여 검토할 항균제의 양을 측정하였다:

$$\text{무게 (mg)} = \frac{\text{목적 부피 (mL)} \times \text{목적 농도 (\mu g / mg)}}{\text{분석 역가 (\mu g / mL)}}$$

[0083]

[0084] 항균제 원액을 시험할 최고 농도의 5-10배 농도로 준비하였다(보통 1024  $\mu\text{g/mL}$ ). 용해도가 제한된 일부 항균제는 용해 측진을 위해 더 낮은 농도 또는 수적의 0.1N NaOH(비이온성 화합물의 경우) 또는 0.1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(양이온성 화합물의 경우) 첨가가 필요할 수 있다. 원액을 멸균수로 적절한 농도가 되도록 희석하여 작업 용액을 형성하였다. 작업 용액을 멸균수에서 목적 농도로 될 때까지 2배씩 희석하였다.

[0085] 필러 힌톤 II 아가를 제조업체에서 제시한 바와 같이 준비하였다. 연쇄상구균(*streptococci*) 검사를 위해 필러 힌톤 II 아가에 5% 탈삼유소 양 혈액을 보충할 수 있다. 아가를 각 컨테이너에서 일련의 희석 항균 용액에 첨가하였다. 용액을 철저히 혼합하고, 페트리 접시에 부었다(약 25 mL/플레이트). 25 °C에서 아가의 pH는 7.2 내지 7.4이다.

[0086] 시험 플레이트 접종전에, 각 시드 플레이트로부터 적어도 하나의 접종 대조 플레이트(항균제가 없는 아가 배지)를 접종하였다. 시험 플레이트를 최저 농도에서 출발하여 최고 농도로 일련적으로 접종하였다. 모든 시험 플레이트 접종 후에, 추가의 대조 플레이트(항균제가 없는 아가 배지)를 접종하였다. 플레이트를 비-CO<sub>2</sub> 인큐베이터(또는 증식 요건에 따라 CO<sub>2</sub> 인큐베이터)에서 인큐베이팅하였다; 대부분의 유기체에 대해거 32 내지 35 °C에서 18 내지 24 시간 정도면 충분하다.

[0087] **MIC 결과 및 데이터 평가**

[0088] 아가 표면상의 모든 접종점에 대해서 증식 존재 여부를 접종 대조 플레이트와 비교하여 조사하였다. 결과를 요약하고, 최소 저해 농도(MIC)를 결정하는데 이용하였다: MIC는 유기체의 가시적인 증식을 억제하는 항균제의 최저 농도이다(음의 점수). 결과를 하기 표 3에 요약하였다.

표 3

	시험 유기체	화합물 2	화합물 3 (S,S)	화합물 3 (라세미)	화합물 1	목시플록사신
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.125	≤ 0.03	≤ 0.03	0.06	0.06
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 0.25	≤ 0.25	0.5	≤ 0.25	≤ 0.25
3	MRSA	> 2	1	> 2	> 2	2
4	MRSA	> 4	2	2	4	4
5	MRSA	> 2	> 2	> 2	> 2	> 2
6	MSSA	> 4	4	> 4	> 4	> 4
7	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	0.5	0.06	0.25	0.06
8	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 2	0.5	> 2	> 2	1
9	MRSE	> 2	> 2	> 2	> 2	> 2
10	MRSE	> 2	> 2	> 2	> 2	> 2
11	MRSE	> 4	> 4	> 4	> 4	> 4
12	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0.125	0.125	0.25	0.5
13	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	> 4	1	1	2	2
14	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	> 4	> 4	> 4	> 4	> 4
15	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0.125	0.125	0.5	0.5
16	<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 0.25	0.5	1	> 2	≤ 0.25
17	<i>Enterococcus faecalis</i>	> 4	> 4	> 4	> 4	> 4
18	<i>Enterococcus faecalis</i>	> 2	> 2	> 2	> 2	> 2
19	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.5	0.125	≤ 0.03	0.125	0.25
20	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.25	≤ 0.25	0.5	0.5	≤ 0.25
21	<i>Streptococcus mitis</i>	≤ 0.25	≤ 0.25	0.5	0.5	≤ 0.25
22	<i>Streptococcus mitis</i>	0.5	0.125	0.06	0.25	0.125
23	<i>Streptococcus mitis</i>	> 4	1	1	2	4
24	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	≤ 0.03	0.5	0.06	0.06	0.03
25	<i>Corynebacterium amycolatum</i>	> 4	> 4	> 4	> 4	> 4
26	<i>Acinetobacter baumannii</i>	≤ 0.25	≤ 0.25	0.5	0.5	≤ 0.25
27	<i>Acinetobacter junii</i>	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25
28	<i>Acinetobacter junii</i>	0.25	0.06	0.125	≤ 0.03	0.25
29	<i>Acinetobacter junii</i>	> 4	> 4	> 4	2	> 4
30	<i>Enterobacter hormaechei</i>	0.25	ND	0.5	ND	ND
31	<i>Enterobacter hormaechei</i>	> 4	4	4	4	> 4
32	<i>Escherichia coli</i>	0.25	0.06	0.06	0.06	0.125
33	<i>Escherichia coli</i>	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25	≤ 0.25
34	<i>Escherichia coli</i>	> 4	> 4	> 4	> 4	> 4
35	<i>Morganella morganii</i>	1	0.125	0.5	0.5	0.5
36	<i>Morganella morganii</i>	2	1	1	2	4
37	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 4	> 4	> 4	> 4	> 4
38	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 4	0.5	2	2	4
39	<i>Serratia marcescens</i>	4	0.5	0.5	1	2
40	<i>Serratia marcescens</i>	4	1	1	1	2
41	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	> 4	2	4	> 4	> 4
42	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0.125	≤ 0.03	0.25	0.125

[0089]

[0090]

플루오로퀴놀론 환 시스템이 5-아미노 치환된 화합물 3(라세미 및 이성체 둘 다)은 목시플록사신에 비해, 대부분의 미생물에 대해 항균 활성이 증가된 것으로 나타났다. 화합물 1은 목시플록사신에 비해 특정 미생물에 대해 항균 활성이 약간 더 좋았으며, 전체적으로는 대등한 수준이었다. 화합물 2는 항균 활성 시험에 있어서 일반적으로 목시플록사신 또는 화합물 1 및 3에 못미쳤다.

[0091]

본 발명 및 그의 구체예가 상세히 기술되었다. 그러나, 본 발명의 영역을 명세서에 기술된 임의의 공정, 제조, 물질의 조성, 화합물, 수단, 방법 및/또는 단계의 특정 구체예로 제한하려고 하는 것은 아니다. 본 발명의 취지 및/또는 필수적인 특성을 벗어나지 않고 기술된 구성에 다양한 변경, 치환 및 변형이 이루어질 수 있다. 따라서, 당업자들이라면 상술된 내용으로부터 본 원에 기재된 구체예와 실질적으로 동일한 결과를 이루거나 실질적으로 동일한 기능을 수행하는 이후 나중의 변경, 치환 및/또는 변형이 그와 관련된 본 발명의 구체예에 따라 이용될 수 있음을 이해할 것이다. 요컨대, 하기 청구범위는 그의 영역내에 본 원에 기술된 공정, 제조, 물질의 조성, 화합물, 수단, 방법 및/또는 단계에 대한 변경, 치환 및 변형을 포함하도록 의도된다.