



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월07일
(11) 등록번호 10-2792934
(24) 등록일자 2025년04월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/335 (2006.01) A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/335 (2013.01)
A61K 31/472 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7020813
- (22) 출원일자(국제) 2018년12월20일
심사청구일자 2021년12월13일
- (85) 번역문제출일자 2020년07월17일
- (65) 공개번호 10-2020-0103042
- (43) 공개일자 2020년09월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2018/046970
- (87) 국제공개번호 WO 2019/124488
국제공개일자 2019년06월27일
- (30) 우선권주장
JP-P-2017-244847 2017년12월21일 일본(JP)
JP-P-2018-180658 2018년09월26일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌
J. Glaucoma, 25(10), e826-e833, 2016.*
Br. J. Ophthalmol., 100(3), 339-344, 2016.*
Arq. Bras. Oftalmol., 78(6), 388-391, 2015.*
US20130310370 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤
일본국 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카쵸 4방
20고
- (72) 발명자
야마모토 야스코
일본 6300101 나라켄 이코마시 다카야마쵸
8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
타니구치 타카즈미
일본 6300101 나라켄 이코마시 다카야마쵸
8916-16 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤 나이
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 7 항

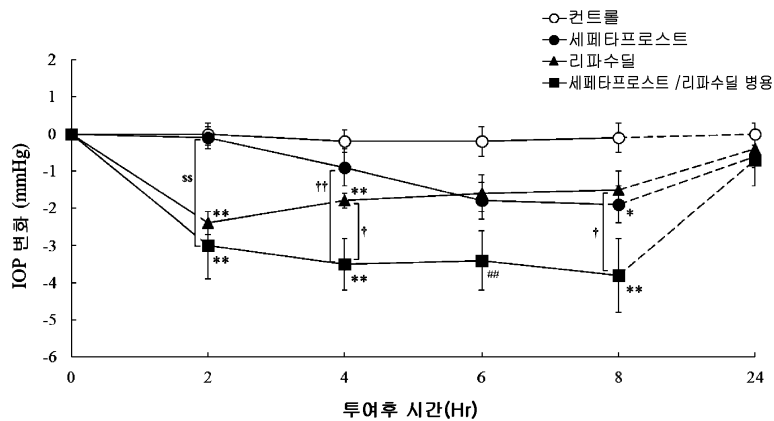
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제의 조합 의약

(57) 요약

본 발명의 목적은, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제로서 유용한, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약의 조합을 알아내는 것이다. 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 조합함으로써 각 약제의 단독 사용 시와 비교하여 안압 하강 작용이 증강된다. 투여 형태로서는, 병용 투여하여도 배합제로서 투여하여도 좋다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/551 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 27/06 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제로서, Rho 키나아제 저해제가 리파수딜, 네타수딜(Netarsudil) 및 이들의 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종인 예방 또는 치료제.

청구항 2

제1항에 있어서, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 함유하는 배합제인 예방 또는 치료제.

청구항 3

제1항에 있어서, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제가 다른 시간에 또는 동시에 투여되는 예방 또는 치료제.

청구항 4

Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제로서, Rho 키나아제 저해제가 리파수딜, 네타수딜 및 이들의 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종인 예방 또는 치료제.

청구항 5

제4항에 있어서, Rho 키나아제 저해제와 다른 시간에 또는 동시에 투여되는 예방 또는 치료제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Rho 키나아제 저해제가 리파수딜일염산염이수화물인 예방 또는 치료제.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Rho 키나아제 저해제가 네타수딜의 이메실산염 또는 이염산염인 예방 또는 치료제.

청구항 8

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제에 관한 것이다. 또한, 본 발명은, Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제에 관한 것이기도 하다.

배경 기술

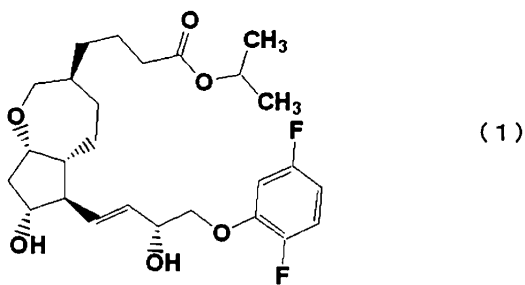
[0002] 녹내장은, 다양한 병인(病因)에 의해 안압이 상승하여, 안구의 내부 조직(망막, 시신경 등)이 장애를 받음으로써 실명에 이를 위험성이 있는 난치성의 안질환이다. 녹내장의 치료 방법으로서는 안압 하강 요법이 일반적이며, 그 대표적인 것으로서 약물 요법, 레이저 치료법, 수술 요법 등이 있다.

[0003] 약물 요법에는, 교감신경 작동약(디피베프린 등의 비선택성 자극약, 브리모니딘 등의 α_2 수용체 작동약), 교감

신경 차단약(티몰롤, 베평놀롤, 카르테올롤, 니프라딜롤, 베타솔롤, 레보부놀롤, 메티프라놀롤(Metipranolol) 등의 β 수용체 차단약, 염산부나조신 등의 α_1 수용체 차단약), 부교감신경 작용약(필로카르핀 등), 탄산탈수효소 저해약(아세트아졸라미드 등), 프로스타글란딘류(이소프로필우노프로스톤, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 비마토프로스트 등), Rho 키나아제 저해제(리파수딜) 등의 약품이 사용되고 있다.

[0004] 또한, 보다 강력한 안압 하강 효과를 얻기 위해서, 안압 하강 작용을 갖는 약제를 조합하여 사용하는 것이 복수 보고되어 있다. 예컨대 일본 특허 제2726672호 공보(특허문헌 2)에는, 교감신경 차단약과 프로스타글란딘류 조합의 투여가 보고되어 있다. 또한, 국제공개 제2002/38158호(특허문헌 3)에는, 안압 하강 작용을 갖는 약제를 몇 개 조합하여 눈에 투여함으로써 녹내장을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 더욱이, 국제공개 제2004/019951호(특허문헌 4)에는, Rho 키나아제 저해제와 프로스타글란딘류 조합의 투여가, 국제공개 제2004/045644호(특허문헌 5)에는 Rho 키나아제 저해제 및 β 수용체 차단약 조합의 투여가 보고되어 있다. 또한, 도르졸라미드와 티몰롤의 배합제, 라타노프로스트와 티몰롤의 배합제, 브리모니딘과 티몰롤의 배합제 등이 시판되고 있다(비특허문헌 1).

[0005] 그런데, 세페타프로스트는, 식 (1)



[0006] 로 표시되는 화합물이며, 특허문헌 6에 방대한 수의 화합물의 하나로서 기재되어 있다. 이들 화합물은 강력하면서 또한 지속적인 안압 하강 작용을 가지므로, 녹내장 치료제가 될 수 있다는 것이 기재되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0008] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: 국제공개 제2010/113957호
- (특허문헌 0002) 특허문헌 2: 일본 특허 제2726672호 공보
- (특허문헌 0003) 특허문헌 3: 국제공개 제2002/38158호
- (특허문헌 0004) 특허문헌 4: 국제공개 제2004/019951호
- (특허문헌 0005) 특허문헌 5: 국제공개 제2004/045644호
- (특허문헌 0006) 특허문헌 6: 국제공개 제2011/013651호

비특허문헌

- [0009] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1: Clinical Ophthalmology, 2010,4,1-9

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제로서 유용한 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약의 조합을 알아 내는 것은 매우 흥미 있는 과제이다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명자들은, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제와의 조합에 의한 효과를 예의 연구한 결과, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 조합함으로써 각 약제의 단독 사용 시와 비교하여 안압 하강 작용이 증강되는 것을 알아내어, 본 발명을 완성시켰다.
- [0012] 즉, 본 발명은 이하에 관한 것이다.
- [0013] (1) 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제.
- [0014] (2) 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 함유하는 배합제인 상기 (1)에 기재한 예방 또는 치료제.
- [0015] (3) 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제가 다른 시간에 또는 동시에 투여되는 상기 (1)에 기재한 예방 또는 치료제.
- [0016] (4) Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제.
- [0017] (5) Rho 키나아제 저해제와 다른 시간에 또는 동시에 투여되는 상기 (4)에 기재한 예방 또는 치료제.
- [0018] (6) Rho 키나아제 저해제가 리파수딜, 네타수딜(Netarsudil) 및 이것들의 염으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종인 상기 (1)~(5)의 어느 하나에 기재한 예방 또는 치료제.
- [0019] (7) Rho 키나아제 저해제가 리파수딜일염산염이수화물인 상기 (1)~(6)의 어느 하나에 기재한 예방 또는 치료제.
- [0020] (8) Rho 키나아제 저해제가 네타수딜의 이메실산염 또는 이염산염인 상기 (1)~(6)의 어느 하나에 기재한 예방 또는 치료제.
- [0021] 또한, 본 발명은 이하에 관한 것이기도 하다.
- [0022] (9) 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 조합한 것을 특징으로 하는 안압 하강제.
- [0023] (10) Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 안압 하강제.
- [0024] 더욱이, 본 발명은 이하에 관한 것이기도 하다.
- [0025] (11) Rho 키나아제 저해제와 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료용 조성물.
- [0026] (12) 치료 유효량의 세페타프로스트 및 치료 유효량의 Rho 키나아제 저해제를 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료 방법.
- [0027] (13) 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제 조합의 사용.
- [0028] (14) Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조를 위한 세페타프로스트의 사용.
- [0029] (15) Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료에 있어서의 사용을 위한 세페타프로스트.
- [0030] (16) 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료에 있어서의 사용을 위한, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제의 조합.
- [0031] 더욱이, 본 발명은 이하에 관한 것이기도 하다.
- [0032] (17) Rho 키나아제 저해제와 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 안압 하강용 조성물.
- [0033] (18) 치료 유효량의 세페타프로스트 및 치료 유효량의 Rho 키나아제 저해제를 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 안압 하강 방법.

- [0034] (19) 안압 하강을 위한 의약의 제조를 위한, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제의 조합의 사용.
- [0035] (20) Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 안압 하강을 위한 의약의 제조를 위한 세페타프로스트의 사용.
- [0036] (21) Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 안압 하강에 있어서의 사용을 위한 세페타프로스트.
- [0037] (22) 안압 하강에 있어서의 사용을 위한, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제의 조합.
- [0038] 또한, 상기 (1)에서부터 (22)의 각 구성은 임의로 2 이상을 선택하여 조합할 수 있다.

발명의 효과

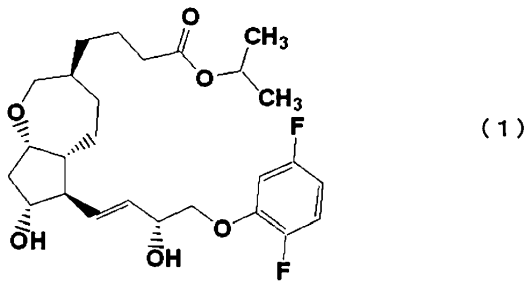
- [0039] 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 조합하여 눈에 투여함으로써 안압 하강 작용이 증강된다. 따라서, 본 발명은 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제로서 유용하다. 또한, 본 발명에 의하면 의약품으로서 충분한 안전성이 확보된다.

도면의 간단한 설명

- [0040] 도 1은 세페타프로스트와 리파수달의 단독 및 병용 각 투여군의 경시적인 안압 하강 폭의 변화를 도시하는 그래프이다.
- 도 2는 세페타프로스트와 네타수달의 단독 및 병용 각 투여군의 경시적인 안압 하강 폭의 변화를 도시하는 그래프이다.

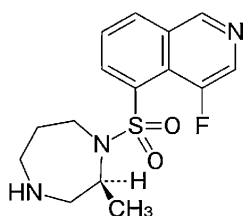
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 이하, 본 발명에 관해서 상세히 설명한다.
- [0042] 본 발명은, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제가 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제이며, 이하, 이들을 단순히 「치료제 등」이라고도 한다.
- [0043] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 세페타프로스트는, 하기 식 (1)



- [0044] 로 표시되는 화합물(CAS 등록번호: 1262873-06-2)이며, 2-프로판일 4-[(3S,5aR,6R,7R,8aS)-6-[(1E,3R)-4-(2,5-디플루오로페녹시)-3-히드록시-1-부텐-1-일]-7-히드록시옥타히드로-2H-시클로펜타[b]옥세핀-3-일]부타노에이트라고도 한다.
- [0046] 세페타프로스트는, 국제공개 제2011/013651호(특허문헌 6)에 기재된 방법, 해당 기술분야에서의 통상의 방법 등에 따라서 제조할 수 있다.
- [0047] 세페타프로스트에 기하 이성체 및/또는 광학 이성체가 존재하는 경우는, 이들 이성체도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0048] 세페타프로스트에 프로톤 호변 이성체가 존재하는 경우는, 이들의 호변 이성체(케토체, 에놀체)도 본 발명에 포함된다.
- [0049] 세페타프로스트에 결정 다형 및/또는 결정 다형군(결정 다형 시스템)이 존재하는 경우에는, 이들의 결정 다형체 및/또는 결정 다형군(결정 다형 시스템)도 본 발명에 포함된다. 여기서, 결정 다형군(결정 다형 시스템)이란, 이들 결정의 제조, 정출, 보존 등의 조건 및/또는 상태(또한, 본 상태에는 제제화한 상태도 포함한다)에 따라, 결정형이 다양하게 변화되는 경우의 각 단계에 있어서의 결정형 및/또는 그 전체를 의미한다.

- [0050] 세페타프로스트는 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하여도 좋다.
- [0051] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 세페타프로스트의 함유량은 특별히 제한되지 않으며, 또한 투여 형태에 따라 다르기도 하지만, 점안제의 경우, 세페타프로스트의 함유량은 0.00001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.0001~0.05%(w/v)가 보다 바람직하다. 여기서, 「%(w/v)」는 약제 100 mL 중에 포함되는 유효 성분이나 첨가제의 질량 (g)을 의미한다. 예컨대 세페타프로스트 0.01%(w/v)란, 약제 100 mL 중에 포함되는 세페타프로스트의 함유량이 0.01 g임을 의미한다.
- [0052] 또, 세페타프로스트의 함유량은, 세페타프로스트가 수화물이나 용매화물의 형태인 경우, 세페타프로스트의 프리체, 수화물 및 용매화물의 어느 것을 기준으로 하여 계산된 것이라도 좋다.
- [0053] 본 발명의 치료제 등에 있어서의 Rho 키나아제 저해제란, Rho의 활성화에 따라 활성화되는 세린/트레오닌 키나아제를 저해하는 화합물을 의미한다. 예컨대 ROK α (ROCK-II), p160ROCK(ROK β, ROCK-I) 및 그 밖의 세린/트레오닌 키나아제 활성을 갖는 단백질을 저해하는 화합물을 들 수 있다.
- [0054] Rho 키나아제 저해제의 구체예로서는, 국제공개 제98/06433호, 국제공개 제00/09162호에 개시되어 있는 (R)-트랜스-N-(피리딘-4-일)-4-(1-아미노에틸)시클로헥산카르복사미드, (R)-(+)-N-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-4-(1-아미노에틸)벤즈아미드 등의 Rho 키나아제 저해제; 국제공개 제97/23222호, Nature, 389, 990-994(1997)에 개시되어 있는 1-(5-이소퀴놀린술포닐)호모피페라진, 1-(5-이소퀴놀린술포닐)-2-메틸피페라진 등의 Rho 키나아제 저해제; 국제공개 제01/56988호에 개시되어 있는 (1-벤질피롤리딘-3-일)-(1H-인다졸-5-일)아민 등의 Rho 키나아제 저해제; 국제공개 제02/100833호에 개시되어 있는 (1-벤질피페리딘-4-일)-(1H-인다졸-5-일)아민 등의 Rho 키나아제 저해제; 국제공개 제02/076976호에 개시되어 있는 N-[2-(4-플루오로페닐)-6,7-디메톡시-4-퀴나졸리닐]-N-(1H-인다졸-5-일)아민 등의 Rho 키나아제 저해제; 국제공개 제02/076977호에 개시되어 있는 N-4-(1H-인다졸-5-일)-6,7-디메톡시-N-2-피리딘-4-일-퀴나졸린-2,4-디아민 등의 Rho 키나아제 저해제; 국제공개 제99/64011호에 개시되어 있는 4-메틸-5-(2-메틸-[1,4]디아제판-1-술포닐)이소퀴놀린 등의 Rho 키나아제 저해제; 국제공개 제2006/068208호에 개시되어 있는 (S)-(-)-1-(4-플루오로-5-이소퀴놀린술포닐)-2-메틸-1,4-호모피페라진 등의 Rho 키나아제 저해제; 국제공개 제2010/126626호에 개시되어 있는 4-(3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 2,4-디메틸벤조에이트 등의 Rho 키나아제 저해제가 예시된다. 그 중에서도 특히 (S)-(-)-1-(4-플루오로-5-이소퀴놀린술포닐)-2-메틸-1,4-호모피페라진, 4-(3-아미노-1-(이소퀴놀린-6-일아미노)-1-옥소프로판-2-일)벤질 2,4-디메틸벤조에이트, [4-[(1S)-1-(아미노메틸)-2-(이소퀴놀린-6-일아미노)-2-옥소에틸]페닐]메틸 2,4-디메틸벤조에이트가 바람직하다.
- [0055] 본 발명의 치료제 등에 있어서, Rho 키나아제 저해제의 함유량은 특별히 제한되지 않으며, 또한 투여 형태에 따라 다르기도 하지만, 점안제의 경우, Rho 키나아제 저해제의 함유량은 0.0001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.001~1%(w/v)가 보다 바람직하다.
- [0056] 또, 이들 Rho 키나아제 저해제의 함유량은, Rho 키나아제 저해제가 염이나 수화물이나 용매화물의 형태인 경우, Rho 키나아제 저해제의 프리체, 염, 수화물 및 용매화물의 어느 것을 기준으로 하여 계산된 것이라도 좋다.
- [0057] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 리파수틸은, 하기 식 (2)



(2)

- [0058]
- [0059] 로 표시되는 화합물(CAS 등록번호: 223645-67-8)이며, (S)-(-)-1-(4-플루오로-5-이소퀴놀린술포닐)-2-메틸-1,4-호모피페라진이라고도 한다. Rho 키나아제 저해 작용을 가지고, 선유주대-셀램판을 통한 주유출로부터의 방수(房水) 유출을 촉진하므로, 녹내장 및 고안압증의 치료제로서 판매되고 있다(그라나텍(등록상표) 점안액 0.4%).
- [0060] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 리파수틸의 염은 약리상 허용되는 염이라면 특별히 제한되지 않는다. 구체적으로는 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염 혹은 인산염 등의 무기산염; 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 안식향산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 시트

르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 글루타민산염 혹은 아스파라긴산염 등의 유기산염; 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 혹은 마그네슘염 등의 금속염; 암모늄염 등의 무기염; 또는 트리에틸아민염 혹은 구아니딘염 등의 유기 아민염 등을 들 수 있고, 바람직하게는 염산염, 보다 바람직하게는 일염산염을 들 수 있다.

[0061] 리파수딜 또는 그 염에 기하 이성체 및/또는 광학 이성체가 존재하는 경우는, 이들 이성체도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0062] 리파수딜 또는 그 염에 프로톤 호변 이성체가 존재하는 경우는, 이들의 호변 이성체(케토체, 에놀체)도 본 발명에 포함된다.

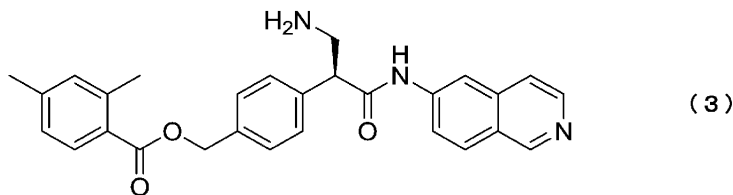
[0063] 리파수딜 또는 그 염에 결정 다형 및/또는 결정 다형군(결정 다형 시스템)이 존재하는 경우에는, 이들 결정 다형체 및/또는 결정 다형군(결정 다형 시스템)도 본 발명에 포함된다. 여기서, 결정 다형군(결정 다형 시스템)이란, 이들 결정의 제조, 정출, 보존 등의 조건 및/또는 상태(또한, 본 상태에는 제제화한 상태도 포함한다)에 따라, 결정형이 다양하게 변화되는 경우의 각 단계에 있어서의 결정형 및/또는 그 전체를 의미한다.

[0064] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 리파수딜 또는 그 염은 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하여도 좋다. 리파수딜의 염 및 수화물로서, 리파수딜일염산염이수화물(CAS 등록번호; 887375-67-9)이 가장 바람직하다. 본 발명의 치료제 등에 있어서, 리파수딜 혹은 그 염, 또는 이들의 수화물 혹은 용매화물을 단순히 「리파수딜」이라고도 한다.

[0065] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 리파수딜 또는 그 염의 함유량은 특별히 제한되지 않으며, 또한 투여 형태에 따라 다르기도 하지만, 점안제의 경우, 리파수딜 또는 그 염의 함유량의 하한은 0.01%(w/v)가 바람직하고, 0.05%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.2%(w/v)가 특히 바람직하다. 또한, 상기 함유량의 상한은 3%(w/v)가 바람직하고, 2%(w/v)가 보다 바람직하고, 1%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.6%(w/v)가 특히 바람직하다. 보다 상세하게 상기 함유량은, 상기 하한 및 상한의 어느 것을 조합한 범위라도 좋지만, 0.01~3%(w/v)가 바람직하고, 0.05~2%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1~1%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.2~0.6%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.4%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0066] 또, 이들 리파수딜 또는 그 염의 함유량은, 리파수딜 또는 그 염이 염이나 수화물이나 용매화물의 형태인 경우, 리파수딜 또는 그 염의 프리체, 염, 수화물 및 용매화물의 어느 것을 기준으로 하여 계산된 것이라도 좋다.

[0067] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 네타수딜은, 하기 식 (3)



[0068] 으로 표시되는 화합물(CAS 등록번호: 1254032-66-0)이며, [4-[(1S)-1-(아미노메틸)-2-(이소퀴놀린-6-일아미노)-2-옥소에틸]페닐]메틸 2,4-디메틸벤조에이트라고도 한다. Rho 키나아제 저해 작용과 노르에피네프린 트랜스포르터(NEP) 저해 작용을 가지고, 안압 하강 작용을 보이므로, 녹내장 및 고안압증의 치료제로서 미국에서 판매되고 있다(RHOPRESSA(등록상표) 0.02%).

[0070] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 네타수딜의 염은 약리상 허용되는 염이라면 특별히 제한되지 않는다. 구체적으로는 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염 혹은 인산염 등의 무기산염; 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 안식향산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 시트르산염, 메실산염(메탄술폰산염), 에탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 글루타민산염 혹은 아스파라긴산염 등의 유기산염; 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 혹은 마그네슘염 등의 금속염; 암모늄염 등의 무기염; 또는 트리에틸아민염 혹은 구아니딘염 등의 유기 아민염 등을 들 수 있고, 바람직하게는 메실산염(메탄술폰산염) 또는 염산염을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 이메실산염(이메탄술폰산염) 또는 이염산염을 들 수 있다.

[0071] 네타수딜 또는 그 염에 기하 이성체 및/또는 광학 이성체가 존재하는 경우는, 이들 이성체도 본 발명의 범위에 포함된다.

- [0072] 네타수딜 또는 그 염에 프로톤 호변 이성이 존재하는 경우는, 이들의 호변 이성체(케토체, 에놀체)도 본 발명에 포함된다.
- [0073] 네타수딜 또는 그 염에 결정 다형 및/또는 결정 다형군(결정 다형 시스템)이 존재하는 경우에는, 이들의 결정 다형체 및/또는 결정 다형군(결정 다형 시스템)도 본 발명에 포함된다. 여기서, 결정 다형군(결정 다형 시스템)이란, 이들 결정의 제조, 정출, 보존 등의 조건 및/또는 상태(또한, 본 상태에는 제제화한 상태도 포함한다)에 따라, 결정형이 다양하게 변화되는 경우의 각 단계에 있어서의 결정형 및/또는 그 전체를 의미한다.
- [0074] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 네타수딜 또는 그 염은 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하여도 좋다. 네타수딜의 염 및 수화물로서 네타수딜 이메실산염(CAS 등록번호: 1422144-42-0)이 가장 바람직하다. 본 발명의 치료제 등에 있어서, 네타수딜 혹은 그 염, 또는 이들의 수화물 혹은 용매화물을 단순히 「네타수딜」이라고도 한다.
- [0075] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 네타수딜 또는 그 염의 함유량은 특별히 제한되지 않으며, 또한 투여 형태에 따라 다르기도 하지만, 점안제의 경우, 네타수딜 또는 그 염의 함유량의 하한은 0.001%(w/v)가 바람직하고, 0.003%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.005%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.01%(w/v)가 특히 바람직하다. 또한, 상기 함유량의 상한은 0.2%(w/v)가 바람직하고, 0.1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.06%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.04%(w/v)가 특히 바람직하다. 보다 상세하게 상기 함유량은, 상기 하한 및 상한의 어느 것을 조합한 범위라도 좋지만, 0.001~0.2%(w/v)가 바람직하고, 0.003~0.1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.005~0.06%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.01~0.04%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.02%(w/v)가 가장 바람직하다.
- [0076] 또, 이들 네타수딜 또는 그 염의 함유량은, 네타수딜 또는 그 염이 염이나 수화물이나 용매화물의 형태인 경우, 네타수딜 또는 그 염의 프리체, 염, 수화물 및 용매화물의 어느 것을 기준으로 하여 계산된 것이라도 좋다.
- [0077] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제 외에, 추가로 1 또는 복수의 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약을 조합하여 사용하여도 좋다. 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약은, 안압 하강 작용을 가지고 녹내장 치료에 유용한 것이면 되며, 비선택성 교감신경 작용약, α_2 수용체 작용약, α_1 수용체 차단약, β 수용체 차단약, 부교감신경 작용약, 탄산탈수효소 저해제, 프로스타글란딘류 등을 들 수 있다.
- [0078] 비선택성 교감신경 작용약의 구체예로서는 디피베프린을 들 수 있고, α_2 수용체 작용약의 구체예로서는 브리모니딘, 아프라클로니딘을 들 수 있고, α_1 수용체 차단약의 구체예로서는 부나조신을 들 수 있고, β 수용체 차단약의 구체예로서는 티몰롤, 베평놀롤, 카르테올롤, 니프라딜롤, 베타솔롤, 레보부놀롤, 메티프라놀롤을 들 수 있고, 부교감신경 작용약의 구체예로서는 필로카르핀을 들 수 있고, 탄산탈수효소 저해제의 구체예로서는 도르졸라미드, 브린졸라미드, 아세타졸라미드를 들 수 있고, 프로스타글란딘류의 구체예로서는 이소프로필우노프로스톤, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 비마토프로스트를 들 수 있다. 이들은 의약으로서 허용되는 염의 형태도 포함한다. 염의 구체예로서는 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염 혹은 인산염 등의 무기산염; 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 안식향산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 시트르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 글루타민산염 혹은 아스파라긴산염 등의 유기산염; 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 혹은 마그네슘염 등의 금속염; 암모늄염 등의 무기염; 또는 트리에틸아민염 혹은 구아니딘염 등의 유기 아민염 등을 들 수 있다.
- [0079] 더욱이, 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약은 수화물 또는 용매화물의 형태를 취하여도 좋다.
- [0080] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약과 조합하여 사용하는 경우, 그 함유량은 특별히 제한되지 않으며, 함유되는 예방 또는 치료약의 종류나 투여 형태에 따라 다르기도 하지만, 점안제인 경우의 바람직한 함유량은 이하와 같다.
- [0081] 비선택성 교감신경 작용약의 함유량은, 약품의 종류에 따라 다르지만, 디피베프린의 경우에는, 0.001~3%(w/v)가 바람직하고, 0.04~0.1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.04%(w/v) 또는 0.1%(w/v)가 특히 바람직하다.
- [0082] α_2 수용체 작용약의 함유량은, 약품의 종류에 따라 다르지만, 브리모니딘의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.1~0.5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1%(w/v), 0.15%(w/v), 0.2%(w/v) 또는 0.5%(w/v)가 특히 바람직하다. 또한, 아프라클로니딘의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.5~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.5%(w/v)가 특히 바람직하다.

- [0083] α_1 수용체 차단약의 함유량은, 약품의 종류에 따라 다르지만, 부나조신의 경우에는, 0.001~0.3%(w/v)가 바람직하고, 0.003~0.03%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.01%(w/v)가 특히 바람직하다.
- [0084] β 수용체 차단약의 함유량은, 약품의 종류에 따라 다르지만, 티몰롤의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.1~0.5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1%(w/v), 0.25%(w/v) 또는 0.5%(w/v)가 특히 바람직하다. 또한, 베평놀롤의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.25~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.25%(w/v), 0.5%(w/v) 또는 1%(w/v)가 특히 바람직하다. 카르테올롤의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 1~2%(w/v)가 보다 바람직하고, 1%(w/v) 또는 2%(w/v)가 특히 바람직하다. 니프라딜롤의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.25%(w/v)가 특히 바람직하다. 베타술롤의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.25~0.5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.25%(w/v) 또는 0.5%(w/v)가 특히 바람직하다. 레보부놀롤의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.25~0.5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.25%(w/v) 또는 0.5%(w/v)가 특히 바람직하다. 메티프라놀롤의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.3%(w/v)가 특히 바람직하다.
- [0085] 부교감신경 작동약의 함유량은, 약품의 종류에 따라 다르지만, 필로카르핀의 경우에는, 0.01~20%(w/v)가 바람직하고, 0.1~5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.5%(w/v), 1%(w/v), 2%(w/v), 3%(w/v) 또는 4%(w/v)가 특히 바람직하다.
- [0086] 탄산탈수효소 저해제의 함유량은, 약품의 종류에 따라 다르지만, 도르졸라미드의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.5~2%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.5%(w/v), 1%(w/v) 또는 2%(w/v)가 특히 바람직하다. 또한, 브린졸라미드의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 0.1~2%(w/v)가 보다 바람직하고, 1%(w/v)가 특히 바람직하다. 또한, 아세타졸라미드의 경우에는, 0.01~5%(w/v)가 바람직하고, 1~5%(w/v)가 보다 바람직하다. 또한, 아세타졸라미드를 경구 투여하는 경우에는, 1일량으로서 250~1000 mg를 사용할 수 있다.
- [0087] 프로스타글란딘류의 함유량은, 약품의 종류에 따라 다르지만, 라타노프로스트의 경우에는, 0.0001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.0005~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.001~0.1%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.005%(w/v)가 특히 바람직하다. 이소프로필우노프로스톤의 경우에는, 0.001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.01~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.12~0.15%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.12%(w/v) 또는 0.15%(w/v)가 특히 바람직하다. 비마토프로스트의 경우에는, 0.0001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.001~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.01~0.03%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.01%(w/v) 또는 0.03%(w/v)가 특히 바람직하다. 트라보프로스트의 경우에는, 0.0001~5%(w/v)가 바람직하고, 0.001~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.004%(w/v)가 특히 바람직하다.
- [0088] 또, 이들 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약의 함유량은, 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약이 염이나 수화물이나 용매화물의 형태인 경우, 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약의 프리체, 염, 수화물 및 용매화물의 어느 것을 기준으로 하여 계산된 것이라도 좋다.
- [0089] 본 발명의 치료제 등에 있어서, Rho 키나아제 저해제 대신에, 하나 또는 복수의 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약을 세페타프로스트와 조합하여 사용하여도 좋다. 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약으로서, 안압 하강 작용이나 신경 보호 작용 등을 가지고 녹내장 치료에 유용한 것이면 되며, 비선택성 교감신경 작동약, α_2 수용체 작동약, α_1 수용체 차단약, 부교감신경 작동약, 탄산탈수효소 저해제, 프로스타글란딘류, NMDA 길항약 등을 들 수 있으며, 이들의 구체에나 그 함유량은 상기한 바에 따른다. 보다 구체적인 조합의 예로서는, 세페타프로스트와 디피베프린의 조합, 세페타프로스트와 브리모니딘의 조합, 세페타프로스트와 아프라클로니딘의 조합, 세페타프로스트와 부나조신의 조합, 세페타프로스트와 필로카르핀의 조합, 세페타프로스트와 카르바콜의 조합, 세페타프로스트와 데메카림의 조합, 세페타프로스트와 에코티오페의 조합, 세페타프로스트와 디스티그민브롬화물의 조합, 세페타프로스트와 도르졸라미드의 조합, 세페타프로스트와 브린졸라미드의 조합, 세페타프로스트와 아세타졸라미드의 조합, 세페타프로스트와 디클로페나미드의 조합, 세페타프로스트와 메타졸라미드의 조합, 세페타프로스트와 이소프로필우노프로스톤의 조합, 세페타프로스트와 라타노프로스트의 조합, 세페타프로스트와 트라보프로스트의 조합, 세페타프로스트와 비마토프로스트의 조합을 들 수 있다.
- [0090] 본 발명의 치료제 등은, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제가 조합되어 투여됨으로써 녹내장 혹은 고안압증을 예방 또는 치료하는 데에 특징이 있다. 본 발명의 치료제 등에 있어서의 녹내장으로서, 원발개방각녹내장, 속발개방각녹내장, 정상안압녹내장, 방수산생과다녹내장, 원발폐색각녹내장, 속발폐색각녹내장, 플라토홍채녹내장, 혼합형녹내장, 발달녹내장, 스테로이드녹내장, 낙설녹내장, 아밀로이드녹내장, 혈관신생녹내장, 악성녹내장, 수정체의 낭성녹내장, 고원 홍채 증후군(plateau iris syndrome) 등이 예시된다.
- [0091] 본 발명의 치료제 등에 있어서, 투여 형태로서는, 세페타프로스트를 함유하는 제제와 Rho 키나아제 저해제를 함

유하는 별도의 제제를 투여(병용 투여)하여도 좋고, 또한 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 함유하는 하나의 제제(배합제)로 투여하여도 좋다. 또한, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제 외에, 추가로 하나 또는 복수의 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약을 조합하여 사용하는 경우는, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제와, 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약을 병용 투여하여도 좋고, 이들 중 임의의 성분을 배합한 배합제와 나머지 성분을 병용 투여하여도 좋고, 모든 성분을 배합한 배합제로 하여도 좋다.

[0092] 본 발명의 치료제 등은 경구로도 비경구로도 투여할 수 있으며, 이들의 제제화에는 특별한 기술은 필요 없고, 범용되는 기술을 이용하여 제제화를 할 수 있다. 투여 제형으로서는 점안제, 안연고, 주사제, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 등을 들 수 있고, 점안제 또는 안연고가 바람직하다.

[0093] 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제와, 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약을 따로따로 제제화하는 경우는, 각각 공지된 방법에 준하여 제제를 조제할 수 있다. Rho 키나아제 저해제나 다른 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료약의 제제로서는, 이미 시판되고 있는 리과수딜, 네타수딜, 디피베프린, 브리모니딘, 아프라클로니딘, 부나조신, 티몰롤, 베푸놀롤, 카르테올롤, 니프라딜롤, 베타솔롤, 레보부놀롤, 메티프라놀롤, 필로카르핀, 도르졸라미드, 브린졸라미드, 아세타졸라미드, 이소프로필노노프로스톤, 라타노프로스트, 트라보프로스트, 비마토프로스트, 코소프트(등록상표) 배합 점안액, 자라캄(등록상표) 배합 점안액, 듀오텐라바(등록상표) 배합 점안액 등의 제제 또는 이것에 준한 것을 사용할 수도 있다.

[0094] 또한, 각각의 성분을 배합한 하나의 제제를 조제하는 경우도, 공지된 방법에 준하여 조제할 수 있다.

[0095] 점안제로 하는 경우는, 정제수, 완충액 등에 세페타프로스트나 Rho 키나아제 저해제를 첨가, 교반한 후, pH 조정제에 의해 pH를 조정함으로써 원하는 점안제를 조제할 수 있다. 또한, 필요에 따라서 점안제에 범용되고 있는 첨가제를 이용할 수 있으며, 첨가제로서는 등장화제, 완충화제, 계면활성제, 안정화제, 방부제, 가용화제 등을 들 수 있다.

[0096] 점안제의 pH는 안과 제제에 허용되는 범위 내면 되며, pH 4~8의 범위가 바람직하고, pH 5~7의 범위가 보다 바람직하다.

[0097] 안연고로 하는 경우는, 범용되는 기제를 이용하여 조제할 수 있으며, 기제로서는 백색 바셀린, 유동 파라핀 등을 들 수 있다.

[0098] 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 등의 경구제로 하는 경우는, 증량제, 활택제, 결합제, 붕괴제, 코팅제, 피막제 등을 필요에 따라서 가하여 조제할 수 있다. 증량제로서는 젓당, 결정셀룰로오스, 전분, 식물유 등을 들 수 있고, 활택제로서는 스테아린산마그네슘, 탈크 등을 들 수 있고, 결합제로서는 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피리돈 등을 들 수 있고, 붕괴제로서는 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 저치환 히드록시프로필메틸셀룰로오스 등을 들 수 있고, 코팅제로서는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 매크로골, 실리콘 수지 등을 들 수 있고, 피막제로서는 젤라틴 피막 등을 들 수 있다.

[0099] 본 발명의 치료제 등의 투여 방법은, 제형, 투여해야 할 환자의 증상의 경중, 연령, 체중, 투여 경로, 의사의 판단 등에 따라서 적절하게 바꿀 수 있지만, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 함유하는 배합제인 경우는, 1일에 1~5회 투여할 수 있으며, 1일에 1회 또는 2회 투여하는 것이 바람직하고, 1일에 1회 투여하는 것이 가장 바람직하다. 세페타프로스트를 함유하는 제제와 Rho 키나아제 저해제를 함유하는 제제를 병용 투여하는 경우는, 각각의 제제를, 다른 시간에 또는 동시에, 1일에 1~3회 투여할 수 있고, 1일에 1회 또는 2회 투여하는 것이 바람직하고, 1일에 1회 투여하는 것이 가장 바람직하다. 또, 병용 투여에 있어서, 다른 시간에 제제를 투여하는 경우는, 제제를 투여하는 순서에 제한은 없으며, 하나의 제제가 투여된 후, 12시간 이내, 바람직하게는 6시간 이내, 보다 바람직하게는 1시간 이내, 더욱 바람직하게는 30분 이내, 특히 바람직하게는 5분 이내, 가장 바람직하게는 신속하게 다른 제제가 투여되면 된다. 상기 투여 방법에 있어서, 점안 투여의 경우는, 1회당 1~3적 투여하는 것이 바람직하고, 1 또는 2적 투여하는 것이 보다 바람직하고, 1적 투여하는 것이 가장 바람직하다.

[0100] 상기 본 발명의 치료제 등의 상세한 설명은, 본 발명의 Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제에도 적용된다. 상기 본 발명의 치료제 등의 상세한 설명은, 본 발명의 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 조합한 것을 특징으로 하는 안압 하강제에도 적용된다. 상기 본 발명의 치료제 등의 상세한 설명은, 본 발명의 Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 안압 하강제에도 적용된다.

- [0101] 또한, 상기 본 발명의 치료제 등의 상세한 설명은 본 발명의 이하에 나타내는 양태에도 적용된다.
- [0102] 본 발명의 일 양태는, Rho 키나아제 저해제와 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료용 조성물이다.
- [0103] 본 발명의 일 양태는, 치료 유효량의 세페타프로스트 및 치료 유효량의 Rho 키나아제 저해제를, 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료 방법이다.
- [0104] 본 발명의 일 양태는, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제의 조합의 사용이다.
- [0105] 본 발명의 일 양태는, Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조를 위한 세페타프로스트의 사용이다.
- [0106] 본 발명의 일 양태는, Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료에 있어서의 사용을 위한 세페타프로스트이다.
- [0107] 본 발명의 일 양태는, 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료에 있어서의 사용을 위한, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제의 조합이다.
- [0108] 본 발명의 일 양태는, Rho 키나아제 저해제와 조합되어 투여되는 것을 특징으로 하는, 세페타프로스트를 함유하는 안압 하강용 조성물이다.
- [0109] 본 발명의 일 양태는, 치료 유효량의 세페타프로스트 및 치료 유효량의 Rho 키나아제 저해제를 그것을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 안압 하강 방법이다.
- [0110] 본 발명의 일 양태는, 안압 하강을 위한 의약의 제조를 위한, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제의 조합의 사용이다.
- [0111] 본 발명의 일 양태는, Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 안압 하강을 위한 의약의 제조를 위한 세페타프로스트의 사용이다.
- [0112] 본 발명의 일 양태는, Rho 키나아제 저해제와 병용되는 것을 특징으로 하는, 안압 하강에 있어서의 사용을 위한 세페타프로스트이다.
- [0113] 본 발명의 일 양태는, 안압 하강에 있어서의 사용을 위한, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제의 조합이다.
- [0114] 실시예
- [0115] 이하에 약리 시험의 결과를 나타내지만, 이들은 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0116] [약리 시험]
- [0117] [실시예 1]
- [0118] 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제 조합의 유용성을 조사하기 위해서, 실험 동물(정상 안압 흰숭이)에게 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제인 리파수딜을 병용 투여했을 때의 안압 하강 효과를 검토했다.
- [0119] (시험 화합물 용액의 조제)
- [0120] (1) 세페타프로스트 용액의 조제
- [0121] 세페타프로스트를, 가용화제를 포함하는 정제수에 용해한 후, 범용되는 방법을 이용하여, 원하는 농도의 세페타프로스트 용액을 조제했다.
- [0122] (2) 리파수딜 용액의 조제
- [0123] 시판되는 리파수딜 점안액(고와가부시키가이샤, 그라나텍(등록상표) 점안액0.4%)을 그대로 사용했다.
- [0124] (시험 방법)
- [0125] 세페타프로스트와 리파수딜을 병용 투여했을 때의 안압 하강 효과를 검토했다. 비교 대상으로서, 세페타프로스트를 단독 투여 또는 리파수딜을 단독 투여했을 때의 안압 하강 효과에 관해서도 검토했다. 컨트롤에는 세페타

프로스트 용액의 기체 및 생리식염수를 투여했다.

- [0126] (시험에 사용한 약제 및 동물)
- [0127] 세페타프로스트 용액: 0.0003%(w/v) 세페타프로스트 용액(점안량: 20 μL/eye)
- [0128] 리파수딜 용액: 0.4%(w/v) 리파수딜 용액(상품명: 그라나텍(등록상표) 점안액 0.4%, 점안량: 20 μL/eye)
- [0129] 실험 동물: 시노몰구스 원숭이(성별: 웅성, 1군 8마리)
- [0130] (투여 방법 및 측정 방법)
- [0131] [1] 세페타프로스트와 리파수딜의 병용 투여
- [0132] (1) 0.4% 염산옥시부프로카인 점안액(상품명: 베녹시르(등록상표) 점안액0.4%)을 실험 동물의 한쪽 눈에 1적 점안하여 국소 마취를 했다.
- [0133] (2) 피험 화합물 용액 투여 직전에 안압을 측정하여, 투여 전의 안압치(0시간)로 했다.
- [0134] (3) 세페타프로스트 용액을 실험 동물의 한쪽 눈에 점안했다(반측 눈은 무처치). 조금 시간을 두고(약 5분 후), 리파수딜 용액을 동일 눈에 점안했다.
- [0135] (4) 세페타프로스트 용액 점안 2, 4, 6, 8 및 24시간 후에 0.4% 염산옥시부프로카인 점안액을 1적씩 안압 측정 눈에 점안하여 국소 마취한 후, 안압을 측정했다. 또한, 안압은 각 3회 측정하여, 그 평균치를 산출했다. 안압 변화치(mmHg)는 각 측정 시점에 관해서 투여 전의 안압치로부터의 차를 산출했다.
- [0136] [2] 세페타프로스트의 단독 투여
- [0137] 리파수딜 용액을 생리식염수로 바꾸고, 다른 것은 상기 병용 투여 시험과 동일한 방법으로 시험을 했다.
- [0138] [3] 리파수딜의 단독 투여
- [0139] 세페타프로스트 용액을 세페타프로스트 용액의 기체로 바꾸고, 다른 것은 상기 병용 투여 시험과 동일한 방법으로 시험을 했다.
- [0140] [4] 컨트롤
- [0141] 세페타프로스트 용액을 세페타프로스트 용액의 기체로, 리파수딜 용액을 생리식염수로 바꾸고, 다른 것은 상기 병용 투여 시험과 동일한 방법으로 시험을 했다.
- [0142] (결과)
- [0143] 각 투여군의 경시적인 안압 하강 폭의 변화를 도 1 및 표 1에 나타낸다. 안압치의 변화량은, 각 개체의 각 측정 시점에 관해서 투여 전의 값(0시간)으로부터의 차를 각 군 모두 8마리의 평균치±SEM로 나타낸다. 컨트롤군과 세페타프로스트군, 리파수딜군, 혹은 세페타프로스트/리파수딜 병용군과의 비교 및 세페타프로스트/리파수딜 병용군과 세페타프로스트군 혹은 리파수딜군과의 비교는, Bartlett 검정을 실시한 후, 분산이 균일한 경우는 Dunnett 검정, 불균일한 경우는 Steel 검정을 이용했다. 컨트롤군에 대한 유의(有意) 수준은, Dunnett 검정에 있어서, ##: p<0.01로 나타내고, Steel 검정에 있어서, *: p<0.05, **: p<0.01로 나타냈다. 세페타프로스트/리파수딜 병용군에 대한 유의 수준은, Dunnett 검정에 있어서, †: p<0.05, ††: p<0.01로 나타내고, Steel 검정에 있어서, \$\$: p<0.01로 나타냈다.

표 1

점안 후 시간	2	4	6	8	24
컨트롤	0.0	-0.2	-0.2	-0.1	0.0
세페타프로스트	-0.1	-0.9	-1.8	-1.9	-0.6
리파수딜	-2.4	-1.8	-1.6	-1.5	-0.4
세페타프로스트 /리파수딜 병용	-3.0	-3.5	-3.4	-3.8	-0.7

[0144]

- [0145] 도 1 및 표 1로부터 분명한 것과 같이, 세페타프로스트와 리파수딜의 병용 투여군은, 약제 단독 투여군, 즉, 세페타프로스트 투여군 및 리파수딜 투여군보다도 우수한 안압 하강 작용 및 그 작용의 지속 효과를 보였다. 특히 투여 후 2, 4 및 8시간에 있어서, 세페타프로스트와 리파수딜의 병용 투여군의 안압치의 변화량은, 세페타프로스트 투여군 및 리파수딜 투여군의 안압치의 변화량의 합보다도 크고, 안압 하강 작용의 상승적인 효과가 확인되었다.
- [0146] 이상으로부터, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 조합함으로써, 보다 강한 안압 하강 작용 및 그 작용의 지속 효과가 얻어지는 것을 알 수 있었다.
- [0147] [실시예 2]
- [0148] 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제 조합의 유용성을 조사하기 위해서, 실험 동물(정상 안압 원숭이)에게 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제인 네타수딜을 병용 투여했을 때의 안압 하강 효과를 검토했다.
- [0149] (시험 화합물 용액의 조제)
- [0150] (1) 세페타프로스트 용액의 조제
- [0151] 세페타프로스트를, 가용화제를 포함하는 정제수에 용해한 후, 범용되는 방법을 이용하여, 원하는 농도의 세페타프로스트 용액을 조제했다.
- [0152] (2) 네타수딜 용액의 조제
- [0153] 네타수딜의 이메실산염을, 가용화제를 포함하는 생리식염수에 용해한 후, 범용되는 방법을 이용하여, 원하는 농도의 네타수딜 용액을 조제했다.
- [0154] (시험 방법)
- [0155] 세페타프로스트와 네타수딜을 병용 투여했을 때의 안압 하강 효과를 검토했다. 비교 대상으로서, 세페타프로스트를 단독 투여 또는 네타수딜을 단독 투여했을 때의 안압 하강 효과에 관해서도 검토했다. 컨트롤에는 세페타프로스트 용액의 기제 및 네타수딜 용액의 기제를 투여했다.
- [0156] (시험에 사용한 약제 및 동물)
- [0157] 세페타프로스트 용액: 0.0003%(w/v) 세페타프로스트 용액(점안량: 20 μ L/eye)
- [0158] 네타수딜 용액: 0.01%(w/v) 네타수딜 용액(점안량: 20 μ L/eye)
- [0159] 실험 동물: 시노몰구스 원숭이(성별: 여성, 1군 8마리)
- [0160] (투여 방법 및 측정 방법)
- [0161] [1] 세페타프로스트와 네타수딜의 병용 투여
- [0162] (1) 0.4% 염산옥시부프로카인 점안액(상품명: 베녹시르(등록상표) 점안액0.4%)을 실험 동물의 한쪽 눈에 1적 점안하여 국소 마취를 했다.
- [0163] (2) 시험 화합물 용액 투여 직전에 안압을 측정하여, 투여 전의 안압치(0시간)로 했다.
- [0164] (3) 세페타프로스트 용액을 실험 동물의 한쪽 눈에 점안했다(반측 눈은 무처리). 조금 시간을 두고(약 5분 후), 네타수딜 용액을 동일 눈에 점안했다.
- [0165] (4) 세페타프로스트 용액 점안 2, 4, 6, 8 및 24시간 후에 0.4% 염산옥시부프로카인 점안액을 1적씩 안압 측정 눈에 점안하여 국소 마취한 후, 안압을 측정했다. 또한, 안압은 각 3회 측정하여, 그 평균치를 산출했다. 안압 변화치(mmHg)는 각 측정 시점에 관해서 투여 전의 안압치로부터의 차를 산출했다.
- [0166] [2] 세페타프로스트의 단독 투여
- [0167] 네타수딜 용액을 네타수딜 용액의 기제로 바꾸고, 다른 것은 상기 병용 투여 시험과 동일한 방법으로 시험을 했다.
- [0168] [3] 네타수딜의 단독 투여
- [0169] 세페타프로스트 용액을 세페타프로스트 용액의 기제로 바꾸고, 다른 것은 상기 병용 투여 시험과 동일한 방법으로

로 시험을 했다.

[0170] [4] 컨트롤

[0171] 세페타프로스트 용액을 세페타프로스트 용액의 기제로, 네타수딜 용액을 네타수딜 용액의 기제로 바꾸고, 다른 것은 상기 병용 투여 시험과 동일한 방법으로 시험을 했다.

[0172] (결과)

[0173] 각 투여군의 경시적인 안압 하강 폭의 변화를 도 2 및 표 2에 나타낸다. 안압치의 변화량은, 각 개체의 각 측정 시점에 관해서 투여 전의 값(0시간)으로부터의 차를 각 군 모두 8마리의 평균치±SEM로 나타낸다. 컨트롤군과 세페타프로스트군, 네타수딜군, 혹은 세페타프로스트/네타수딜 병용군과의 비교 및 세페타프로스트/네타수딜 병용군과 세페타프로스트군 혹은 네타수딜 군과의 비교는, Bartlett 검정을 실시한 후, 분산이 균일한 경우는 Dunnett 검정, 불균일한 경우는 Steel 검정을 이용했다. 컨트롤군에 대한 유의 수준은, Steel 검정에 있어서, *: p<0.05, **: p<0.01로 나타내고, Dunnett 검정에 있어서, #: p<0.05, ###: p<0.001로 나타냈다. 세페타프로스트/네타수딜 병용군에 대한 유의 수준은, Dunnett 검정에 있어서, †: p<0.05로 나타냈다.

표 2

점안 후 시간	2	4	6	8	24
컨트롤	0.2	0.0	-0.1	-0.3	0.0
세페타프로스트	-0.2	-1.6	-2.2	-2.0	-1.1
네타수딜	-0.4	-2.2	-2.1	-2.3	-0.6
세페타프로스트 / 네타수딜 병용	-0.3	-3.0	-3.2	-3.9	-1.1

[0174]

[0175] 도 2 및 표 2로부터 분명한 것과 같이, 세페타프로스트와 네타수딜의 병용 투여군은, 약제 단독 투여군, 즉, 세페타프로스트 투여군 및 네타수딜 투여군보다도 우수한 안압 하강 작용 및 그 작용의 지속 효과를 보였다.

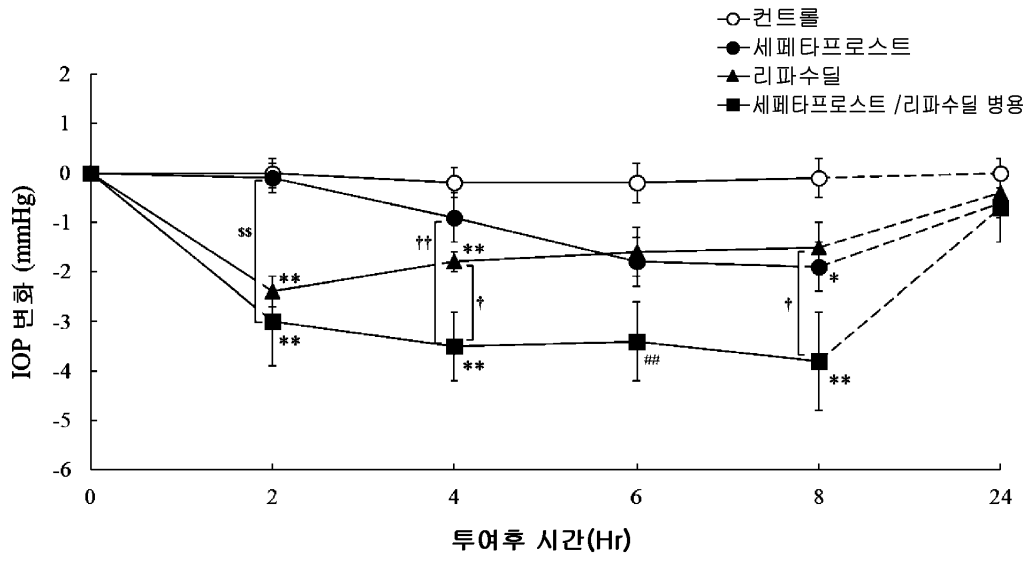
[0176] 이상으로부터, 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 조합함으로써, 보다 강한 안압 하강 작용 및 그 작용의 지속 효과가 얻어지는 것을 알 수 있었다.

산업상 이용가능성

[0177] 세페타프로스트와 Rho 키나아제 저해제를 조합하여 눈에 투여함으로써, 안압 하강 작용이 증강된다. 따라서, 본 발명은 녹내장 혹은 고안압증의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

도면

도면1



도면2

