



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0125305
(43) 공개일자 2012년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4184 (2006.01) A61P 27/02

(2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7021719

(22) 출원일자(국제) 2011년01월21일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2012년08월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2011/022001

(87) 국제공개번호 WO 2011/091225

국제공개일자 2011년07월28일

(30) 우선권주장

61/296,912 2010년01월21일 미국(US)

(71) 출원인

알러간, 인코포레이티드

미합중국92612

캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525

(72) 발명자

도넬로, 존 이.

미합중국 캘리포니아주 92629, 다나 포인트, 페
퀴토 드라이브 34041

길, 다니엘 더블유.

미합중국 캘리포니아주 92625, 코로나 텔 마르,
포인트 텔 마르 2541

디바스, 모하메드 아이.

미합중국 캘리포니아주 92677, 라구나 니구엘,
니구엘 비스타 28871

(74) 대리인

최경준

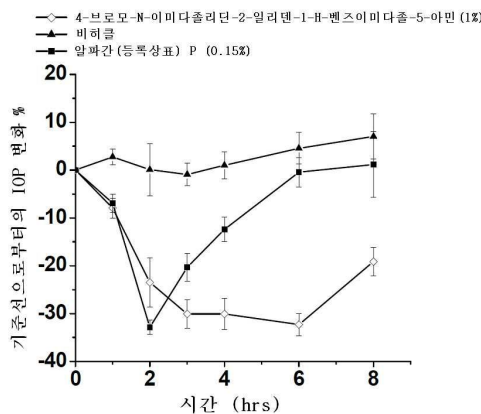
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 장기 지속 안압 강하 효과를 지니는 알파? 2 아드레날린 작용제

(57) 요약

본 발명은 4-브로모-5-(2-이미다졸린-2-일아미노)벤즈이미다졸 또는 그의 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료상 유효량을 환자의 병이 난 눈에 단일 용량으로서 국소 투여하는 단계를 포함하여, 해당 병이 난 눈이 적어도 여덟(8) 시간 동안 기준선 안압 미만의 안압을 지니는 것인 안압 강하 방법을 제공한다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

4-브로모-5-(2-이미다졸린-2-일아미노)벤즈이미다졸 또는 그의 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료상 유효량을 환자의 병이 난 눈에 단일 용량으로서 국소 투여하는 단계를 포함하여, 해당 병이 난 눈이 적어도 여덟(8) 시간 동안 기준선 안압 미만의 안압(intraocular pressure)을 지니는 것인 안압 강하 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 병이 난 눈이 적어도 열(10) 시간 동안 기준선 안압 미만의 안압을 지니는 것인 안압 강하 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 병이 난 눈이 적어도 열두(12) 시간 동안 기준선 안압 미만의 안압을 지니는 것인 안압 강하 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 조성물은 4-브로모-5-(2-이미다졸린-2-일아미노)벤즈이미다졸 또는 그의 염을 0.01중량% 내지 5중량% 포함하는 것인 안압 강하 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 조성물은 4-브로모-5-(2-이미다졸린-2-일아미노)벤즈이미다졸 또는 그의 염을 0.15중량% 내지 1중량% 포함하는 것인 안압 강하 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물은 보존제를 0.001중량% 내지 1중량% 더 포함하는 것인 안압 강하 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물은 보존제를 0.01중량% 내지 0.5중량% 더 포함하는 것인 안압 강하 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조성물은 보존제를 0.001중량% 내지 0.01중량% 더 포함하는 것인 안압 강하 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 조성물은 공용매(co-solvent)를 0.01중량% 내지 1중량% 더 포함하는 것인 안압 강하 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 조성물은 점도 증강제(viscosity building agent)를 0.01중량% 내지 2중량% 더 포함하는 것인 안압 강하 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 4-브로모-5-(2-이미다졸린-2-일아미노)벤즈이미다졸은 투여 후 체순환 내에서 검출불가능한 것인 안압 강하 방법.

청구항 12

제7항에 있어서, 4-브로모-5-(2-이미다졸린-2-일아미노)벤즈이미다졸은 적어도 열(10) 시간 안구 방수에 유지되는 것인 안압 강하 방법.

청구항 13

안압 강하를 필요로 하는 환자의 안압을 강하시키는 방법으로서,

4-브로모-5-(2-이미다졸리딘-2-일아미노)벤즈이미다졸 또는 그의 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료상 유효량을 상기 환자의 병이 난 눈에 하루에 1회 혹은 2회 국소 투여하는 단계를 포함하여, 해당 병이 난 눈이 하루 종일 기준선 안압 미만의 안압을 지니는 것인 안압 강하 방법.

청구항 14

제3항에 있어서, 상기 조성물은 하루에 1번 투여되는 것인 안압 강하 방법.

청구항 15

포장 재료 및 해당 포장 재료 내에 수용된 약제학적 제제를 포함하는 제조 물품으로서, 상기 약제학적 제제는 안압을 강하시키는 데 치료상 효과적이며, 상기 포장 재료는 상기 약제학적 제제가 안압을 저하시키는 데 이용될 수 있는 것을 나타내는 표지(label)를 포함하며, 상기 약제학적 제제는 유효량의 4-브로모-5-(2-이미다졸리딘-2-일아미노)벤즈이미다졸을 포함하는 것인 제조 물품.

명세서

기술분야

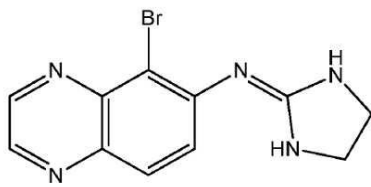
[0001] 본 출원은 미국 특허 가출원 제61/296,912호(출원일: 2010년 1월 21일)의 이득을 주장하며, 이 기초출원의 개시내용은 참조로 본 명세서에 그의 전문이 포함된다.

[0002] 본 발명은, 치료받은 눈에 대한 안구내-강하 효과가 적어도 여덟(8)시간 동안 기준선 안압(intraocular pressure) 이하에서 유지되는 환자의 병이 난 눈에 대해서 알파-2 아드레날린 수용체 작용제를 포함하는 조성물의 치료상 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 안압 강하를 필요로 하는 환자의 안압 강하 방법에 관한 것이다.

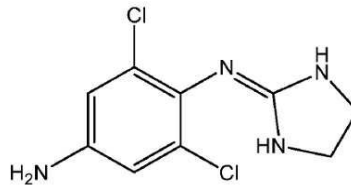
배경기술

[0003] 알파-2 아드레날린 수용체 작용제는 안구 방수(aqueous humor) 형성 및 방수 유출의 용이화에 있어서 주된 역할을 하며; 그 결과 이들 화합물은 녹내장 환자에서 안압을 강하시킨다. 녹내장은, 통상 안압의 증가로 인해, 시신경 및 시력 상실에 대한 손상을 초래할 수 있는 병태이다. 안압을 강하시키기 위해 처방되는 약에는 단지 2가지 알파-2-아드레날린 약이 있다. 녹내장 환자의 장기 치료를 위해서, 상표명 알파간(Alphagan)(등록상표) P(알러간사 제품) 하에 판매되고 있는, 일반적으로 브리모니딘 타트레이트(brimonidine tartrate)로 알려진 화합물인 (5-브로모-퀴녹살린-6-일)-이미다졸리딘-2-일리텐-아민이 현재 처방되고 있다. 브리모니딘 타트레이트는 상승된 안압을 강하시키는데 효과적이지만, 녹내장 환자에서 안압을 효과적으로 유지하는 데는 1일당 단지 3회의 투약 요법이 승인되어 있다. 나이트 녹내장 환자 모집단을 고려할 때, 1일당 3회 투약 빈도는 결코 최적은 아니며 환자의 적응성이 나쁠 수 있다. 다른 알파-2-아드레날린 약물은, 상표명 IOPIDINE(등록상표)(알콘 파마슈티컬즈) 하에 판매되고 있는, 일반적으로 아프라클로니딘 염산염으로 알려져 있는 화합물인 2,6-다이클로로-N-이미다졸리딘-2-일리텐-벤젠-1,4-다이아민이다. 아프라클로니딘 염산염은 아르곤 레이저 섬유주성형술, 아르곤 레이저 홍채절개술 또는 Nd:YAG 후방 수정체낭절개술 후의 환자에서 일어나는 안압의 수술후 상승을 제어 혹은 예방하기 위하여 단기간용으로 승인되어 있을 뿐이다. 아프라클로니딘 염산염은 중증의 알레르기 반응 등과 같은 부작용을 유발하는 것으로 알려져 있다.

[0004] 브리모니딘과 아프라클로니딘은 2-이미다졸리딘일렌아미노 알파-2-작용제 구조 부류 내에 있는 두 화합물이다.



브리모니딘



아프라클로니딘

[0005]

[0006]

설명된 바와 같이, 이들 화합물은 과도적으로 안압을 강하시킨다. 이전의 약동학 연구(Published data in Acheampong et al. (*Drug Metabolism and Disposition*, 1995 Vol 23, No. 7, p 708-712 and Chein et al. (*Curr. Eye Res.* 1990 9(11):1051-9)는 브리모니딘과 아프라클로니딘이 국소 투약 후 각막과 공막을 용이하게 통과하여 안구 방수로부터 용이하게 제거되는 것이 입증되어 있다.

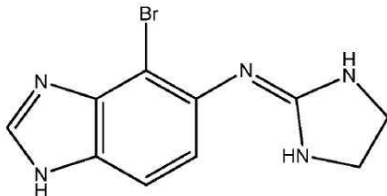
발명의 내용

[0007]

본 발명자들은 이제 화합물, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민이 예기치 않게 1일 당 3회 미만, 예컨대, 1일당 1회 혹은 2회 투약으로, 연장된 기간 동안 안압을 강하시켜 적절하게 안압을 관리하는 것을 발견하였다. 상기 화합물 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민, 또한 2-이미다졸리디닐렌아미노 유도체는 놀랍게도 상기 문헌이나 그의 구조에 의해 예측될 수 없었던 긴 작용 지속 기간을 지닌다.

[0008]

4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 구조는 다음과 같다:



[0009]

[0010]

화합물 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민은 미국 특허 제6,495,583 B1호 공보의 개시내용에 따라 제조될 수 있으며, 이 특허 공보는 참조로 그의 전문이 본 명세서에 포함된다. Acheampong 등은 이 화합물이 브리모니딘 타트레이트의 경구 용량 투여 후 래트의 소변에서 흔적량으로 발견된 것을 문헌 [*Xenobiotica*, February 2007, Vol. 37(2), pages 205-220]에 나타내고 있다.

[0011]

이 화합물은, 정상압 토끼에 국소적으로 투여한 경우, 예기치 않게 긴 작용 지속 기간으로, 즉, 8시간 이상까지 안압을 강하시키며, 다른 알파-2-작용제들과 비교할 때 전신 부작용이 없다. 이 부류의 약물들은 일부 환자에서 피로 및/또는 졸음을 유발할 수 있다. 또한, 이 화합물은, 고혈압 원숭이에게 국소 투여된 경우 예기치 않은 장기 안압 강하를 보인다.

[0012]

놀랍게도, 브리모니딘 및 아프라클로니딘에 대한 높은 구조 유사성에도 불구하고, 본 발명의 2-이미다졸리디닐렌아미노 알파-2-작용제는 브리모니딘과 달리 장기간 동안 유지되는 약물의 지속 레벨을 지닌다. 그럼에도 불구하고, 약동학 분석은, 본 발명의 2-이미다졸리디닐렌아미노 알파-2-작용제의 안구 방수 중의 레벨이 브리모니딘과 달리 단일 용량 투여 후 연장된 기간, 적어도 여덟(8) 시간 동안 용이하게 유지되는 것을 입증하고 있다. Acheampong 등에 의한 간행물(*Drug Metabolism and Disposition*, Vol 23, No. 7, p 708-712)은, 브리모니딘의 양이 안구 방수 중 그의 반감기를 향상시키지 않아 본 발명의 화합물과 달리 증가된 전신 노출을 보이는 것을 나타내고 있다. 약동학 분석에 의하면, 본 발명의 알파-2-작용제가 체순환 내에서 검출불가능한 레벨을 지니며, 상기 2-이미다졸리디닐렌아미노 알파-2-작용제가 보다 적은 전신 부작용을 지니는 것을 나타내고 있다.

[0013]

브리모니딘과 아프라클로니딘은 안료 멜라닌에 대한 그들의 높은 결합으로 인해 홍채-섬모체 중에 축적되는 것으로 판명되었다. 이에 반하여, 간행되지 않은 약동학적 데이터는, 본 발명의 2-이미다졸리디닐렌아미노 알파-2-작용제가 멜라닌 결합의 징후가 없고 홍채-섬모체에서의 축적이 거의 없는 것을 나타내고 있다. 이와 같이 해서, 상기 화합물 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민은 녹내장 환자에서 상승된 안압을 위한 그의 이용을 가능하게 하는 특유의 예기치 않은 특성을 지닌다. 화합물 4-브로모-N-이미다졸

리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 이용은 브리모니딘 및 아프라클로니딘과 달리 부작용없이 연장된 기간 및 장기간 관리 등과 같은 거대한 유익을 보인다.

[0014] 본 발명은 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 투여에 의해 녹내장의 안압을 강하시키는 방법을 제공한다.

[0015] 본 발명에 따른 "약제학적으로 허용가능한 염"이란 용어는, 화합물 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민이 형성될 수 있는, 치료상 활성이고 비독성인 염기 혹은 산 염 형태를 포함한다.

[0016] 염기로서 유리 형태로 생기는 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 산 부가염 형태는, 무기산, 예를 들어, 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 등; 또는 유기산, 예를 들어, 아세트산, 하이드록시아세트산, 프로판산, 락트산, 피루브산, 말론산, 푸마르산, 말레산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 시트르산, 메틸설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, 포름산 등과 같은 적절한 산으로 상기 유리 염기를 처리함으로써 얻어질 수 있다(Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chimica Acta-Zurich, 2002, 329-345).

[0017] 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염은, 안압 강하 시 연장된 알파-2 아드레날린 수용체 작용제 활성을 지니며, 또한 국소 안 점적, 직접 주사, 안구의 후방에서의 적용, 또는 당업계에 공지된 임의의 적절한 약물 전달 시스템(drug delivery system: DDS) 등과 같은 서방성 펠릿, 현탁제, 겔 혹은 지속 전달 기구 등과 같은 장기간 작용을 더욱 향상시킬 수 있는 제형을 포함하지만, 이로써 제한되지 않는 상이한 경로를 통해 투여될 수 있다. 이 화합물은, 국소 투여가 바람직하지만, 미국 특허 출원 공개 제20050244463호에 기재된 바와 같은 안구내 이식물에서 이용될 수 있고, 이 공보는 참조로 포함된다. 이러한 생체적합성 안구내 이식물은, 연장된 기간 동안 안구 내로의 그의 방출을 용이하게 하기 위하여 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 및 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민과 연관된 폴리머를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 1% 용액이 예기치 않은 긴 작용 지속 기간에, 즉, 8시간에 걸쳐 토끼의 안압을 강하시키되, 브리모니딘 0.15% 용액과 비교해서 명백한 부작용이 없는 것을 나타낸 그래프;

도 2는 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 0.2% 용액이 예기치 않은 긴 작용 지속 기간에, 즉, 6시간에 걸쳐 토끼의 안압을 강하시키되, 명백한 부작용이 없는 것을 나타낸 그래프;

도 3A는 안구 방수 중의 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 농도가 브리모니딘과 달리 연장된 기간 동안 용이하게 유지되는 것을 입증하는 약동학 분석 결과를 나타낸 그래프;

도 3B는 수개의 안구 조직 중의 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 농도가 연장된 기간(8시간 초과) 동안 용이하게 유지되는 것을 입증하는 약동학 분석 결과를 나타낸 그래프;

도 4는 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 0.5% 용액이 위약과 비교해서 예기치 않은 긴 작용 지속 기간에, 즉, 24시간까지 원숭이의 안압을 강하시키는 것을 나타낸 그래프.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 발명의 일 양상에 있어서, 안압 강하를 필요로 하는 환자의 안압을 강하시키는 방법을 제공하되, 해당 방법은, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 또는 그의 염의 치료상 유효량을 포함하거나, 이를 필수로 하거나 이로 이루어진 약제학적 조성물의 치료상 유효량을, 상기 환자의 병이 난 눈에, 단일 용량으로서, 투여하는 단계를 포함하여, 해당 병이 난 눈이 투여시간으로부터 적어도 여덟(8) 시간, 바람직하게는, 적어도 열(10) 시간, 더욱 바람직하게는 적어도 열두(12) 시간 동안 기준선 안압 미만의 안압을 유지하도록 한다.

[0020] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "기준선"이란 용어는, 치료를 받지 않은 눈에서 취한 안압 측정치를 의미한다.

[0021] 본 발명의 다른 측면에 있어서는, 상승된 안압을 지니는 환자를, 안압을 강하시키기 위하여 알파-2 아드레날린 작용제로 치료하는 방법을 제공하되, 그 개선점은 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-

아민의 치료상 유효량을 포함하거나 이를 필수로 하거나, 이로 이루어진 조성물의 단일 용량을 상기 환자의 병이 난 눈에 투여함으로써, 적어도 여덟(8) 시간, 바람직하게는, 적어도 열(10) 시간, 더욱 바람직하게는 적어도 열두(12) 시간의 연장된 기간 동안 상기 상승된 안압을 강하시키는 단계를 포함하거나, 이를 필수로 하거나 이로 이루어진 것이다.

[0022] 본 발명의 추가의 양상에 있어서는, 안압 강하를 필요로 하는 환자의 안압을 강하시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민을 포함하는 조성물의 치료상 유효량을, 상기 환자의 병이 난 눈에 하루에 1회 혹은 2회, 바람직하게는 하루에 1회 투여하는 단계를 포함하여, 상기 병이 난 눈이 하루 종일 기준선 안압 미만의 안압을 유지한다. 본 발명의 하나의 방법에 있어서, 상기 안압은 투여 후 적어도 여덟(8) 시간 강해진다.

[0023] 본 발명의 바람직한 방법에 있어서, 상기 안압은 투여 후 적어도 열(10) 시간 동안 강해진다.

[0024] 본 발명의 더욱 바람직한 방법에 있어서, 상기 안압은 투여 후 적어도 열두(12) 시간 동안 강해진다.

[0025] 본 발명에 따른 방법에 있어서, 적어도 여덟(8) 시간, 바람직하게는 적어도 열(10) 시간, 더욱 바람직하게는 적어도 열두(12) 시간 동안 안압을 강하시키기 위하여, 단일 용량으로서, 이용되는 상기 조성물은, 약제학적으로 허용가능한 비히클 내에 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민을 0.01 내지 5중량%, 바람직하게는 0.01 내지 2중량%, 더욱 바람직하게는 0.05 내지 2중량% 포함할 수 있다. 상기 조성물은 바람직하게는 국소 투여에 적합한 안 점적제로서 조제된다.

[0026] 국소 투여용의 조성물을 형성함에 있어서, 상기 약제학적 조성물은, 바람직하게는 pH 5.5 내지 8.0, 예컨대, 약 6.9에서 수증 용액으로서 조제된다. 정확한 용법은 임상상의 재량에 달려있지만, 상기 용액은 각 눈에 하루에 1회 혹은 2회, 바람직하게는 1회 1점적 넣음으로써 국소 적용되는 것이 권장된다. 본 발명의 방법에서 이용되는 안과용 제제에 이용되기에 바람직할 수 있는 기타 성분으로는, 보존제, 공용매(co-solvent) 및 점도 증강제(viscosity building agent); 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘 이수화물, 염화마그네슘 육수화물, 붕산 및 붕산나트륨 십수화물(완충제로서) 및 정제수를 들 수 있다(*Clinical Ocular Pharmacology* By Jimmy D. Bartlett, Siret D. Jaanus, 2008, p 266). 보존제는 이와 같이 해서 이용 동안 미생물 오염을 방지하는 데 필요하다. 적절한 보존제로는 안정화된 옥시클로로복합체(상품명 퓨라이트(Purite)(상표명) 하에 판매됨), 안정화된 이산화염소, 염화벤잘코늄, 티메로살, 클로로부탄올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알코올, 에테트산 이나트륨, 소르브산, 오나머(Onamer) M, 또는 기타 당업자에게 공지된 제제(*Review of Ophthalmology*, June 2001, Robert Noecker, MD)를 들 수 있다. 이들 보존제의 공통 부작용은 화끈거림(burning)이다. 본 발명의 방법은 환자를 보다 적은 보존제에 노출시키는 개선을 제공하는 것인데, 그 이유는 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 함유 조성물이 상승된 안압을 제어하기 위하여 하루에 3회 투약을 필요로 하는 종래 기술의 알파-2 아드레날린 작용제와 달리 단지 하루에 한번 혹은 많아야 하루에 2회 투여되기 때문이다. 전형적으로, 본 발명의 방법에서 이용되는 조성물을 위하여, 보존제의 유효 농도는 0.001중량% 내지 1중량%, 바람직하게는 0.01중량% 내지 0.5중량%의 범위로 될 것이다. 특히 안정화된 옥시클로로 복합체(퓨라이트(등록상표))는 0.001 내지 0.01중량%의 범위로 될 것이다.

[0027] 본 발명 조성물의 성분들의 용해도는 해당 조성물 중의 계면활성제 혹은 기타 적절한 공용매에 의해 증강될 수 있다. 이러한 공용매로는 폴리소르베이트 20, 60 및 80, 플루로닉(Pluronic)(등록상표) F-68, F-84 및 P-103, 사이클로텍스트린, 솔루톨 혹은 기타 당업자에게 공지된 제제를 들 수 있다. 전형적으로, 이러한 공용매는 0.01중량% 내지 2중량%의 레벨에서 이용된다.

[0028] 단순한 수성 용액의 것 이상으로 증가된 점도는 활성 화합물의 안구 흡수를 증가시키고/시키거나, 제제를 조제함에 있어서 변동성을 저감시키고/시키거나, 제제의 현탁제 혹은 에멀전의 성분들의 물리적 분리를 저감시키고/시키거나 다르게는 안과용 제제를 개선시키는데 바람직할 수 있다. 이러한 점도 증강제로는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 또는 기타 당업자에게 공지된 제제를 들 수 있다. 이러한 제제는 전형적으로 0.01중량% 내지 2중량% 레벨에서 이용된다.

[0029] 이하의 제형은 녹내장과 연관된 상승된 안압을 치료하기 위하여 처방될 경우 국소 용도를 위한 본 발명의 대표적인 안과용 조성물이다. 일례에 있어서, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 유리 염기는 멸균 증류수 중에 용해되고, 염산이 첨가되며, 상기 화합물의 염산염이 동소에서(in situ) 형성된다. 상기 용액은 해당 용액의 pH가 8.0에 도달할 때까지 수산화나트륨으로 처리된다. 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 최종 농도는 1중량%이다. 다른 예에서, 4-브로모-N-이미다졸리

딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 유리 염기는 붕산, 염화벤잘코늄 및 글라이세린과 함께 멸균 증류수 중에 용해된다.

[0030] 본 발명은 예시된 실시형태에 의해 범위가 제한되지 않으며, 해당 실시형태는 본 발명의 특정 양상을 예시하기 위하여 의도된 것뿐이다. 본 명세서 개시된 것 이외에, 본 발명의 각종 변형은, 원래 출원된 바와 같은 특허청구범위를 비롯하여 명세서를 주의해서 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 모두 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 들어가도록 의도되어 있다.

[0031] 실시예 1

[0032] 본 실시예는, 브리모니딘을 함유하는 조성물과 비교해서, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 함유 조성물의 안압 강하 효과를 보여준다. 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 유리 염기를 멸균 증류수에 용해시키고, 염산을 가한 후, 해당 화합물의 염산염을 동소에서 형성시켰다. 이 용액을, 해당 용액의 pH가 8.0에 도달할 때까지 수산화나트륨으로 적정하였다. 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 최종 농도는 1중량%였다. 이용된 실험 동물은 정상압의 네덜란드 검정띠(Dutch-Belted male) 수컷 토끼였다. 약물 제형의 단일 점적(50 μ l)을, 오른쪽 눈(치료받은 눈)에 대략 오전 7시에 피펫으로 국소 투여하였다. 토끼의 안압(치료받은 눈과 치료받지 않은 눈)을, 국소 안점적 단일 투여전 0시간 그리고 투여 후 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 및 8시간에 측정하였다. 안 점적 투여 전(0시간)에 취한 안압은 기준선 값으로서 이용하였다. 토노메트릭(tonometric) 측정 전에, 0.05% 프로파라카인(50 μ l)을 각 눈에 투여하였다. 토노메트릭 안압 측정치는 Mentor Pneumotonmeter에 의해 얻었다. 또한, 모든 연구는 마스킹(masking)되었다. 모든 동물은 실험과정을 통하여 진정, 안구 자극 및 동공 직경의 변화에 대해서 조사되었다. 고용량의 화합물에 의해서는 이들 효과의 어느 것도 관찰되지 않았다. 따라서, 전신 효과의 결여가 확인되었다. 약동학적 연구에 의하면, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 혈장 레벨이 낮아 이 화합물의 낮은 전신 노출이 확인되는 것을 알 수 있었다.

[0033] 그 결과는 도 1에 보고되어 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 함유 조성물에 의해 치료된, 즉, 처치된 토끼의 안압은 여덟(8) 시간 이상 동안 안압의 감소를 유지하는 한편, 브리모니딘 함유 조성물로 처치된 토끼의 안압은 여섯(6) 시간 미만에 기준선으로 복귀된다.

[0034] 실시예 2

[0035] 본 실시예는, 브리모니딘을 함유하는 조성물과 비교해서, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 함유 조성물의 안압 강하 효과를 보여준다. 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 유리 염기를 멸균 증류수에 용해시키고, 염산을 가한 후, 해당 화합물의 염산염을 동소에서 형성시켰다. 이 용액을, 해당 용액의 pH가 8.0에 도달할 때까지 수산화나트륨으로 적정하였다. 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민의 최종 농도는 0.2중량%였다. 이용된 실험 동물은 정상압의 네덜란드 검정띠 수컷 토끼였다. 약물 제형의 단일 점적(50 μ l)을, 오른쪽 눈(치료받은 눈)에 대략 오전 7시에 피펫으로 국소 투여하였다. 토끼의 안압(치료받은 눈과 치료받지 않은 눈)을, 국소 안점적 단일 투여전 0시간 그리고 투여 후 2, 4 및 6시간에 측정하였다. 안 점적 투여 전(0시간)에 취한 안압은 기준선 값으로서 이용하였다. 토노메트릭 측정 전에, 0.05% 프로파라카인(50 μ l)을 각 눈에 투여하였다. 토노메트릭 안압 측정치는 Mentor Pneumotonmeter에 의해 얻었다. 또한, 모든 연구는 마스킹되었다. 모든 동물은 실험과정을 통하여 진정, 안구 자극 및 동공 직경의 변화에 대해서 조사되었다. 고용량의 화합물에 의해서는 이들 효과의 어느 것도 관찰되지 않았다. 따라서, 전신 효과의 결여가 확인되었다.

[0036] 그 결과는 도 2에 보고되어 있다. 도 2에 도시된 바와 같이, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 함유 조성물에 의해 처치된 토끼의 안압은 여섯(6) 시간 이상 동안 안압의 감소를 유지하는 한편, 브리모니딘 함유 조성물로 처치된 토끼의 안압은 여섯(6) 시간 미만에 기준선으로 복귀된다. 실시예 1 및 2의 상기 화합물은 명백하게 알파간(등록상표) P보다 긴 연장된 시간 동안 안압(IOP)을 강하시키는 경향을 지닌다.

[0037] 실시예 3

[0038] 본 실시예는 약동학적 분석을 기술하고 있으며, 이는 안구 방수 내 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리덴-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 레벨이 브리모니딘과 달리 연장된 기간 용이하게 유지되는 것을 입증하고 있다.

[0039] 체중이 대략 1.75 내지 2.34kg인 23마리의 네덜란드 검정띠 암컷 토끼(제1군)의 왼쪽 눈에 제형을 35 μ l 투여하였다. 안락사 전에, 상이한 시점에서, 귀 중심 동맥을 통해 대략 0.5ml를 채혈하고, EDTA 튜브에 넣었다.

샘플 수집 기간 동안 혈액 샘플을 얼음 상에 유지시키고 원심분리시켜 혈장을 수확하였다. 이들 동물에 유탄솔(Euthasol) 1ml를 정맥 내 주사하여 안락사시키고, 좌우측 눈으로부터 안구 조직(안구 방수, 각막, 결막, 홍채-섬모체, 망막 및 공막)을 수집하였다. 모든 안구 조직 샘플을 바이알들 내에 넣고 샘플 수집 기간 동안 드라이 아이스 상에 유지시켰다. 안구 조직들은 또한 투약하지 않은 대조군(제2군)으로부터도 회수하였다. 이들 안구 조직은 분석 대조군으로서 제공되었다. 모든 안구 조직 및 혈장 샘플은, 생분석할 때까지 -60℃에서 혹은 그 이하에서 보존하였다. 안구 방수의 분석은 도 3A 및 도 3B에 보고되어 있다. 이 연구로부터의 결과는 0.15% 브리모니딘에 대해서 사전에 행해진 유사한 연구로부터의 결과와 비교하였다. 또한, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 레벨은 수개의 안구 조직에서 8시간에 걸쳐서 유지된 반면에 혈장 레벨은 낮아 검출가능한 레벨 이하였다.

[0040] 이들 결과는 도 3A에 보고되어 있으며, 이로부터 안구 방수 내의 브리모니딘 레벨은 3시간 내에 실질적으로 감소되는 한편, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민은 8시간에 걸쳐서 안구방수 중에서 한결같은 레벨을 유지하는 것을 알 수 있다. 간행된 데이터는 브리모니딘의 레벨이 용량에 상관없이 3시간 내에 안구 방수 내에서 감소하는 것을 나타내고 있었다(Acheampong et al. (*Drug Metabolism and Disposition*, Vol 23, No. 7, p 708-712)).

[0041] 실시예 4

[0042] 본 실시예는, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민이 각막 상피 세포를 저조하게 침투하는 반면 브리모니딘은 적절한 침투제인 것을 나타내는 각막 침투 검정을 기술한다. 이들 결과는 이하의 표 1에 보고되어 있다.

표 1

화합물	Papp ($\times 10^{-6}$ cm/s)
3H-만니톨 (테스트 화합물)	0.512 \pm 0.069
브리모니딘	8.57 \pm 0.64
4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민	0.119 \pm 0.010
Papp = 투과계수	

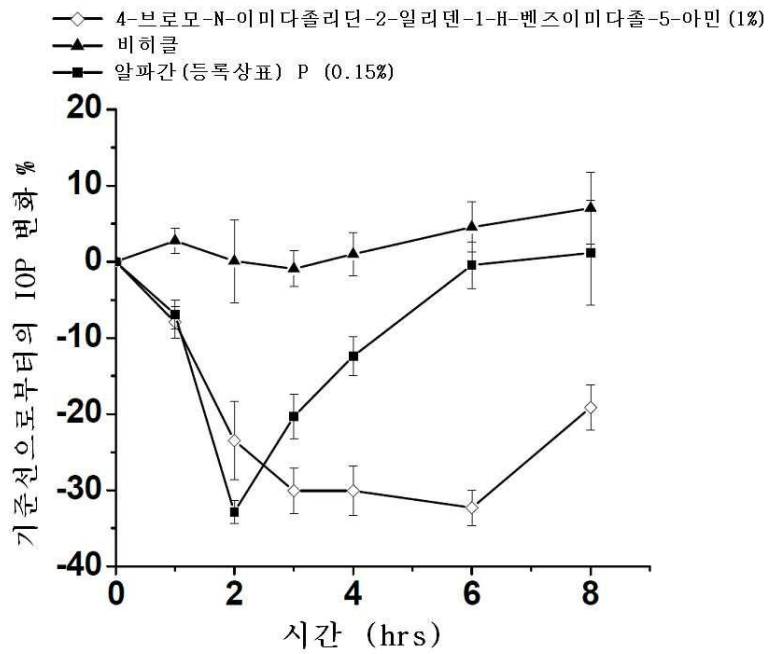
[0044] 투과율에 의거해서, 본 발명의 화합물은 저조한 각막 침투로 인해 보다 짧은 지속 기간을 지닐 것으로 예상된다. 그러나, 예기치 않게 본 화합물은 연장된 기간 동안 안압을 감소시킴으로써 반대의 결과를 보였다. 이 특정 지점은 브리모니딘과 비교해서 그의 특유의 특성을 나타내었다. 화합물 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민은, 토끼와 원숭이에 있어서 연장된 기간 동안 안압을 제어할 수 있는 독특한 특성을 지니며; 더욱 중요하게는, 상기 본 발명의 화합물은 인간에서 안압(IOP)을 제어할 수 있는 독특한 특성을 지닌다.

[0045] 실시예 5

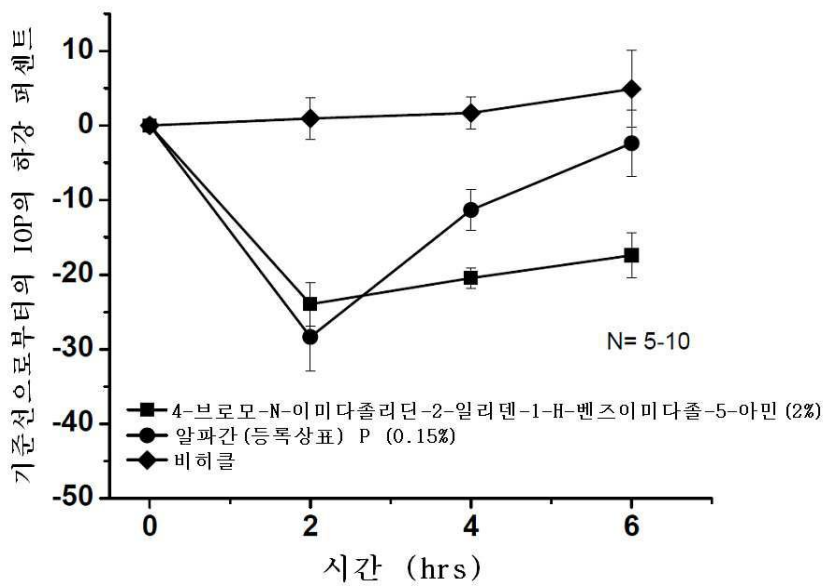
[0046] 본 실시예는 위약과 비교해서 실시예 1의 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 함유 조성물의 안압-강화 효과를 보여준다. 이 결과는 도 4에 보고되어 있다. 도 4에 도시된 바와 같이, 4-브로모-N-이미다졸리딘-2-일리텐-1-H-벤즈이미다졸-5-아민 함유 조성물로 처리된 원숭이의 안압은 약 24시간까지 안압 감소를 유지한다.

도면

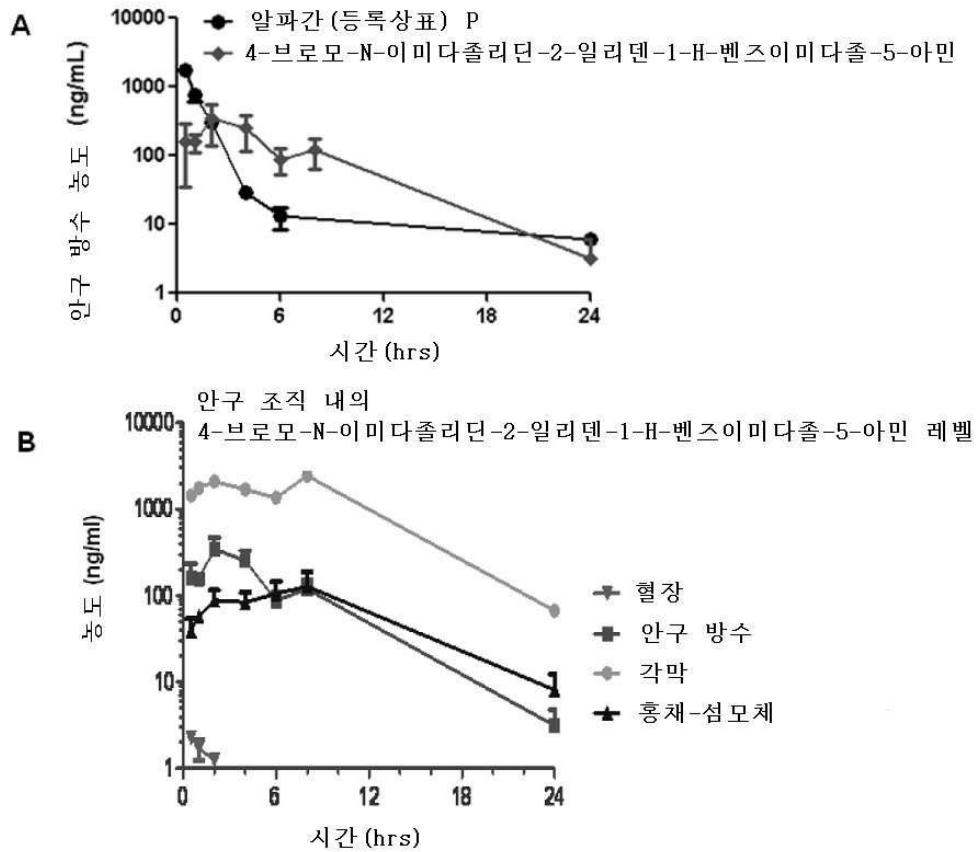
도면1



도면2



도면3



도면4

