



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년02월01일

(11) 등록번호 10-1824829

(24) 등록일자 2018년01월26일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/444** (2006.01) **A61K 9/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61K 31/444** (2013.01)  
**A61K 9/0048** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7018735
- (22) 출원일자(국제) 2015년01월08일  
심사청구일자 2017년09월22일
- (85) 번역문제출일자 2016년07월12일
- (65) 공개번호 10-2016-0101030
- (43) 공개일자 2016년08월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2015/050366
- (87) 국제공개번호 WO 2015/105144  
국제공개일자 2015년07월16일
- (30) 우선권주장  
61/925,882 2014년01월10일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2010113957 A1

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 곽희찬

(54) 발명의 명칭 **피리딜아미노아세트산 화합물을 포함하는 의약 제제****(57) 요 약**

본 발명의 목적은, 방대한 수의 피리딜아미노아세트산 화합물 중에서, 어떤 화합물이 특히 우수한 안압 하강 작용을 가지며, 녹내장 또는 고안압증 치료제 또는 예방제, 또는 안압 하강제가 될 수 있는지, 또한, 발견된 화합물을 어떠한 용법 및/또는 용량으로 환자(주로 인간)에게 투여했을 때에 유효한 치료 효과 또는 예방 효과를 얻을 수 있는지를 발견하는 것이다.

본 발명은, (6-[4-(피라졸-1-일)벤질](피리딘-3-일술포닐)아미노메틸}피리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염의 함유량을 0.0003%~0.01%(w/v)로 하는, 녹내장 또는 고안압증을 치료 또는 예방하기 위한, 또는 안압을 하강하기 위한 의약 제제를 제공한다.

(52) CPC특허분류

Y10S 514/913 (2013.01)

(72) 발명자

**가와타 히사시**

일본 5308552 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카쵸  
4-20

**가와바타 노리코**

일본 5308552 오사카후 오사카시 기타쿠 오후카쵸  
4-20

(56) 선행기술조사문현

WO2009113600 A1

JP2011057633 A

JP2002356420 A\*

JP03631255 B

\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.001%~0.003%(w/v) 포함하는 것을 특징으로 하는, 녹내장 또는 고안압증을 치료 또는 예방하기 위한 의약제제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0011%~0.0030%(w/v) 포함하는 의약제제.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0011%~0.0029%(w/v) 포함하는 의약제제.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0013%~0.0027%(w/v) 포함하는 의약제제.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0015%~0.0025%(w/v) 포함하는 의약제제.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0010%(w/v), 0.0011%(w/v), 0.0012%(w/v), 0.0013%(w/v), 0.0014%(w/v), 0.0015%(w/v), 0.0016%(w/v), 0.0017%(w/v), 0.0018%(w/v), 0.0019%(w/v), 0.0020%(w/v), 0.0021%(w/v), 0.0022%(w/v), 0.0023%(w/v), 0.0024%(w/v), 0.0025%(w/v), 0.0026%(w/v), 0.0027%(w/v), 0.0028%(w/v), 0.0029%(w/v) 또는 0.0030%(w/v) 포함하는 의약제제.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0011%(w/v), 0.0012%(w/v), 0.0013%(w/v), 0.0014%(w/v), 0.0015%(w/v), 0.0016%(w/v), 0.0017%(w/v), 0.0018%(w/v), 0.0019%(w/v), 0.0020%(w/v), 0.0021%(w/v), 0.0022%(w/v), 0.0023%(w/v), 0.0024%(w/v), 0.0025%(w/v), 0.0026%(w/v), 0.0027%(w/v), 0.0028%(w/v), 0.0029%(w/v) 또는 0.0030%(w/v) 포함하는 의약제제.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0011%(w/v), 0.0012%(w/v), 0.0013%(w/v), 0.0014%(w/v), 0.0015%(w/v), 0.0016%(w/v), 0.0017%(w/v), 0.0018%(w/v), 0.0019%(w/v), 0.0020%(w/v), 0.0021%(w/v), 0.0022%(w/v), 0.0023%(w/v), 0.0024%(w/v), 0.0025%(w/v), 0.0026%(w/v), 0.0027%(w/v), 0.0028%(w/v) 또는 0.0029%(w/v) 포함하는 의약제제.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.002%(w/v) 포함하는 의약제제.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 제형이 점안제인 의약 제제.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 1일 1회 또는 2회로 점안 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는 의약 제제.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 1회 1방울 또는 2방울이 점안 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는 의약 제제.

**청구항 13**

제10항에 있어서, 1일 1회, 1회 1방울이 점안 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는 의약 제제.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

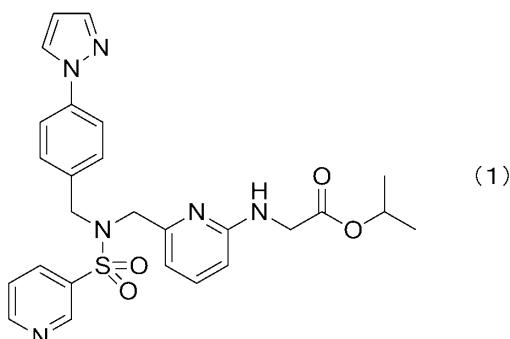
삭제

**발명의 설명****기술 분야**

[0001] 본 발명은, (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 함유하는 의약 제제에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] (6-{[4-(파라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필은, 하기 식 (1):



[0003]

[0004]로 표시되는 화합물이며, 특히문현 1에 방대한 수의 피리딜아미노아세트산 화합물 중 하나로서 기재되어 있다. 또한, 이들 방대한 피리딜아미노아세트산 화합물은 EP2 아고니스트 작용을 갖기 때문에(특히문현 2), 안압 하강 작용을 갖는 것이 기대되어, 녹내장 치료제가 될 수 있을 가능성이 시사되어 있다(특히문현 1). 또, 특허문현 1 및 2의 모든 기재 내용은 본 명세서의 개시로서 원용한다.

[0005]

그러나, 이들 방대한 수의 피리딜아미노아세트산 화합물 중 어느 화합물이, 특히 우수한 안압 하강 작용을 가지며, 녹내장 치료제 또는 예방제가 될 수 있는지의 구체적인 기재는 없고, 또한 이들 화합물의 함유량이 안압 하강 작용에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 기재는 전혀 없다.

## 선행기술문헌

### 특허문헌

- [0006] (특허문헌 0001) 특허문헌 1 : 미국 특허 출원 공개 제2012/0190852호 명세서  
 (특허문헌 0002) 특허문헌 2 : 미국 특허 출원 공개 제2011/0054172호 명세서

### 발명의 내용

- [0007] 본 발명의 과제는, 방대한 수의 피리딜아미노아세트산 화합물 중에서, 어떤 화합물이 특히 우수한 안압 하강 작용을 가지며, 녹내장 또는 고안압증 치료제 또는 예방제, 또는 안압 하강제가 될 수 있는지, 또한 발견된 화합물을 어떠한 용법 및/또는 용량으로 환자(주로 인간)에게 투여했을 때에 유효한 치료 효과 또는 예방 효과를 얻을 수 있는지를 발견하는 것이다.
- [0008] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토한 결과, (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염(이하, 「본 화합물」이라고도 함)이, 특히 우수한 안압 하강 작용을 가지며, 녹내장 또는 고안압증 치료제 또는 예방제, 또는 안압 하강제가 될 수 있는 것을 발견했다. 또한 본 화합물의 함유량이 높은 경우보다 그 함유량이 어느 정도 낮은 경우의 쪽이, 우수한 안압 하강 작용을 나타내고, 또한 놀랍게도 인간에 있어서, 본 화합물의 함유량이 0.001%~0.01%(w/v)인 것, 특히 0.001%~0.003%(w/v)인 것을, 1일 1회 또는 2회, 1회 1방울 또는 2방울 점안 투여했을 때에, 특히 우수한 안압 하강 작용을 나타내고, 그와 같은 용법 및/또는 용량으로 사용한 경우에 유효한 치료 또는 예방 효과를 얻을 수 있는 것을 발견하여 본 발명을 완성했다. 여기서, 「%(w/v)」는, 점안액 100 mL 중에 포함되는 유효 성분(여기서는 본 화합물)이나 첨가제(계면 활성제 등)의 질량(g)을 의미한다. 예컨대, 본 화합물 0.01%(w/v)이란, 점안 액 100 mL 중에 포함되는 본 화합물의 함유량이 0.01 g인 것을 의미한다.
- [0009] 즉, 본 발명은 이하에 관한 것일 수 있다.
- [0010] (1) (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.001%~0.01%(w/v) 포함하는 것을 특징으로 하는, 녹내장 또는 고안압증을 치료 또는 예방하기 위한 의약 제제.
- [0011] (2) (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.001%~0.003%(w/v) 포함하는, (1)에 기재된 의약 제제.
- [0012] (3) (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0011%~0.0030%(w/v) 포함하는, (1)에 기재된 의약 제제.
- [0013] (4) (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0011%~0.0029%(w/v) 포함하는, (1)에 기재된 의약 제제.
- [0014] (5) (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0013%~0.0027%(w/v) 포함하는, (1)에 기재된 의약 제제.
- [0015] (6) (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0015%~0.0025%(w/v) 포함하는, (1)에 기재된 의약 제제.
- [0016] (7) (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0010%(w/v), 0.0011%(w/v), 0.0012%(w/v), 0.0013%(w/v), 0.0014%(w/v), 0.0015%(w/v), 0.0016%(w/v), 0.0017%(w/v), 0.0018%(w/v), 0.0019%(w/v), 0.0020%(w/v), 0.0021%(w/v), 0.0022%(w/v), 0.0023%(w/v), 0.0024%(w/v), 0.0025%(w/v), 0.0026%(w/v), 0.0027%(w/v), 0.0028%(w/v), 0.0029%(w/v) 또는 0.0030%(w/v) 포함하는, (1)에 기재된 의약 제제.
- [0017] (8) (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](파리딘-3-일술포닐)아미노메틸}파리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0011%(w/v), 0.0012%(w/v), 0.0013%(w/v), 0.0014%(w/v), 0.0015%(w/v), 0.0016%(w/v), 0.0017%(w/v), 0.0018%(w/v), 0.0019%(w/v), 0.0020%(w/v), 0.0021%(w/v), 0.0022%(w/v), 0.0023%(w/v), 0.0024%(w/v), 0.0025%(w/v), 0.0026%(w/v), 0.0027%(w/v), 0.0028%(w/v), 0.0029%(w/v) 또는 0.0030%(w/v)

포함하는, (1)에 기재된 의약 제제.

[0018] (9) (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](페리딘-3-일술포닐)아미노메틸}페리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염을 0.0011%(w/v), 0.0012%(w/v), 0.0013%(w/v), 0.0014%(w/v), 0.0015%(w/v), 0.0016%(w/v), 0.0017%(w/v), 0.0018%(w/v), 0.0019%(w/v), 0.0020%(w/v), 0.0021%(w/v), 0.0022%(w/v), 0.0023%(w/v), 0.0024%(w/v), 0.0025%(w/v), 0.0026%(w/v), 0.0027%(w/v), 0.0028%(w/v) 또는 0.0029%(w/v) 포함하는, (1)에 기재된 의약 제제.

[0019] (10) 제형이 점안제인, (1)~(9) 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제.

[0020] (11) 인간용인, (1)~(10) 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제.

[0021] (12) 1일 1회 또는 2회로 점안 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는 (1)~(11) 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제.

[0022] (13) 1회 1방울 또는 2방울이 점안 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는, (1)~(12) 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제.

[0023] (14) 1일 1회로 점안 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는, (1)~(13) 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제.

[0024] (15) 1회 1방울로 점안 투여되도록 이용되는 것을 특징으로 하는, (1)~(14) 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제.

[0025] (16) (1)~(11) 중 어느 한 항에 기재된 의약 제제를, 녹내장 또는 고안압증의 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 녹내장 또는 고안압증의 치료 또는 예방 방법.

[0026] (17) 상기 투여가 점안 투여인, (16)에 기재된 방법.

[0027] (18) 1일 1회 또는 2회로 점안 투여하는 것을 특징으로 하는, (16) 또는 (17)에 기재된 녹내장 또는 고안압증의 치료 또는 예방 방법.

[0028] (19) 1회 1방울 또는 2방울로 점안 투여하는 것을 특징으로 하는, (16) 또는 (17)에 기재된 녹내장 또는 고안압증의 치료 또는 예방 방법.

[0029] (20) 1일 1회, 1회 1방울로 점안 투여하는 것을 특징으로 하는, (16) 또는 (17)에 기재된 녹내장 또는 고안압증의 치료 또는 예방 방법.

[0030] 본 발명은, 본 화합물을 상기 (1)~(15)에 기재된 용량을 포함하고, 및/또는 용법에 따라서 투여함으로써, 환자, 특히 인간에 대하여 우수한 안압 하강 작용을 가지며, 녹내장 또는 고안압증을 치료 또는 예방하기 위한, 또는 안압을 하강하기 위한 의약 제제를 제공한다.

[0031] 본 발명은 또한, 그 의약 제제를 이용하여 녹내장 또는 고안압증을 치료 또는 예방하기 위한 방법, 및 안압을 하강하기 위한 방법을 제공한다.

[0032] 본 발명은 또한, 녹내장 또는 고안압증을 치료 또는 예방하기 위해, 또는 안압을 하강하기 위한 그 의약 제제를 제조하기 위해 본 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 이하, 본 발명의 실시형태에 관해 상세히 설명한다.

[0034] 본 발명의, 녹내장 또는 고안압증 치료제 또는 예방제, 또는 안압 하강제(이하, 아울러 「약제(medicament)」라고도 함)에 함유되는 (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](페리딘-3-일술포닐)아미노메틸}페리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염은, 미국 특허 출원 공개 제2012/0190852호 명세서(특허공보 1)에 기재된 방법, 당해 기술분야에서의 통상의 방법 등에 따라서 제조할 수 있다.

[0035] 본 발명의 약제에 함유되는 (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](페리딘-3-일술포닐)아미노메틸}페리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필의 염은, 약리상 허용되는 염이라면 특별히 제한되지 않는다. 구체적으로는, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산염, 황산염 또는 인산염 등의 무기산염; 또는 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 벤조산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 말레산염, 푸마르산염, 타르타르산염, 시트르산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 트리플루오로메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 글루타민산염 또는

아스파라긴산염 등의 유기산염 등을 들 수 있고, 바람직하게는 염산염 또는 트리플루오로아세트산염을 들 수 있다.

[0036] 본 발명의 약제에 함유되는 (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](페리딘-3-일술포닐)아미노메틸}페리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필 또는 그의 염의 함유량은, 0.001%~0.01%(w/v)의 범위내라면 특별히 제한되지 않는다. 구체적으로, 하한은 0.001%(w/v)가 바람직하고, 0.0011(w/v)가 보다 바람직하고, 0.0013%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.0015%(w/v)가 특히 바람직하다. 상한은 0.01%(w/v)가 바람직하고, 0.005%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.003%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.0029%(w/v)가 보다 더 바람직하고, 0.0027%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.0025%(w/v)가 가장 바람직하다. 보다 상세하게, 함유량은, 0.001%~0.005%(w/v)가 바람직하고, 0.001%~0.003%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.0011%~0.0030%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.0011%~0.0029%(w/v)가 특히 더 바람직하고, 0.0013%~0.0027%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.0015%~0.0025%(w/v)가 가장 바람직하다. 보다 구체적으로는, 0.0010%(w/v), 0.0011%(w/v), 0.0012%(w/v), 0.0013%(w/v), 0.0014%(w/v), 0.0015%(w/v), 0.0016%(w/v), 0.0017%(w/v), 0.0018%(w/v), 0.0019%(w/v), 0.0020%(w/v), 0.0021%(w/v), 0.0022%(w/v), 0.0023%(w/v), 0.0024%(w/v), 0.0025%(w/v), 0.0026%(w/v), 0.0027%(w/v), 0.0028%(w/v), 0.0029%(w/v), 0.0030%(w/v), 0.005%(w/v), 0.01%(w/v)가 바람직하다.

[0037] 또한, (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](페리딘-3-일술포닐)아미노메틸}페리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필의 염을 함유하는 경우, 염이 유리되었을 때의 (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](페리딘-3-일술포닐)아미노메틸}페리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필의 함유량이 상기 범위가 되는 것을 의미한다.

[0038] 본 발명의 약제에는, 필요에 따라서 첨가제를 이용할 수 있다. 첨가제로는, 예컨대 계면 활성제, 완충제, 등장화제, 안정화제, 방부제, 항산화제, 고분자량 중합체 등을 가할 수 있다.

[0039] 본 발명의 약제에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 계면 활성제를 적절하게 배합할 수 있다.

[0040] 계면 활성제의 예로는, 폴리옥시에틸렌피마자유, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르, 비타민 E TPGS, 폴리옥시에틸렌지방산에스테르, 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌글리콜, 자당지방산에스테르 등을 들 수 있다.

[0041] 보다 구체적으로는, 폴리옥시에틸렌피마자유로는, 산화에틸렌의 중합수가 상이한 여러가지 폴리옥시에틸렌피마자유를 이용할 수 있고, 산화에틸렌의 중합수는 5~100이 바람직하고, 20~50이 보다 바람직하고, 30~40이 특히 바람직하고, 35가 가장 바람직하다. 폴리옥시에틸렌피마자유의 구체예로는, 폴리옥실 5 피마자유, 폴리옥실 9 피마자유, 폴리옥실 15 피마자유, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리옥실 40 피마자유 등을 들 수 있고, 폴리옥실 35 피마자유가 가장 바람직하다.

[0042] 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유로는, 산화에틸렌의 중합수가 상이한 여러가지 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유를 이용할 수 있고, 산화에틸렌의 중합수는 10~100이 바람직하고, 20~80이 보다 바람직하고, 40~70이 특히 바람직하고, 60이 가장 바람직하다. 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유의 구체예로는, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 10, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 40, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 50, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60 등을 들 수 있고, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60이 가장 바람직하다.

[0043] 폴리옥시에틸렌소르비탄지방산에스테르로는, 폴리솔베이트 80, 폴리솔베이트 60, 폴리솔베이트 40, 폴리옥시에틸렌소르비탄모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌소르비탄트리올리에이트, 폴리솔베이트 65 등을 들 수 있고, 폴리솔베이트 80이 가장 바람직하다.

[0044] 비타민 E TPGS는, 토코페롤폴리에틸렌글리콜 1000 숙신산에스테르라고도 한다.

[0045] 폴리옥시에틸렌지방산에스테르로는, 스테아르산폴리옥실 40 등을 들 수 있다.

[0046] 폴리옥시에틸렌폴리옥시프로필렌글리콜로는, 폴리옥시에틸렌(160)폴리옥시프로필렌(30)글리콜, 폴리옥시에틸렌(42)폴리옥시프로필렌(67)글리콜, 폴리옥시에틸렌(54)폴리옥시프로필렌(39)글리콜, 폴리옥시에틸렌(196)폴리옥시프로필렌(67)글리콜, 폴리옥시에틸렌(20)폴리옥시프로필렌(20)글리콜 등을 들 수 있다.

[0047] 자당지방산에스테르로는, 자당스테아르산에스테르 등을 들 수 있다.

[0048] 본 발명의 약제에 계면 활성제를 배합하는 경우, 그 함유량은, 계면 활성제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있다. 구체적으로, 하한은 0.001%(w/v)가 바람직하고, 0.01%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.5%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.8%(w/v)가 가장 바람직하다. 상한은 10%(w/v)가 바람직하고,

5%(w/v)가 보다 바람직하고, 4%(w/v)가 더욱 바람직하고, 3%(w/v)가 특히 바람직하고, 2%(w/v)가 가장 바람직하다. 보다 상세하게, 함유량은, 0.001%~10%(w/v)가 바람직하고, 0.01%~5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1%~4%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.5%~3%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.8%~2%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0049] 본 발명의 약제에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 완충제를 적절하게 배합할 수 있다.

[0050] 완충제의 예로는, 인산 또는 그의 염, 붕산 또는 그의 염, 시트르산 또는 그의 염, 아세트산 또는 그의 염, 탄산 또는 그의 염, 타르타르산 또는 그의 염,  $\epsilon$ -아미노카프론산, 트로메타몰 등을 들 수 있다. 보다 구체적으로는, 인산염으로는, 인산나트륨, 인산이수소나트륨, 인산수소이나트륨, 인산칼륨, 인산이수소칼륨, 인산수소이칼륨 등을 들 수 있고, 붕산염으로는, 붕사, 붕산나트륨, 붕산칼륨 등을 들 수 있고, 시트르산염으로는, 시트르산나트륨, 시트르산이나트륨, 시트르산삼나트륨 등을 들 수 있고, 아세트산염으로는, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등을 들 수 있고, 탄산염으로는, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨 등을 들 수 있고, 타르타르산염으로는, 타르타르산나트륨, 타르타르산칼륨 등을 들 수 있다. 그 중에서도, 붕산 또는 그의 염, 또는 시트르산 또는 그의 염이 바람직하다.

[0051] 본 발명의 약제에 완충제를 배합하는 경우, 그 함유량은 완충제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001%~10%(w/v)가 바람직하고, 0.01%~5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1%~3%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.2%~2%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0052] 본 발명의 약제에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 등장화제를 적절하게 배합할 수 있다.

[0053] 등장화제의 예로는, 이온성 등장화제나 비이온성 등장화제 등을 들 수 있다.

[0054] 이온성 등장화제로는, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘 등을 들 수 있고, 비이온성 등장화제로는 글리세린, 프로필렌글리콜, 소르비톨, 만니톨 등을 들 수 있다. 본 발명의 약제에 등장화제를 배합하는 경우, 그 함유량은 등장화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.01%~10%(w/v)가 바람직하고, 0.02%~7%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1%~5%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.5%~4%(w/v)가 특히 바람직하고, 0.8%~3%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0055] 본 발명의 약제에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 안정화제를 적절하게 배합할 수 있다.

[0056] 안정화제의 예로는, 에데트산, 에데트산일나트륨, 에데트산이나트륨, 에데트산사나트륨, 시트르산나트륨 등을 들 수 있고, 에데트산이나트륨이 특히 바람직하다. 에데트산나트륨은 수화물이여도 좋다. 본 발명의 약제에 안정화제를 배합하는 경우, 그 함유량은 안정화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001%~1%(w/v)가 바람직하고, 0.005%~0.5%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.01%~0.1%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0057] 본 발명의 약제에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 방부제를 적절하게 배합할 수 있다.

[0058] 방부제의 예로는, 벤잘코늄염화물, 벤잘코늄브롬화물, 벤제토늄염화물, 소르브산, 소르브산칼륨, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산프로필, 클로로부탄을 등을 들 수 있다. 본 발명의 약제에 방부제를 배합하는 경우, 그 함유량은 방부제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.0001%~1%(w/v)가 바람직하고, 0.0005%~0.1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.001%~0.05%(w/v)가 더욱 바람직하고, 0.005%~0.010%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0059] 본 발명의 약제에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 항산화제를 적절하게 배합할 수 있다.

[0060] 항산화제의 예로는, 아스코르빈산, 토코페놀, 디부틸히드록시톨루엔, 부틸히드록시아니솔, 에리소르빈산나트륨, 갈산프로필, 아황산나트륨 등을 들 수 있다. 본 발명의 약제에 항산화제를 배합하는 경우, 그 함유량은 항산화제의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.0001%~1%(w/v)가 바람직하고, 0.0005%~0.1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.001%~0.05%(w/v)가 가장 바람직하다.

[0061] 본 발명의 약제에는, 의약품의 첨가물로서 사용 가능한 고분자량 중합체를 적절하게 배합할 수 있다.

[0062] 고분자량 중합체의 예로는, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시에틸메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스나트륨, 히드록시프로필메틸셀룰로스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로스, 아세트산프탈산셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜, 카르복시비닐폴리머, 폴리에틸렌글리콜 등을 들 수 있다.

- [0063] 본 발명의 약제에 고분자량 중합체를 배합하는 경우, 그 함유량은 고분자량 중합체의 종류 등에 따라 적절하게 조정할 수 있지만, 0.001%~5%(w/v)가 바람직하고, 0.01%~1%(w/v)가 보다 바람직하고, 0.1%~0.5%(w/v)가 가장 바람직하다.
- [0064] 본 발명의 약제의 pH는, 4.0~8.0이 바람직하고, 4.5~7.5가 보다 바람직하고, 5.0~7.0이 특히 바람직하고, 5.5~6.5가 가장 바람직하다. 본 발명의 약제는, 그 pH를 조정하기 위한 pH 조정제로서, 예컨대 염산, 인산, 시트르산, 아세트산, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등을 첨가해도 좋다.
- [0065] 본 발명의 약제는, 여러가지 소재로 제조된 용기에 넣어 보존할 수 있다. 예컨대, 폴리에틸렌제, 폴리프로필렌제 등의 용기를 이용할 수 있고, 점안의 용이함(용기의 경도)나 본 화합물의 안정성 등의 관점에서, 폴리에틸렌제의 용기에 넣고 보존하는 것이 바람직하다.
- [0066] 본 발명의 약제의 제형은, 의약품으로서 사용 가능한 것이라면 특별히 제한은 없다. 구체적으로는, 점안제, 안과용 주사제, 안연고 등을 들 수 있고, 특히 점안제가 바람직하다. 이들 약제의 제형은, 그 기술분야에서의 통상의 방법에 따라서 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 약제가 액제인 경우의 용매 또는 분산매는 물인 것이 바람직하다.
- [0067] 본 발명의 약제의 일 양태는, 다른 녹내장 치료제를 포함하지 않고, 또한, 다른 녹내장 치료제와 병용되지 않는다.
- [0068] 본 발명의 약제는, 1 또는 복수, 바람직하게는 1~3의, 보다 바람직하게는 1 또는 2의 다른 녹내장 또는 고안압증 치료제 또는 안압 하강제를 함유해도 좋고, 다른 녹내장 치료제로는 특별히 제한은 없다. 구체적으로는, 시판 또는 개발중인 녹내장 치료제 등이 바람직하고, 시판하는 녹내장 치료제 등이 보다 바람직하고, 본 화합물과 작용 메커니즘이 상이한 시판하는 녹내장 치료제 등이 특히 바람직하다. 보다 구체적으로는, 비선택성 교감신경 작동약,  $\alpha_2$  수용체 작동약,  $\alpha_1$  수용체 차단약,  $\beta$  수용체 차단약, 부교감신경 작동약, 탄산 탈수 효소 저해제, 프로스타글란дин류, Rho 키나제 저해제 등을 들 수 있다.
- [0069] 비선택성 교감신경 작동약의 구체예로는, 디페베프린을 들 수 있고,  $\alpha_2$  수용체 작동약의 구체예로는, 브리모닌, 아프라클로니딘을 들 수 있고,  $\alpha_1$  수용체 차단약의 구체예로는 부나조신을 들 수 있고,  $\beta$  수용체 차단약의 구체예로는, 티모롤, 베푸놀롤, 카르테올롤, 니프라딜롤, 베타솔롤, 레보부놀롤, 메티프라놀롤을 들 수 있고, 부교감신경 작동약의 구체예로는 필로카르핀을 들 수 있고, 탄산 탈수 효소 저해제의 구체예로는, 도르졸라미드, 브린졸라미드, 아세타졸라미드를 들 수 있고, 프로스타글란дин류의 구체예로는, 라타노프로스트, 이소프로필우노프로스톤, 비마토프로스트, 트라보프로스트를 들 수 있고, Rho 키나제 저해제의 구체예로는, 리파스딜을 들 수 있다.
- [0070] 본 발명의 약제의 용법은, 원하는 약효를 발휘하기에 충분한 용법이라면 특별히 제한은 없고, 질환의 증상, 환자의 연령이나 체중, 약제의 제형 등에 따라서 적절하게 선택할 수 있다.
- [0071] 구체적으로는, 1회량 1~5방울, 바람직하게는 1~3방울, 보다 바람직하게는 1~2방울, 특히 바람직하게는 1방울을, 1일 1~4회, 바람직하게는 1일 1~3회, 보다 바람직하게는 1일 1~2회, 특히 바람직하게는 1일 1회를, 매일 ~일주일마다 점안 투여할 수 있다. 1일 1회 1방울을 매일, 점안 투여하는 것이 바람직하다. 여기서, 1방울은, 통상 약 0.01 mL~약 0.1 mL이고, 바람직하게는 약 0.015 mL~약 0.07 mL이고, 보다 바람직하게는 약 0.02 mL~약 0.05 mL이고, 특히 바람직하게는 약 0.03 mL이다.
- [0072] 본 발명의 약제는, 치료제 또는 예방제를 의미하며, 보다 구체적으로는, 녹내장 치료제 또는 예방제, 고안압증 치료제 또는 예방제 또는 안압 하강제를 의미한다.
- [0073] 본 발명에서의 녹내장으로는, 원발 개방 우각 녹내장, 속발 개방 우각 녹내장, 정상 안압 녹내장, 방수 생성 과다 녹내장, 원발 폐색 우각 녹내장, 속발 폐색 우각 녹내장, 플라토 홍채 녹내장, 혼합형 녹내장, 발달 녹내장, 스테로이드 녹내장, 낙설 녹내장, 아밀로이드 녹내장, 혈관 신생 녹내장, 악성 녹내장, 수정체의 낭성 녹내장, 고원 홍채 증후군(plateau iris syndrome) 등이, 바람직하게는 원발 개방 우각 녹내장, 정상 안압 녹내장, 원발 폐색 우각 녹내장을 들 수 있고, 특히 본 발명의 의약 제제는 원발 개방 우각 녹내장에 유효하다.
- [0074] 실시예
- [0075] 이하에 제제예 및 임상 시험 결과를 나타내지만, 이들은 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0076] 제제예

이하에 본 발명의 약제에 있어서의 대표적인 제제예를 나타낸다. 또, 하기 제제예에 있어서 각 성분의 배합량은 제제 100 mL 중의 함량이다. 또한, 본 화합물 A는, (6-{[4-(피라졸-1-일)벤질](페리딘-3-일술포닐)아미노메틸}페리딘-2-일아미노)아세트산이소프로필을 의미한다.

[0078] [제제예 1]

첨안제(100 mL 중)

[0080] 본 화합물 A 0.002 g

[0081] 붕산 0.2 g

[0082] 글리세린 2.0 g

[0083] 폴리솔베이트 80 0.5 g

[0084] 에데트산이나트륨 0.05 g

[0085] 벤잘코늄염화물 0.005 g

[0086] 묽은 염산 적량

[0087] 수산화나트륨 적량

[0088] 정제수 적량

[0089] [제제예 2]

첨안제(100 mL 중)

[0091] 본 화합물 A 0.002 g

[0092] 인산이수소나트륨 0.2 g

[0093] 글리세린 2.0 g

[0094] 비타민 E TPGS 0.8 g

[0095] 에데트산이나트륨 0.05 g

[0096] 벤잘코늄염화물 0.005 g

[0097] 묽은 염산 적량

[0098] 수산화나트륨 적량

[0099] 정제수 적량

[0100] [제제예 3]

첨안제(100 mL 중)

[0102] 본 화합물 A 0.002 g

[0103] 시트르산삼나트륨 0.2 g

[0104] 글리세린 2.0 g

[0105] 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60 0.3 g

[0106] 에데트산이나트륨 0.05 g

[0107] 벤잘코늄염화물 0.005 g

[0108] 묽은 염산 적량

[0109] 수산화나트륨 적량

豆 1

% (w/v)	점안제 1	점안제 2	플라시보 점안제
본 화합물 A	0.003	0.01	-
에데트산이나트륨 이수화물	0.05	0.05	0.05
소르브산	0.1	0.1	0.1
폴리옥실 35 피마자유	0.8	1.7	5
붕산	1	1	1
글리세린	1	1	1
벤질코늄 염화물	0.01	0.01	0.01
HCl/NaOH	적량	적량	적량
정제수	적량	적량	적량
pH	약 6.5	약 6.5	약 6.5

- [0115]

[0116] 1-2. 시험 방법

[0117] 원발 개방 우각 녹내장 환자(인간, 26명) 또는 고안압증 환자(인간, 18명)를 대상으로, 점안제 1, 2 또는 플라시보 점안제를 4주간에 걸쳐, 1일 1회 1방울(약 0.03 ml)을 매일 양안 점안했다.

[0118] 1-3. 시험 결과 및 고찰

[0119] 최종 점안으로부터 16시간 경과후에 있어서의 점안제 1 및 2의 점안 개시전(베이스라인)부터의 평균 안압 변화( $\text{mmHg}$ )를 플라시보 점안제의 동평균 안압 변화와의 차로서 산출했다. 결과를 표 2에 나타낸다.

五 2

	최종 점안으로부터 16시간 경과후에 있어서의 평균 안압 변화(mmHg) (대(對)플라시보 점안제)
점안제 1	- 4 . 6
점안제 2	- 2 . 5

- [0121] 표 2에서 분명한 바와 같이, 점안제 1(0.003%) 및 점안제 2(0.01%)는 모두 안압 하강 작용을 나타내지만, 본 화합물 A의 함유량이 0.003%(w/v)인 경우에, 보다 우수한 안압 하강 작용을 나타냈다. 당업자의 예상에 반하여, 본 화합물 A의 함유량이 대폭 적은 쪽이 보다 높은 안압 하강 작용을 나타냈다.

[0122] 2. 임상 시험(2)

[0123] 2-1. 점안제의 제조

[0124] 표 3에 나타내는 점안제 3~6 및 플라시보 점안제를 제조했다. 단, 점안제 3은 본 화합물 A가 0.0003%(w/v)이기 때문에, 본 발명의 참고예이다.

표 3

% (w/v)	점안제 3	점안제 4	점안제 5	점안제 6	플라시보 점안제
본 화합물 A	0.0003	0.001	0.002	0.003	-
에데트산이나트륨 이수화물	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
폴리옥실 35 피마자유	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
봉산	1	1	1	1	1
글리세린	1	1	1	1	1
벤잘코늄 염화물	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
H C l / N a O H	적량	적량	적량	적량	적량
정제수	적량	적량	적량	적량	적량
pH	약 6	약 6	약 6	약 6	약 6

[0125]

## 2-2. 시험 방법

원발 개방 우각 녹내장 환자(인간, 37명) 또는 고안압증 환자(인간, 39명)를 대상으로, 점안제 3~6 또는 플라시보 점안제를 4주간에 걸쳐, 1일 1회 1방울(약 0.03 ml)을 매일 양안 점안했다.

## 2-3. 시험 결과 및 고찰

최종 점안제로부터 16시간 경과후에 있어서의 점안제 3~6의 점안 개시전(베이스라인)부터의 평균 안압 변화(mmHg)를 플라시보 점안제의 동평균 안압 변화와의 차로서 산출했다. 결과를 표 4에 나타낸다.

표 4

최종 점안제로부터 16시간 경과후에 있어서의 평균 안압 변화(mmHg) (대플라시보 점안제)	
점안제 3	- 1. 9
점안제 4	- 3. 1
점안제 5	- 5. 2
점안제 6	- 4. 0

[0130]

표 4에서 분명한 바와 같이, 점안제 4~6은 모두 점안제 3보다 높은 안압 하강 작용을 나타냈다. 따라서, 점안제 4~6과 같이 본 화합물 A의 함유량이 0.001%~0.003%(w/v)인 경우에, 특히 우수한 안압 하강 작용을 나타냈다. 또한, 부작용의 점에서도, 의약품으로서 충분히 용인할 수 있는 것이었다.