



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0034365
(43) 공개일자 2009년04월07일

(51) Int. Cl.

A61K 31/16 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7002001

(22) 출원일자 2009년01월30일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년01월30일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/074603

국제출원일자 2007년07월27일

(87) 국제공개번호 WO 2008/014457

국제공개일자 2008년01월31일

(30) 우선권주장

60/820,735 2006년07월28일 미국(US)

(71) 출원인

알콘 리서치, 리미티드

미국 텍사스 포트 워쓰 사우쓰 프리웨이 6201(우: 76134)

(72) 발명자

칼리어 주니어 로버트

미국 텍사스주 76016 알링턴 빅 베어 레이크 드라이브 3701

캐핀 마이클

미국 텍사스주 76016 알링턴 실크우드 트레일 3602

야니 존

미국 텍사스주 76028 버얼슨 도니브룩 드라이브 2821

(74) 대리인

이온선, 최규팔

전체 청구항 수 : 총 19 항

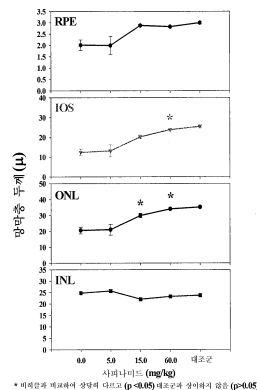
(54) 외부 망막 질환을 치료하는데 유용한 모노아민 산화효소 저해제

(57) 요약

모노아민 산화효소를 억제하는 화합물로 외부 망막 질환을 치료하는 조성물 및 방법이 개시된다.

대표도 - 도2

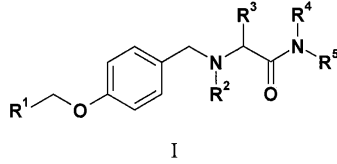
사피나미드를 이용한 치료에 의한 망막혈관의 예방



특허청구의 범위

청구항 1

일반식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체인 모노아민 산화효소 저해제의 치료적 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 외부 망막 질환을 치료하는 방법:



상기식에서,

R^1 은 C_5 - C_7 사이클로알킬; 페닐 (비치환) 또는 하나 이상의 할로겐 또는 CF_3 로 독립적으로 치환되는 페닐이고;

R^2 는 H, C_1 - C_3 알킬이며;

R^3 는 H, C_1 - C_3 알킬 (비치환) 또는 OR^6 로 치환되는 C_1 - C_3 알킬이고;

R^4 , R^5 는 독립적으로 H, C_1 - C_3 알킬이며;

R^6 는 H, C_1 - C_2 알킬이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^1 이 C_5 - C_7 사이클로알킬; 페닐 (비치환) 또는 1개 또는 2개의 F, Cl 또는 CF_3 로 독립적으로 치환되는 페닐이고;

R^2 가 H, C_1 - C_2 알킬이며;

R^3 가 H, C_1 - C_2 알킬 (비치환) 또는 OR^6 로 치환되는 C_1 - C_2 알킬이고;

R^4 , R^5 가 독립적으로 H, C_1 - C_2 알킬이며;

R^6 가 H, C_1 - C_2 알킬인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R^1 이 페닐 (비치환) 또는 1개 또는 2개의 F, Cl로 독립적으로 치환되는 페닐이고;

R^2 가 H, CH_3 이며;

R^3 가 H, C_1 - C_2 알킬 (비치환) 또는 OR^6 로 치환되는 C_1 - C_2 알킬이고;

R^4 , R^5 가 독립적으로 H, CH_3 이며;

R^6 가 H, CH_3 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서, R^1 이 3-플루오로페닐이고;

R^2 가 H이며;

R^3 가 CH_3 이고;

R^4 , R^5 가 H인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 화합물은 사피나미드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 질환은 AMD; RP 및 다른 형태의 유전성 변성 망막 질환; 망막 박리 및 망막 열공; 황반 주름; 외부 망막에 영향을 미치는 허혈; 당뇨병성 망막증; 광역학 요법 (PDT)을 포함한 레이저 요법 (그리드, 국소 및 범망막)과 관련된 손상; 외상; 외과 수술 (망막 전위, 망막하 수술 또는 유리체 절제술) 또는 광유도성 의원성 망막증; 및 망막 이식물의 보존으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 질환은 AMD, RP, 및 당뇨병성 망막증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 질환은 AMD인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 조성물 중의 모노아민 산화효소 저해제의 양은 약 0.01 내지 약 2%인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

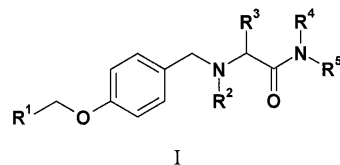
제 1 항에 있어서, 투여는 국소 안내 투여, 유리체내 주사, 경구 투여, 안구 뒤쪽 투여, 결막하 투여, 테논낭하 투여, 경피 투여, 정맥내 투여, 복강내 투여, 피하 투여, 지속방출되는 생분해성 폴리머, 리포솜을 통한 투여, 및 미니펌프를 통한 투여로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 방법을 통해 행해지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 투여는 국소 전달을 통해 행해지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

일반식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체인 모노아민 산화효소 저해제의 치료 적 유효량을 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 망막 변성을 치료하거나 예방하는 방법:



상기식에서,

R^1 은 C_5 - C_7 사이클로알킬; 페닐 (비치환) 또는 하나 이상의 할로겐 또는 CF_3 로 독립적으로 치환되는 페닐이고;

R^2 는 H, C_1 - C_3 알킬이며;

R^3 는 H, C_1-C_3 알킬 (비치환) 또는 OR^6 로 치환되는 C_1-C_3 알킬이고;

R^4 , R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬이며;

R^6 는 H, C_1-C_2 알킬이다.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 모노아민 산화효소 저해제는 사피나미드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제 12 항에 있어서, 질환은 AMD; RP 및 다른 형태의 유전성 변성 망막 질환; 망막 박리 및 망막 열공; 황반 주름; 외부 망막에 영향을 미치는 허혈; 당뇨병성 망막증; 광역학 요법 (PDT)을 포함한 레이저 요법 (그리드, 국소 및 범망막)과 관련된 손상; 외상; 외과 수술 (망막 전위, 망막하 수술 또는 유리체 절제술) 또는 광유도성 의원성 망막증; 및 망막 이식물의 보존으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 질환은 AMD, RP, 및 당뇨병성 망막증으로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 질환은 AMD인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 12 항에 있어서, 조성물 중의 모노아민 산화효소 저해제의 양은 약 0.01 내지 약 2%인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

제 12 항에 있어서, 투여는 국소 안내 투여, 유리체내 주사, 경구 투여, 안구 뒤쪽 투여, 결막하 투여, 테논낭하 투여, 경피 투여, 정맥내 투여, 복강내 투여, 피하 투여, 지속방출되는 생분해성 폴리머, 리포솜을 통한 투여, 및 미니펌프를 통한 투여로 구성되는 그룹 중에서 선택되는 방법을 통해 행해지는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 투여는 국소 전달을 통해 행해지는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 모노아민 산화효소 저해제인 화합물, 및 눈의 급성 또는 만성 변성 증상 또는 질환으로 인한 외부 망막 질환의 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 가령성 황반변성증 (AMD)은 65세의 성인에게서는 약 20%, 75세 이상에서는 37%로 발생이 증가되는 고령자에 있어서의 주된 실명 원인이다. 비삼출성 AMD는 드루젠 축적, 및 외부 망막, 망막 색소 상피 (RPE), 부르크막 (Bruch's membrane) 및 맥락 모세관관 (choriocapillaris)에 있어서의 간상체 및 추체 광수용체의 위축을 특징으로 하는데 반해, 삼출성 AMD는 맥락막 혈관신생을 유도한다 (Green and Enger, Ophthalmol, 100:1519-35, 1993; Green et al., Ophthalmol, 92:615-27, 1985; Green and Key, Trans Am Ophthalmol Soc, 75:180-254, 1977; Bressler et al., Retina, 14:130-42, 1994; Schneider et al., Retina, 18:242-50, 1998; Green and Kuchle (1997). In: Yannuzzi, L.A., Flower, R. W., Slakter, J.S. (Eds.) Indocyanine green angiography.

St. Louis: Mosby, p. 151-6). 망막 색소 변성증 (RP)은 추체 광수용체 및 하층 색소 상피의 이차성 위축과 함께 간상체 변성을 특징으로 하는 유전성 이영양증 그룹을 나타낸다 (Pruett, Trans Am Ophthalmol Soc, 81:693-735, 1983; Heckenlively, Trans Am Ophthalmol Soc, 85:438-470, 1987; Pagon, Sur Ophthalmol, 33:137-177, 1988; Berson, Invest Ophthalmol Vis Sci, 34:1659-1676, 1993; Nickells and Zack, Ophthalmic Genet, 17:145-65, 1996). 망막 변성 질환, 예컨대 AMD 및 RP의 병인은 광범위하며, 정상인 또는 유전적으로 걸리기 쉬운 사람에게 있어서의 환경 요인에 의해 유발될 수 있다. 지금까지는 각종 외부 망막 변성과 관련될 수 있는 100개 이상의 유전자가 맵핑되어 클로닝되어 있다.

<3> 노광은 망막 변성 질환, 예컨대 AMD의 진행의 요인으로서 식별된 환경 요인이다 (Young, Sur Ophthalmol, 32:252-269, 1988; Taylor, et al., Arch Ophthalmol, 110:99-104, 1992; Cruickshank, et al., Arch Ophthalmol, 111:514-518, 1993). 망막 세포에 대한 광 손상에 이르는 광산화 스트레스는 하기의 이유로 망막 변성 질환을 연구하는데 유용한 모델이 되는 것으로 나타났다: 손상은 주로 외부 망막의 광수용체 및 망막 색소 상피 (RPE)에 대한 것으로, 동일 세포는 유전성 변성 질환에 영향을 미치며 (Noell et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 5, 450-472, 1966; Bressler et al., Sur Ophthalmol, 32, 375-413, 1988; Curcio et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 37, 1236-1249, 1996); 아포토시스는 광수용체 및 RPE 세포가 AMD 및 RP에서 손실되는 세포사 메카니즘으로, 광산화에 의한 세포 상해에 의해 발생되며 (Ge-Zhi et al., Trans Am Ophthalmol Soc, 94, 411-430, 1996; Abler et al., Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 92, 177-189, 1996; Nickells and Zack, Ophthalmic Genet, 17:145-65, 1996); 광은 AMD 및 RP의 진행에 대한 환경 리스크 요인으로서 관련되어 있고 (Taylor et al., Arch Ophthalmol, 110, 99-104, 1992; Naash et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 37, 775-782, 1996); 광산화 손상을 억제하는 치료적 개입은 또한 유전성 변성 망막 질환의 동물 모델에서 효과적인 것으로 나타나 있다 (LaVail et al., Proc Nat Acad Sci, 89, 11249-11253, 1992; Fakforovich et al., Nature, 347, 83-86, 1990; Frasson et al., Nat. Med. 5, 1183-1187, 1990).

<4> 다수의 상이한 화합물 군은 망막 광산화 손상을 최소화하는 각종 동물 모델에서 확인되었다. 이들은 산화방지제, 예컨대 아스코르브산염 (Organisciak et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 26:1589-1598, 1985), 디메틸티오우레아 (Organisciak et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 33:1599-1609, 1992; Lam et al., Arch Ophthalmol, 108:1751-1752, 1990), α -토코페롤 (Kozaki et al., Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 98:948-954, 1994) 및 β -카로틴 (Rapp et al., Cur Eye Res, 15:219-232, 1995); 칼슘 길항제, 예컨대 플루나리진 (Li et al., Exp Eye Res, 56: 71-78, 1993; Edward et al., Arch Ophthalmol, 109, 554-622, 1992; Collier et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 36:S516); 성장 인자, 예컨대 염기성 섬유아세포 성장 인자, 뇌 유래 신경 인자, 모양체 신경 영양 인자, 및 인터로킨-1- β (LaVail et al., Proc Nat Acad Sci, 89, 11249-11253, 1992); 글루코코르티코이드, 예컨대 메틸프레드니솔론 (Lam et al., Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 231, 729-736, 1993) 및 텍사메타손 (Fu et al., Exp Eye Res, 54, 583-594, 1992); 철 킬레이트제, 예컨대 데스페리옥사민 (Li et al., Cur Eye Res, 2, 133-144, 1991); NMDA 길항제, 예컨대 엘리프로딜 및 MK-801 (Collier et al., Invest Ophthalmol Vis Sci, 40:S159, 1999)을 포함한다.

<5> 모노아민 산화효소 (MAO) 저해제는 아포토시스 유발을 억제하는 것으로 나타난다. 이러한 억제는 스캐빈저 단백질 Cu/Zn 슈퍼옥사이드 디스무타아제 (SOD1) 및 Mn 슈퍼옥사이드 디스무타아제 (SOD2), 및 암 유전자 Bcl-2, Bcl-XL, Bax, 일산화탄소 합성 효소, c-JUN 및 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 탈수소 효소에 대한 유전자 발현의 변경으로 인한 것으로 여겨진다. 라사길린 (1 mg/kg), MAO-B 저해제는 마우스 폐색성 두부 외상 모델에 있어서의 운동 기능 및 공간 기억의 회복을 상당히 촉진시키는 것으로 나타났다. 게다가, 뇌부종은 40 내지 50% 감소되었다. 특정한 다른 MAO 저해제는 다른 질환에 대하여 기술되어 있다. 망막에 있어서, MAO 저해제 셀레길린 및 데스메틸셀레길린은 신경절 세포를 NMDA에 의한 흥분 독성으로부터 보호하는 것으로 나타났다 (Takahata et al., Eur J Pharmacol, 458(1-2):81-9, 2003). 데프레닐도 또한 신경절 세포가 시신경 좌절되는 것을 보호하거나 (Buys et al., Cur Eye Res, 14(2): 119-126, 1995), 혈청 고갈을 방지하는 것으로 나타났다 (Ragaiey et al., J Ocul Pharmacol Ther, 13(5):479-88, 1997). 디스크 셰딩 (disk shedding) 및 자가탐식 분해의 광수용체 리듬에 대한 클로르길린, MAO-A 저해제의 효과가 보고되어 있다 (Reme et al., Trans Ophthalmol Soc U K, 103 (Pt 4):405-10, 1983).

<6> 미국 특허 제5,263,957호는 N-페닐알릴 치환된 α -아미노 카복사미드 유도체를 기재하고 있다. 기재된 화합물은 항간질제, 항과킨슨제, 신경보호제, 항우울제, 항경련제, 및/또는 최면제로서 유용하다고들 한다. 미국 특허 제5,263,957호는 외부 망막 질환을 치료하는데 있어서의 이러한 화합물의 용도에 관해서는 언급하고 있지 않다. 사실상, 안과 증상에 대해서는 전혀 언급되어 있지 않다.

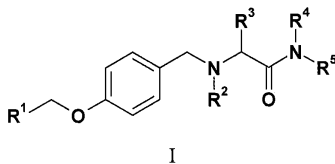
- <7> 미국 특허 제5,945,454호는 2-(4-치환된)-벤질아미노-2-메틸-프로판아미드 및 치료제로서의 이의 용도를 기재하고 있다. 이 화합물은 중추신경계에 활성을 나타내는 것으로 기재되어 있으며, 안구 손상 또는 망막증을 포함한 중추신경계의 질환에 있어서의 용도를 제시하고 있다. 중요한 것은 본 발명의 화합물이 상술한 방법에 있어서의 용도에 기재된 화합물에 포함되지 않는다는 것이다.
- <8> 미국 특허 제5,242,950호는 L-데프레닐 또는 이의 염을 투여함으로써, 황반 변성증을 치료하는 방법을 기재하고 있다. L-데프레닐은 선택적 MAO-B 저해제이다. L-데프레닐은 경구 또는 경피 투여된다. 미국 특허 제5,242,950호는 다른 종류의 MAO 저해제의 사용도, 경구 또는 경피 이외의 전달 방법도 전혀 시사하고 있지 않다. 미국 특허 제5,981,598호는 데프레닐 화합물을 투여하여, 녹내장을 치료하는 방법을 기재하고 있다. 미국 특허 제5,981,598호 또는 미국 특허 제5,242,950호의 방법에서 사용되는 개시된 화합물은 본 발명의 화합물과 상당히 상이하다. 사실상, "데프레닐 화합물"은 "데프레닐과 구조적으로 유사한 데프레닐 화합물"로서 미국 특허 제5,981,598호에 정의되어 있으므로, 본 발명의 바람직한 화합물에서 제외된다.
- <9> WO 2005/039591은 MAO-B 저해제인 벤즈아제핀 유도체를 기재하고 있다. 상기 공보에 기재된 화합물은 본 발명의 화합물과 상당히 상이하다.
- <10> 상술한 공보 중 어느 것도 광수용체 및/또는 망막 색소 상피 세포의 소실 또는 손상으로 인한 망막 변성을 억제하거나 방지하는 본 발명의 화합물의 용도에 대해서는 전혀 언급하고 있지 않다. 필요한 것은 이러한 심각한 보기에 협약한 질환을 치료하기 위한 훨씬 더 효과적인 화합물 및 방법이다.

발명의 상세한 설명

- <11> 본 발명은 외부 망막 질환, 특히 AMD; RP 및 다른 형태의 유전성 변성 망막 질환; 망막 박리 및 망막 열공; 황반 주름; 외부 망막에 영향을 미치는 허혈; 당뇨병성 망막증; 광역학 요법 (PDT)을 포함한 레이저 요법 (그리드, 국소, 및 범망막)과 관련된 손상; 외상; 외과 수술 (망막 전위, 망막하 수술, 또는 유리체 절제술) 또는 광유도성 의원성 망막증을 치료하고; 망막 이식물을 보존하는데 유용한 것으로 밝혀진 MAO-A/B 및 B 저해제에 관한 것이다. 본 명세서에 사용된 외부 망막은 RPE, 광수용체, 뮐러 세포 (이들의 프로세스가 외부 망막에 미치는 범위까지), 및 외망상층을 포함한다. 화합물은 전신 또는 국소 안구 전달을 위해 제형화된다.

실시예

- <15> (화학 부분)
- <16> 본 발명의 목적은 일반식 I의 화합물이다:



- <17>
- <18> 상기식에서,
- <19> R¹은 C₅-C₇ 사이클로알킬; 페닐 (비치환) 또는 하나 이상의 할로겐 또는 CF₃로 독립적으로 치환되는 페닐이고;
- <20> R²는 H, C₁-C₃ 알킬이며;
- <21> R³는 H, C₁-C₃ 알킬 (비치환) 또는 OR⁶로 치환되는 C₁-C₃ 알킬이고;
- <22> R⁴, R⁵는 독립적으로 H, C₁-C₃ 알킬이며;
- <23> R⁶는 H, C₁-C₂ 알킬이다.
- <24> 바람직한 일반식 I의 화합물은:
- <25> R¹이 C₅-C₇ 사이클로알킬; 페닐 (비치환) 또는 1개 또는 2개의 F, Cl 또는 CF₃로 독립적으로 치환되는 페닐이고;

- <26> R^2 가 H, C_1-C_2 알킬이며;
- <27> R^3 가 H, C_1-C_2 알킬 (비치환) 또는 OR^6 로 치환되는 C_1-C_2 알킬이고;
- <28> R^4 , R^5 가 독립적으로 H, C_1-C_2 알킬이며;
- <29> R^6 가 H, C_1-C_2 알킬인 화합물이다.
- <30> 더욱 바람직한 일반식 I의 화합물은:
- <31> R^1 이 페닐 (비치환) 또는 1개 또는 2개의 F, Cl로 독립적으로 치환되는 페닐이고;
- <32> R^2 가 H, CH_3 이며;
- <33> R^3 가 H, C_1-C_2 알킬 (비치환) 또는 OR^6 로 치환되는 C_1-C_2 알킬이고;
- <34> R^4 , R^5 가 독립적으로 H, CH_3 이며;
- <35> R^6 가 H, CH_3 인 화합물이다.
- <36> 가장 바람직한 일반식 I의 화합물은:
- <37> R^1 이 3-플루오로페닐이고;
- <38> R^2 가 H이며;
- <39> R^3 가 CH_3 이고;
- <40> R^4 , R^5 가 H인 화합물인 (S) 및 (R) 화합물, 특히 (S) 이성질체 (사피나미드)이다.
- <41> 일반식 I의 화합물은 공지된 화합물로, 미국 특허 제5,263,957호에 기재된 방법에 따라 제조된다.
- <42> (생물 부분)
- <43> 망막 질환은 종종 조직에 악영향을 미치며, 수백만 명의 환자의 시각 기능 저하를 가져올 수 있다. 예를 들면, 망막 조직은 망막 변성 질환, 예컨대 AMD의 진행의 원인인 것으로 알려진 환경 요인, 예컨대 노광에 의해 손상될 수 있다 (Young 1988; Taylor et al. 1992; Cruickshank et al. 1993). 지금까지는, 망막의 신경 변성 장애에 대한 효과적인 치료는 없다. 황반 변성증의 초기 단계는 통상 이의 효능이 클리닉에서 입증되지 않은 산화방지제 또는 항염증약을 병용하여 치료된다. 심각한 실명을 가져오는 황반 변성증의 발달 단계는 망막하강의 막 제거술, 레이저 광응고술, 광역학 요법에 의해 치료되거나, 최근에는 삼출성 AMD에 걸린 환자에게서 VEGF 저해약으로 치료된다. 지도형 위축으로서 공지된 건성 AMD의 진행 형태에 이용할 수 있는 승인된 치료법은 없다. 레이저 요법은 또한 당뇨병성 망막증의 치료에도 이용된다. 망막의 레이저 광응고술 및 망막하막 또는 유리체 막 제거술이 생존 망막 신경 세포의 파괴를 가져온다는 것에 주목하는 것이 중요하다. MAO 저해제에 의한 외부 망막 손상의 예방 또는 감소는 가령성 황반 변성증 및/또는 황반 변성증 및 다른 망막증의 처치에 대한 독특한 신규한 치료 방법이다.
- <44> 본 발명자에 의해 사용된 광 손상 패러다임에 있어서, 산화방지제는 고 용량으로 효과가 없거나 (α -토코페롤), 조금만 효과적이다 (아스코르브산염, 비타민 E 유사체). 유사하게는, 다수의 칼슘 길항제 (플루나리진, 니카르디핀)는 광유도성 기능 또는 형태 변화를 예방하는데 꽤 효과적이지만, 다른 것들 (니페디핀, 니모디핀, 페라파밀)은 효과가 없다. 예상외로, 본 발명의 화합물이 이러한 광 손상 패러다임에서 산화방지제보다 50 내지 100 배 더 효능이 있으므로, 외부 망막 질환의 치료에 유용하다.
- <45> 모노아민 산화효소 (MAO)는 미토콘드리아 외막의 내재성 단백질이며, 중추신경계 (CNS) 및 말초신경계 (PNS)에서의 아민의 불활성화에 중요한 역할을 한다. 인간 CNS에 있어서, MAO-A 동질 효소는 세로토닌 및 노라드레날

린의 탈아미노화에 관여하며, MAO-B 동질 효소는 도파민의 탈아미노화에 관여한다. 초기 열의 후에, MAO-A 및 비선택성 MAO 저해제의 사용은 특히, 교감신경 흥분제 또는 티라민 함유 식품과 함께 고혈압 반응을 초래하는 가능한 광범위한 MAO 유도성 약물 및 MAO 유도성 식품 상호작용에 의해 제한되어 왔다. MAO-B 동질 효소의 저해제는 원숭이 및 마우스 MPTP 모델, 마우스 두부 외상 모델; 래드에 있어서의 안면 신경 축삭절단; 및 설치류에 있어서의 급성 약물 유도성 도파민 작용성 운동 기능 장애를 포함한 다수의 모델에 있어서의 신경 보호 및 신경 구제 특성을 입증하였다. 장시간 작용형 MAO-B 저해제 (데프레닐, 셀레길린)도 불면증, 구역질, 양성 심장 부정맥, 현기증 및 두통과 관련되어 있다.

<46> 본 발명은 외부 망막 질환을 치료하기 위한 일반식 I의 MAO 저해제 또는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한 약제학적으로 허용가능한 유도체의 용도를 고찰한다. 어구 "약제학적으로 허용가능한"은 화합물이 외부 망막 질환의 치료에 안전하게 사용될 수 있다는 것을 의미한다. 본 명세서에 사용된 외부 망막은 RPE, 광수용체, 필러 세포 (이들의 프로세스가 외부 망막에 미치는 범위까지), 및 외망상층을 포함한다. 화합물은 전신 또는 국소 안구 전달을 위해 제형화된다.

<47> MAO A/B 및 B의 단시간 작용형 저해제가 본 발명의 방법에 유용한 것으로 고려되나, 바람직한 MAO 저해제는 MAO-B 수용체의 강력한 단시간 작용형 저해제, 예컨대 본 명세서에 구체적으로 기재된 화합물이다. 바람직한 화합물은 2-([4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질]-메틸-아미노)-아세트아미드, (S)-2-[4-(2-플루오로-벤질옥시)-벤질아미노]-프로피온아미드, (S)-2-[4-(4-플루오로-벤질옥시)-벤질아미노]-프로피온아미드, (S)-2-[4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질아미노]-프로피온아미드, (R)-2-[4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질아미노]-3-하이드록시-프로피온아미드, (S)-2-(4-사이클로헥실메톡시-벤질아미노)-프로피온아미드, (S)-2-[4-(3-플루오로-벤질옥시)-벤질아미노]-3-하이드록시-프로피온아미드, (S)-2-[4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질아미노]-3-하이드록시-프로피온아미드, (S)-2-([4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질]-메틸-아미노)-프로피온아미드, (S)-2-[4-(3-플루오로-벤질옥시)-벤질아미노]-프로피온아미드 (사피나미드), (S)-2-[4-(3-플루오로-벤질옥시)-벤질아미노]-프로피온아미드 (사피나미드) 또는 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체 또는 유사체 또는 염을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기에 가장 바람직한 화합물은 사피나미드 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체, 유사체 또는 염이다.

<48> 외부 망막 질환은 정상인 또는 유전적으로 걸리기 쉬운 개인에 있어서의 광수용체 및 RPE 세포의 급성 및 만성 환경 유발 (외상, 허혈, 광산화 스트레스) 변성 증상을 포함한다. 이러한 질환은 가령성 황반변성증 (AMD); 망막 색소 변성증 (RP) 및 다른 형태의 유전성 변성 망막 질환; 망막 박리; 망막 열공; 황반 주름; 외부 망막에 영향을 미치는 허혈; 당뇨병성 망막증; 광역학 요법 (PDT), 온열 요법 또는 동결 요법을 포함한 레이저 요법 (그리드, 국소 및 범망막)과 관련된 손상; 외상; 외과 수술 (망막 전위, 망막하 수술 또는 유리체 절제술) 또는 광유도성 의원성 망막증; 및 망막 이식물의 보존을 포함하나, 이들에 한정되지 않는다.

<49> 시험관 내 및 생체 내에서의 강력한 선택적 MAO-B의 저해제인 본 발명의 화합물 (마이크로몰 이하 내지 나노몰 범위의 IC₅₀)은 통상 MAO-A에 대한 관련 효과를 나타내지 않는다. 마우스에서 경구 투여한 후에, 화합물은 물질의 1회 용량 투여 후에 8 내지 16 시간의 완전한 활성 회복을 갖는 강력한 단시간 작용형 MAO-B 저해제로서 작용한다.

<50> 본 발명의 방법에 유용한 화합물의 MAO 저해 활성은 당업자에 공지된 각종 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 하기에 기재된 방법 1 및 방법 2는 MAO B 저해 활성을 측정하기 위한 유용한 분석예이다.

<51> 방법 1:

<52> 시험관 내에서의 MAO-A 및 MAO-B 효소 활성 분석

<53> - 막 분획 (조제의 미토콘드리아 분획)

<54> 수컷 위스타 (Wistar) 래트 (Harlan, Italy - 175 내지 200 g)를 얇은 마취하에 희생시켜, 뇌를 신속하게 제거하여, 0.1 M EDTA, pH 7.4를 함유하는 얼음같이 차가운 0.32 M 수크로스 완충액 8배 용적에서 균질화하였다. 조제의 호모제네이트를 +4℃에서 10 분간 2220 rpm으로 원심 분리하여, 상청액을 회수하였다. 펠릿을 균질화하여, 다시 원심 분리하였다. 2개의 상청액을 풀 (pool)하여, 10 분간 9250 rpm으로 원심 분리하였다. 펠릿을 새로운 완충액에 재현탁시켜, +4℃에서 10 분간 11250 rpm으로 원심 분리하였다. 얻어진 펠릿을 -80℃로 보관하였다.

<55> - 시험관 내에서의 효소 활성 분석

- <56> 효소 활성을 각각 MAO-A 및 MAO-B에 대한 기질 ^{14}C -세로토닌 (5-HT) 및 ^{14}C -페닐에틸아민 (PEA)을 사용하여, 방사선 효소 분석법으로 평가하였다.
- <57> 미토콘드리아 펠릿 (500 μg 단백질을) 0.1 M 포스페이트 완충액 (pH 7.4)에 재현탁시켰다. 현탁액 500 μl 를 테스트 화합물 또는 완충액의 50 μl 용액에 가해, 37°C에서 30 분간 배양 (전배양)한 다음에, 기질 (50 μl)을 가하였다. 37°C에서 30 분간 (^{14}C -5-HT, 5 μM) 또는 37°C에서 10 분간 (^{14}C -PEA, 0.5 μM) 배양하였다.
- <58> 37% HCl 또는 과염소산 0.2 ml를 가해, 반응을 중지하였다. 원심 분리 후에, 탈아미노화된 대사 산물을 디에틸 에테르 (5-HT) 또는 톨루엔 (PEA) 3 ml로 추출하여, 방사성 유기상을 90% 효율로 액체 신틸레이션 분광법으로 측정하였다. MAO 활성의 결과로서 생성된 중성 및/또는 산성 대사 산물의 양을 용출액의 방사능을 측정함으로써 얻었다.
- <59> 저해제의 부재하에서의 대조 활성과 비교한, 방사능 비율에 상당하는 샘플의 MAO의 활성을 변환된 기질의 nmole/mg 단백질을/min으로 나타내었다.
- <60> 약물 저해 곡선을 각각 이중으로 나타낸 적어도 8개의 상이한 농도점 (10^{-10} 내지 10^{-5} M)에서 얻었다. IC_{50} 값 (50%의 효소 활성을 억제하는 약물 농도)을 비선형 회귀 분석을 이용하여 측정한 신뢰 구간으로 계산하였다 (베스트 피팅에 의한 컴퓨터 프로그램 (best fitting aided-computer program)).
- <61> 방법 1에 기재된 절차를 이용하여, 표 1에 나타난 데이터를 산출하였다.
- <62> 방법 2:
- <63> 생체 외에서의 MAO-B 저해
- <64> 테스트 화합물을 20 mg/kg의 단위 용량으로 수컷 C57BL 마우스 (Harlan, Italy, 25 내지 27 g)에게 경구 투여하였다. 다양한 시간 간격 (1, 2, 4, 8 및 24시간)에서, 동물을 희생시켜, 뇌를 제거하고, 피질을 절개하여, -80°C로 보관하였다. 조제의 호모제네이트 (0.5%)를 0.1 M 포스페이트 완충액 (pH 7.4)에서 제조하여, 새로이 사용하였다. MAO-A 및 MAO-B 활성을 상술한 바와 같이 평가하였다.

<65> 표 1:

<66> 래트 뇌 미토콘드리아에 있어서의 본 발명의 일부 화합물의 시험관 내에서의 MAO-A 및 MAO-B 저해

화합물	MAO A	MAO
	IC_{50} , μM	
2-{[4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질]-메틸-아미노}-아세트아미드	50	0.04
(S)-2-[4-(2-플루오로-벤질옥시)-벤질아미노]-프로피온아미드	228	0.18
(S)-2-[4-(4-플루오로-벤질옥시)-벤질아미노]-프로피온아미드	93	0/06
(S)-2-[4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질아미노]-프로피온아미드	114	0.03
(R)-2-[4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질아미노]-3-하이드록시-프로피온아미드	>100	0.11
(S)-2-(4-사이클로헥실메톡시-벤질아미노)-프로피온아미드	301	0.03
(S)-2-[4-(3-플루오로-벤질옥시)-벤질아미노]-3-하이드록시-프로피온아미드	100	0.14
(S)-2-[4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질아미노]-3-하이드록시-프로피온아미드	84	0.04
(S)-2-{[4-(3-클로로-벤질옥시)-벤질]-메틸-아미노}-프로피온아미드	82	0.06
(S)-2-[4-(3-플루오로-벤질옥시)-벤질아미노]-프로피온아미드 (사피나미드)	584	0.09

<68> 방법 3:

<69> 래트의 광산화에 의한 망막증 모델에 있어서의 MAO 저해제의 신경 보호 활성

<70> 광 망막증은 가시광선 또는 근자외선의 흡수에 의한 RPE 및 신경 망막의 과잉 흥분으로 인한 것이다. 병변 중증도는 파장, 조사량, 노광 기간, 종류, 안구 색소 침착, 및 연령에 의존한다. 손상은 세포막의 과산화, 미토콘드리아내 효소, 예컨대 시토크롬 산화 효소의 불활성화, 및/또는 세포내 칼슘 증가로 인한 것일 수 있다. 광산화 스트레스로 인한 세포 손상은 아포토시스에 의한 세포사를 유도한다 (Shahinfar, et al, 1991, Current Eye Research, Vol. 10:47-59; Abler, et al., 1994, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol.

35(Suppl):1517). 산화 스트레스에 의한 아포토시스는 의원성 망막증, 황반 변성증, RP 및 다른 형태의 유전성 변성 질환, 허혈성 망막증, 망막 열공, 망막 박리, 녹내장 및 망막 신생 혈관을 포함한 다수의 안구 병변의 원인에 관계가 있다 (Chang, et al., 1995, Archives of Ophthalmology, Vol. 113:880-886; Portera-Cailliau, et al., 1994, Proceedings of National Academy of Science (U.S.A.), Vol. 91 :974-978; Buchi, E. R., 1992, Experimental Eye Research, Vol. 55:605-613; Quigley, et al., 1995, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 36:774-786). 광 유도성 망막 손상이 마우스 (Zigman, et al., 1975, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 14:710-713), 래츠 (Noell, et al., 1966, Investigative Ophthalmology and Visual Science, Vol. 5:450-473; Kuwabara, et al., 1968, Archives of Ophthalmology, Vol. 79:69-78; LaVail, M. M., 1976, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 15:64-70), 토끼 (Lawwill, T., 1973, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 12:45-51), 및 다람쥐 (Collier, et al., 1989; In LaVail et al., Inherited and Environmentally Induced Retinal Degenerations. Alan R. Liss, Inc., New York; Collier, et al., 1989, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 30:631-637), 인간 이외의 영장류 (Tso, M. O. M., 1973, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 12:17-34; Ham, et al., 1980, Vision Research, Vol. 20:1105-1111; Sperling, et al., 1980, Vision Research, Vol. 20:1117-1125; Sykes, et al., 1981, Investigative Ophthalmology & Visual Science, Vol. 20:425-434; Lawwill, T., 1982, Transactions of the American Ophthalmology Society, Vol. 80:517-577), 및 인간 (Marshall, et al, 1975, British Journal of Ophthalmology, Vol. 59:610-630; Green, et al, 1991, American Journal of Ophthalmology, Vol. 112:520-27)에서 관찰되었다. 인간에 있어서, 환경 방사선으로의 만성 노출은 또한 ARMD의 위험 인자에 관계가 있다 (Young, R. W., 1988, Survey of Ophthalmology, Vol. 32:252-269; Taylor, et al., 1992, Archives of Ophthalmology, Vol. 110:99-104; Cruickshank, et al., 1993, Archives of Ophthalmology, Vol. 111 :514-518).

<71> 사피나미드를 이용한 광산화 손상의 예방:

<72> 망막 기능의 광유도 변화량 (망막전위도 (ERG))을 측정하여, 망막 형태 변화를 평가함으로써, 청색광 노출에 의한 광화학적 손상 유도에 대하여 망막 세포를 보호하기 위한 사피나미드, 단시간 작용형 MAO-B 저해제의 효능을 평가하였다. 상당한 망막 기능의 용량 의존성 보호를 사피나미드 (5 내지 60 mg/kg)를 투여한 래트에 있어서 5 일간의 회복 기간 후에 노광된 래트에서 측정하였다. ERG는 사피나미드를 투여한 래트 (15 내지 60 mg/kg)에 있어서의 1개월간의 회복 기간 후에는 정상과 그다지 다르지 않았다.

<73> 대상:

<74> 수컷 스프래그 다우리 (Sprague Dawley) 래트를 약물 또는 비히클 실험 그룹에 무작위로 할당하였다. 비히클을 투여한 래트 (N=15) 또는 약물 처리를 행한 래트 (사피나미드: 5 mg/kg, N=10; 15 mg/kg, N=10; 30 mg/kg, N=10; 및 60 mg/kg, N=9)에게 6 시간의 노광 (스펙트럼 여과된 청색광 (~220 fc)) 48, 24 및 0 시간 전 및 노광 24 및 48 시간 후에 예비투여하였다 (IP). 대조군 래트를 정상 사이클 노광하에 이들의 홈 케이지에 수용하였다. 대조군 래트에 비히클 또는 약물을 투여하지 않았다.

<75> 망막 기능 평가:

<76> ERG는 라이트 플래시에 대한 눈의 전기적 응답의 비침습성 임상적 측정이다. a파 및 b파는 망막 기능의 진단에 사용되는 ERG의 2개의 성분이었다. a파는 외부망막 기능을 반영하며, 광수용체와 RPE의 상호작용에 의해 발생되는 반면에, b파는 특히 양극 세포에 대한 내부 망막 기능을 반영한다. 내부 망막이 이러한 노광에 의해 크게 손상되지 않지만, b파는 광수용체 인풋의 결핍으로 인해 약화된다. a파 진폭 또는 잠복기의 변화는 외부 망막 병변의 진단에 사용된다. ERG는 암순응된 마취 래트 (케타민-HCl, 75 mg/kg; 크실라진, 6 mg/kg)로부터 5일간의 회복 기간 후에 기록되었다. 라이트 플래시에 대한 눈의 전기적 응답을 전체야를 조사하여 이끌어내었다. 강도가 증가하는 라이트 플래시 시리즈에 대한 ERG를 디지털화하여, 파형의 시간 특성 및 응답 전압-로그 강도 관계를 분석하였다.

<77> 망막 병변의 광학 현미경 평가:

<78> 안구 조직을 파라포름알데히드와 글루타르알데히드의 혼합물에 배치하여, 상행 (ascending) 에탄올계에서 탈수하고, JB-4 플라스틱 수지에 끼워 넣어, 1 내지 1.5 마이크론 두께의 섹션을 현미경에 부착된 정량적 컴퓨터 화상 해석 시스템을 이용하여 분석하였다. 망막 색소 상피 (RPE), 외핵층 (ONL) 및 내과립층 (INL) 두께, 및 미토콘드리아가 위치하는 내절 (IS) 및 감광성 광안료를 함유하는 외절 (OS) 길이를 측정하여, 외부 망막 보호를

평가하였다. INL이 노광에 의해 크게 영향을 받지 않기 때문에, 이 층은 추가의 대조 측정으로서 제공되었다.

<79>

결과:

<80>

비히클을 투여한 래트는 청색광 노출에 의해, 노광 5일 후에 측정되는 경우에, ERG로 측정된 바와 같이, 망막 기능이 상당히 감소되었다 (ANOVA, $p < 0.001$) (도 1a). 청색광 노출 후에, 비히클을 투여한 래트로부터 최대 a파 응답 진폭이 69%로 감소되고, 최대 b파 응답 진폭은 71%로 감소되었다. 사피나미드를 투여한 바, 망막 기능의 용량 의존성 보호를 나타내었다 (도 1a). 평가된 모든 용량 (5 내지 60 mg/kg)에서, 비히클을 투여한 래트와 비교하여, 상당한 ERG 보호가 측정되었다. 사피나미드 (5 mg/kg)를 투여한 래트의 최대 ERG a파 응답은 정상 상태의 52%이고, 15 또는 30 mg/kg을 투여한 래트로부터 기록된 응답은 정상 상태의 70%를 초과하였다. 사피나미드 (60 mg/kg)를 투여한 래트의 망막 응답은 보통광, 희미한 광, 가시광, 사이클릭 광선하에 유지되는 대조 래트와 비교하여, 크게 감소되지 않았다.

<81>

도 1a는 6 시간의 청색광 노출 후에 5일간 측정된 ERG 응답 진폭을 나타낸다. 사피나미드 (5 내지 60 mg/kg)를 투여한 바, 상당한 망막 기능 보호를 제공하였다.

<82>

추가 3 주간의 회복 기간 후에, 플래시에 의한 망막 응답 (도 1b)의 평가에 따르면, 비히클을 투여한 래트로부터 ERG 응답이 크게 회복되지 않는 것이 입증되었다. 사피나미드 (15 내지 60 mg/kg)를 투여한 래트의 ERG 응답을 평가한 바, 정상 ERG a파 및 b파 기능이 입증되었다. 비히클을 투여한 래트의 망막의 광학 현미경 평가에 따르면, RPE가 상당히 얇아지고 (ANOVA, $p < 0.001$), 광수용체 세포가 손실되며, 이들의 내절 + 외절 길이가 단축되는 것이 입증되었다 (도 2). 망막 병변의 용량 의존성 억제도를 사피나미드를 투여한 래트에서 측정하였다. 사피나미드 (15 및 60 mg/kg)를 투여한 래트로부터 얻은 망막은 비히클을 투여한 래트와 비교하여, RPE가 더 두터운 것으로 나타났다. ONL은 사피나미드 (15 및 60 mg/kg)를 투여한 래트에서 상당히 두껍고, 광수용체 세그먼트 길이는 비히클을 투여한 래트와 비교하여, 상당히 길며 (60 mg/kg), 정상 대조군과는 크게 다르지 않았다. 사피나미드 (60 mg/kg)를 투여한 래트의 망막은 심각한 망막 병변이 전혀 없었다.

<83>

일반적으로, 변성 질환에 관해서는, 본 발명의 화합물은 약 0.001 내지 약 500 mg 범위의 이들 화합물의 1일 투여량으로 경구 투여된다. 바람직한 1일 총투여량은 약 1 내지 약 100 mg의 범위이다. 비경구 투여, 예컨대 유리체내, 국소 안내, 경피 패치, 피하, 비경구, 안구내, 결막하, 또는 안구 뒤쪽 또는 테논낭하 주사 (subtenon's injection), 경공막 (이온토포레시스 포함), 후방 공막 부근 전달 (posterior juxtasceral delivery), 또는 지속방출되는 생분해성 폴리머 또는 리포솜은 치료적 유효량의 화합물을 제공하는데 필요한 1일 총투여량의 조정을 필요로 할 수 있다. 화합물은 또한 눈 세척액에 공급될 수 있다. 농도는 약 0.001 μM 내지 약 100 μM , 바람직하게는 약 0.01 μM 내지 약 5 μM 의 범위이어야 한다.

<84>

화합물은 눈에 전달하기 위해 각종 점안제에 혼입될 수 있다 (예를 들면, 국소적으로, 전방 내, 공막 부근, 또는 임플란트를 통해). 이들은 안과적으로 허용가능한 방부제, 계면활성제, 점도 향상제, 겔화제, 침투촉진제, 완충제, 염화나트륨, 및 물과 혼합하여, 안과용 무균 수성 현탁액 또는 수용액 또는 프리폼된 겔 또는 그 자리에 형성된 겔을 형성할 수 있다. 안과용 액제는 생리적으로 허용가능한 등장 완충액에 화합물을 용해함으로써 제조될 수 있다. 또한, 점안액은 화합물을 용해하는 것을 돕도록 안과적으로 허용가능한 계면활성제를 포함할 수 있다. 점안액은 결막낭에서의 제제의 보유를 향상시키도록 점도 향상제, 예컨대 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등을 함유할 수 있다. 무균 안연고 제제를 제조하기 위해, 활성 성분은 적절한 비히클, 예컨대 광유, 액상 라놀린, 또는 백색 바셀린 중에서 방부제와 혼합된다. 무균 안과용 겔 제제는 유사한 점안제에 대한 공개된 처방에 따라, 예를 들면, 카보폴 (carbopol)-940 등의 배합으로부터 제조된 친수성 기제에 활성 성분을 현탁시킴으로써 제조될 수 있으며; 방부제 및 등장화제가 혼입될 수 있다.

<85>

국소적으로 투여되는 경우에는, 화합물은 바람직하게는 pH가 약 4 내지 8인 국소용 점안 현탁액 또는 점안액으로 제형화된다. 화합물은 통상 0.001 중량% 내지 5 중량%의 양이나, 바람직하게는 0.01 중량% 내지 2 중량%의 양으로 이들 제제에 함유될 것이다. 따라서, 국소용으로는 이들 제제의 1 내지 2 방울이 숙련된 임상가의 처방에 따라 일당 1 내지 4회 안구 표면에 제공될 것이다.

<86>

하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시형태를 입증하기 위해 포함된다. 후술되는 실시예에 개시된 기술이 본 발명의 실시에서 충분히 기능하도록 본 발명자에 의해 발견된 기술을 나타낸다는 것이 당업자에 의해 인지될 것이며, 따라서 본 발명의 실시에 대한 바람직한 형태를 구성하도록 고려될 수 있다. 그러나, 당업자는 본 발명의 개시를 고려하여, 개시된 구체적인 실시형태에서 다양한 변경이 이뤄질 수 있으며, 본 발명의 정신 및 범위를 벗어남 없이 다양한 변경을 가할 수 있다.

를 일탈하지 않고서, 동일하거나 유사한 결과가 얻어짐을 인지할 것이다.

<87> 하기 국소용 점안제는 숙련된 임상주의 재량에 따라, 본 발명에 의해 일당 1 내지 4회 투여되는 것이 유용하다.

<88> 실시예 1:

성분	양 (중량%)
사피나미드	0.01 내지 2%
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	0.5%
제이인산나트륨 (무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
에틸렌디아민테트라아세트산이나트륨 (에데트산이나트륨)	0.01%
폴리소르베이트 (Polysorbate) 80	0.05%
염화벤잘코늄	0.01%
수산화나트륨/염산	pH를 7.3 내지 7.4로 조정하기 위해
정제수	100%가 되도록 적량

<90> 실시예 2:

성분	양 (중량%)
사피나미드	0.01 내지 2%
메틸셀룰로스	4.0%
제이인산나트륨 (무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
에틸렌디아민테트라아세트산이나트륨 (에데트산이나트륨)	0.01%
폴리소르베이트 80	0.05%
염화벤잘코늄	0.01%
수산화나트륨/염산	pH를 7.3 내지 7.4로 조정하기 위해
정제수	100%가 되도록 적량

<92> 실시예 3:

성분	양 (중량%)
화합물	0.01 내지 2%
구아검	0.4 내지 6.0%
제이인산나트륨 (무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
에틸렌디아민테트라아세트산이나트륨 (에데트산이나트륨)	0.01%
폴리소르베이트 80	0.05%
염화벤잘코늄	0.01%
수산화나트륨/염산	pH를 7.3 내지 7.4로 조정하기 위해
정제수	100%가 되도록 적량

<94> 실시예 4:

성분	양 (중량%)
화합물	0.01 내지 2%
백색 바셀린 및 광유 및 라놀린	연고 농도
제이인산나트륨 (무수)	0.2%
염화나트륨	0.5%
에틸렌디아민테트라아세트산이나트륨 (에데트산이나트륨)	0.01%

폴리소르베이트 80	0.05%
염화벤잘코늄	0.01%
수산화나트륨/염산	pH를 7.3 내지 7.4로 조정하기 위해

실시예 5:

10 mM IV 용액 w/v%	
사피나미드	0.384% (약 4%)
L-타르타르산	2.31%
수산화나트륨	pH 3.8
염산	pH 3.8
정제수	100%가 되도록 적량

실시예 6:

5 mg 캡슐	
성분	mg/캡슐 (전체 중량 22a mg)
사피나미드	5
락토스, 무수	55.7
전분, 소듐 카복시메틸	8
셀룰로스, 미결정성	30
콜로이드상 이산화규소	0.5
스테아르산마그네슘	0.8

본 명세서에 개시되어 청구된 모든 조성물 및 방법은 본 발명의 개시를 고려하여, 불필요한 실험없이 제조 및 수행될 수 있다. 본 발명의 조성물 및 방법이 바람직한 실시형태에 의해 기재되었지만, 본 발명의 개념, 정신 및 범위를 일탈하지 않고서, 본 명세서에 기재된 방법의 단계 또는 일련의 단계에서 조성물 및/또는 방법에 대하여 변경이 이뤄질 수 있음을 당업자에게 명백할 것이다. 특히, 화학적으로 구조적으로 관련된 특정한 약제가 유사한 결과를 달성하도록 본 명세서에 기재된 약제 대신에 사용될 수 있음이 명백할 것이다. 당업자에게 명백한 모든 이러한 치환 및 변경은 첨부된 청구의 범위에 규정된 본 발명의 정신, 범위 및 개념 내에 있는 것으로 간주된다.

본 명세서에 인용된 참조문헌은 본 명세서에 제시된 것에 대한 보충적인 예시적인 절차상 또는 다른 세부사항을 제공하는 범위 내에서 참조로 구체적으로 본 명세서에 포함된다.

도면의 간단한 설명

하기 도면은 본 명세서의 일부를 형성하고, 추가로 본 발명의 특정한 측면을 입증하기 위해 포함된다. 본 발명은 본 명세서에 나타난 구체적인 실시형태의 상세한 설명과 함께 이들 도면을 참조하여 더욱더 이해될 수 있다.

도 1a 및 1b는 사피나미드로 전신 투여되어, 심각한 광산화 상해에 노출된 래트에 있어서의 5일 (도 1a) 및 1개월 (도 1b)에서의 ERG의 기능의 보존 상태를 나타낸다. 사피나미드 15 내지 60 mg/kg 투여량은 상당한 완전한 망막 기능 보호를 제공하였다.

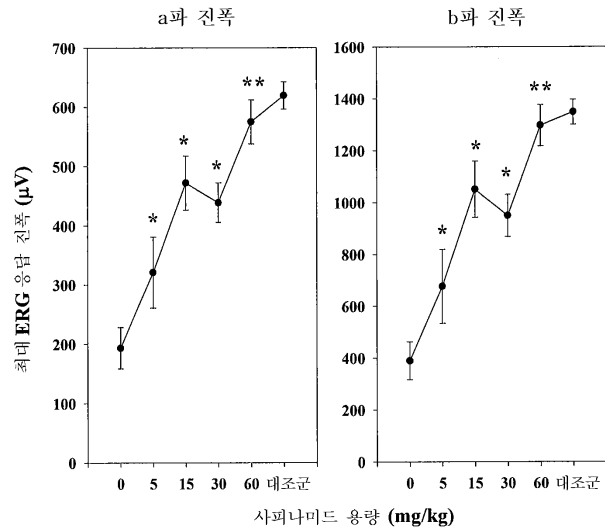
도 2는 사피나미드를 사용한 치료에 의한 망막 병변의 예방을 나타낸다. 사피나미드 60 mg/kg가 투여된 래트는 심각한 망막 병변을 전혀 나타내지 않았다.

도면

도면1a

사피나미드를 이용한 광유도성 망막증의 예방

5일간의 회복



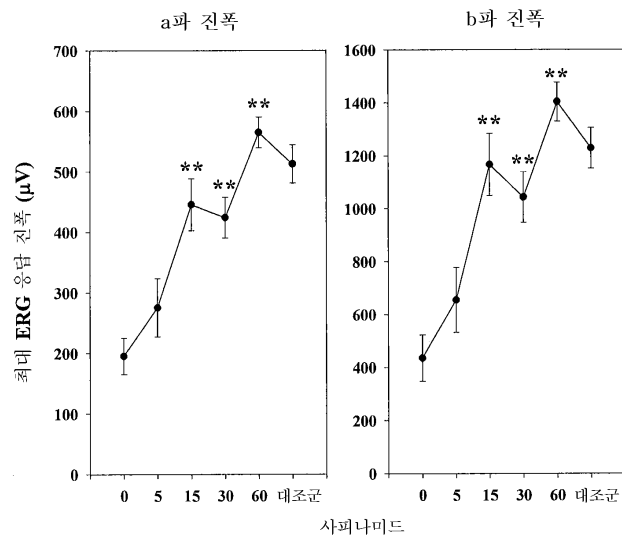
* 비히클과 비교하여, 상당히 높은 응답 ($p < 0.05$)

** 비히클과 비교하여 상당히 높고 ($p < 0.05$) 정상 상태와 상이하지 않는 응답 ($p > 0.05$)

도면1b

사피나미드를 이용한 광유도성 망막증의 예방

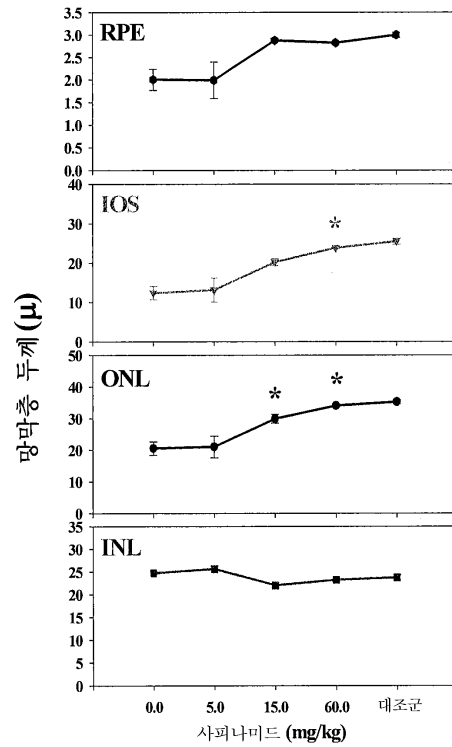
1개월간의 회복



** 비히클과 비교하여 상당히 높고 ($p < 0.05$) 정상 상태와 상이하지 않는 응답 ($p > 0.05$)

도면2

사피나미드를 이용한 치료에 의한 망막병변의 예방



* 비히틀과 비교하여 상당히 다르고 ($p < 0.05$) 대조군과 상이하지 않음 ($p > 0.05$)