



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0080045
(43) 공개일자 2022년06월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/352 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
C07D 311/80 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/352 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7036628
- (22) 출원일자(국제) 2020년04월24일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년11월09일
- (86) 국제출원번호 PCT/CA2020/050547
- (87) 국제공개번호 WO 2020/215164
국제공개일자 2020년10월29일
- (30) 우선권주장
62/838,216 2019년04월24일 미국(US)

- (71) 출원인
인메드 파마슈티컬스 인코포레이티드
캐나다 브이6썬 1비4 브리티시 컬럼비아 밴쿠버
웨스트 헤스팅스 스트리트 넘버310-815
- (72) 발명자
수 에릭
캐나다 브이5제트 3더블유7 브리티시 컬럼비아 밴
쿠버 프램린 스트리트 5870
쿠마르 우젠드라
캐나다 브이7이 5비8 브리티시 컬럼비아 리치몬드
보나비스타 플레이스 10686
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리어나

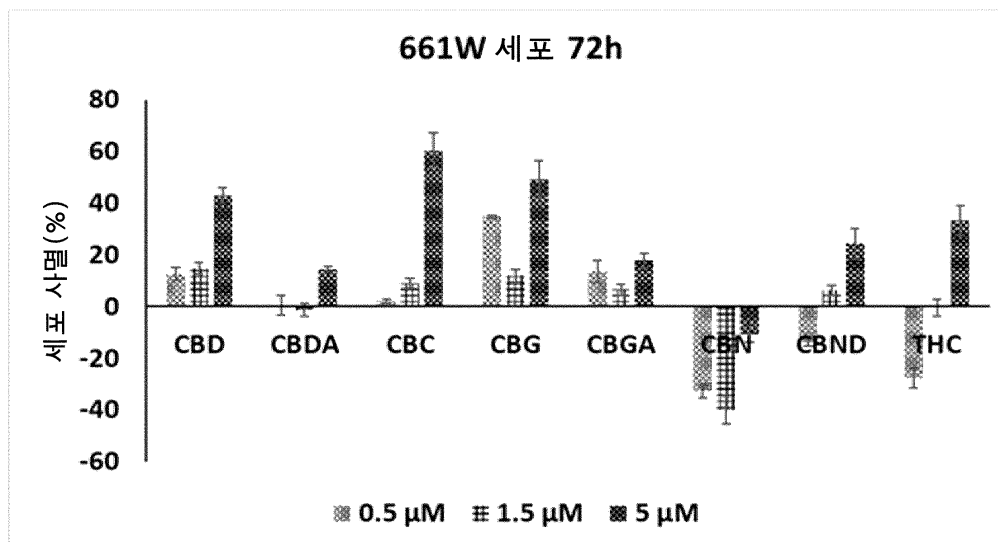
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 신경보호를 위한 칸나비노이드의 사용을 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

신경보호를 위한 방법 및 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 신경보호 조성물은 칸나비놀 또는 이의 유도체이거나 또는 이를 포함할 수 있다. 신경보호 조성물은 신경변성적 질환의 치료에 사용될 수 있다. 신경보호 조성물은 녹내장의 치료를 위해서와 같이 치료를 필요로 하는 대상체에서 망막 뉴런을 변성으로부터 보호하기 위해 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0048 (2013.01)

A61K 9/1075 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 27/06 (2018.01)

C07D 311/80 (2013.01)

(72) 발명자

숨반쉬 리쉬 쿠마르

캐나다 브이6티 0썸1 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 호
손 레인 6385 아파트먼트 303

저우 성룡

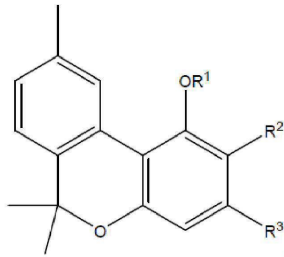
캐나다 브이6엠 1썸7 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 웨
스트 38번 애비뉴 1037

명세서

청구범위

청구항 1

신경변성으로부터 뉴런을 보호하는 방법으로서, 상기 방법은 신경보호 화합물을 신경변성을 억제하기에 충분한 양으로 포함하는 조성물과 상기 뉴런을 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 상기 신경보호 화합물은 식 I의 화합물:



I

여기서:

R^1 은 H이고, R^2 는 COOH이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_8\text{H}_{11}$ 이거나;

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ 이거나;

R^1 은 CH_3 이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_8\text{H}_{11}$ 이거나;

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_4\text{H}_9$ 이거나;

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_3\text{H}_7$ 이거나;

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 C_2H_5 이거나; 또는

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 CH_3 임,

또는 이의 유도체를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 접촉시키는 것은 조성물을 필요로하는 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 뉴런은 망막 뉴런인, 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 접촉시키는 것은 조성물을 필요로하는 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함하고 상기 대상체는 신경변성적 질환을 앓고 있는, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 신경변성적 질환은 눈에 영향을 미치는 신경변성적 질환이고, 바람직하게는 신경변성적 질환이 녹내장, 연령-관련 황반변성(AMD) 색소성 망막염, 및 당뇨 망막병증으로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 신경변성 질환이 녹내장인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 방법은 녹내장의 치료를 위한 추가 활성제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 상기 조성물과 접촉된 뉴런의 모집단의 세포자멸사의 양 또는 비율을 감소시키기에 충분한 양인, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 뉴런은 상승된 정수압을 받고, 상기 방법은 압력-유도된 신경변성을 감소시키기에 충분한 양으로 신경보호 화합물을 포함하는 조성물과 상기 뉴런을 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 신경보호 화합물을 포함하는 조성물은 마이크로에멀전으로 제공되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 신경보호 화합물을 포함하는 상기 조성물은 연장 방출 제형으로 제공되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 제형은:

- a. 셀룰로오스 중합체 및 음이온성 다당류를 포함하는 전달 담체; 및
- b. 양친매성 비-이온성 블록 공중합체 및 신경보호 화합물을 포함하는 나노입자를 포함하고,

여기서 상기 제형은 약 30℃ 내지 약 37℃의 겔점을 갖는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 뉴런과 접촉하는 신경보호 화합물의 약 0.15 μM 내지 약 15 μM 미만의 농도를 초래하는 양인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 뉴런과 접촉하는 신경보호 화합물의 약 0.5 μM 초과와 15 μM 미만의 농도를 초래하는 양인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 뉴런과 접촉하는 신경보호 화합물의 약 0.5 μM 내지 15 μM 미만, 바람직하게는 신경보호 화합물의 약 0.5 μM 초과 내지 12 μM 미만의 농도를 초래하는 양인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 뉴런과 접촉하는 신경보호 화합물의 약 1.5 μM 내지 10 μM 의 농도를 초래하는 양인, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 접촉시키는 것은 신경보호 화합물을 포함하는 조성물을 전신으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 전신 투여는 정맥내 주사를 포함하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 접촉시키는 것은 신경보호 화합물을 포함하는 조성물의 국소 투여를 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 접촉시키는 것은 신경보호 화합물을 포함하는 조성물을 눈에 직접적으로 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 접촉시키는 것은 신경보호 화합물을 포함하는 점안 제형을 눈에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 점안 제형은 매주, 매일, 또는 매일 두 번 투여되는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 신경보호 화합물은 칸나비놀, 또는 칸나비놀산, 또는 이의 전구약물인, 방법.

청구항 24

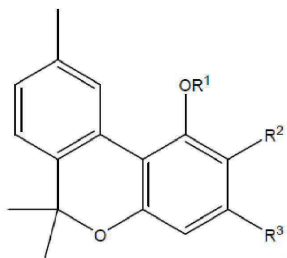
제23항에 있어서, 신경보호 화합물은 칸나비놀인, 방법.

청구항 25

신경변성 치료를 필요로 하는 대상체에서, 바람직하게는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 방법에서, 신경변성의 치료를 위한 제1항에 정의된 신경보호 화합물을 포함하는 조성물의 용도.

청구항 26

점안 제형으로 신경보호 화합물을 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 상기 신경보호 화합물은 식 I의 화합물:



I

여기서:

R^1 은 H이고, R^2 는 COOH이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ 이거나;

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ 이거나;

R^1 은 CH_3 이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ 이거나;

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 $n-C_4H_9$ 이거나;

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 $n-C_3H_7$ 이거나;

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 C_2H_5 이거나; 또는

R^1 은 H이고, R^2 는 H이고, 그리고 R^3 은 CH_3 임,

또는 이의 유도체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 신경보호 화합물은 0.1% w/w 내지 0.5% w/w의 농도로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 신경보호 화합물은 칸나비놀 또는 칸나비놀산인, 약학적 조성물.

청구항 29

제26항, 제27항 또는 제28항에 있어서, 신경보호 화합물은 칸나비놀인, 약학적 조성물.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 신경보호 화합물은 표적 뉴런과 접촉하는 신경보호 화합물의 약 $0.15\mu M$ 내지 약 $15\mu M$ 미만의 농도를 달성하기에 충분한 양인, 약학적 조성물.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 점안 제형은 마이크로에멀전, 또는 하이드로겔 제형인, 약학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 점안 제형은: a) 셀룰로오스 중합체 및 음이온성 다당류를 포함하는 전달 담체; 및 b) 양친매성 비-이온성 블록 공중합체 및 신경보호 화합물을 포함하는 나노입자를 포함하는 하이드로겔 제형이고, 여기서 제형은 약 $30^\circ C$ 내지 약 $37^\circ C$ 의 겔점을 갖는, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 상호-참조

[0002] 본 출원은 2019년 4월 24일에 출원된 미국 가출원 번호 62/838,216에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 그 내용은 전체적으로 그리고 모든 목적에 대해 본 명세서에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 신경변성은 중추 및 말초 신경계의 다양한 상이한 질환의 기저에 있는 현상이다. 신경변성은 신경 위축, 축삭 변성(예를 들어, 왈러 및/또는 왈러-유사 변성), 및 괴사 또는 세포 사멸의 프로그램된 기전의 유도를 포함한다. 세포사멸사, 자가포식, 파이로토시스 및 종양증과 같은 상이한 유형의 프로그램된 세포 사멸이 모두 뉴런에서 입증되었다. 신체적 손상, 산화 스트레스, 흥분독성, 미토콘드리아 기능장애, 염증, 철 축적 및 단백질 응집과 같은 자극은 모두 신경퇴행의 기전에 기여하는 것으로 나타났다.

[0004] 녹내장은, 세포체가 망막 내에 위치되고 축삭돌기가 시신경에 위치되도록 위치되어진, 중추신경계의 세포인 망막 신경절 세포의 진행성 변성을 특징으로 하는 시신경변성의 형태이다. 이들 뉴런의 변성은 점진적인 시력의 상실 및 "부항법"으로 지칭되는 광 디스크의 특징적인 형태와 연관되어 있다.

- [0005] 녹내장의 병인은 잘 이해되지 않고 녹내장의 진행에 기여하는 요인은 아직 완전히 특성화되지 않았다. 녹내장은 전 세계적으로 7천만을 넘는 사람들에게 영향을 미치며, 그 중 10%가 이 질환으로 인해 그 시력을 상실한다. 녹내장은 초기 및 중기 단계에서 증상이 없고 따라서 녹내장으로 고통받는 사람들의 수는 이 질병으로 진단된 사람들의 수보다 훨씬 더 많을 수 있다. 사실, 여러 조사는 녹내장 진단을 받은 사람의 50% 미만이 이 질환에 걸렸다는 것을 알고 있다는 것을 나타냈다. 녹내장은 2가지 큰 범주인: 개방-각 녹내장과 폐쇄-각 녹내장으로 분류될 수 있다. 미국에서는 녹내장 사례의 80% 초과가 개방-각 사례이다.
- [0006] 녹내장은 일차성, 즉 잘-정의된 원인이 없는 것, 또는 외상, 당질코르티코이드, 색소 분산 또는 가성-박리 증후군으로 인한 이차성일 수 있다. 지적된 바와 같이 녹내장의 발병 기전은 완전히 밝혀져 있지는 않지만, 안압의 상승은 망막신경절 세포의 신경변성과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다. 안압은 모양체에 의한 방수 분비와 섬유주 및 포도막공막 유출을 통한 배수 사이의 균형에 의해 결정된다.
- [0007] 개방-각 녹내장 환자는 섬유주 및 포도막공막관의 부분적 폐쇄로 인해 방수의 유출에서 감소를 나타낸다. 안압은 눈의 후방 구조, 특히 연막판과 인접 조직에 대한 스트레스와 기계적 긴장을 야기할 수 있다. 스트레스와 기계적 변형은 - 상승된 안압에 의해 유발된 것으로 - 망막신경절 세포에 필수적인 영양 인자의 축삭 수송의 결과적인 장애로 인해 연막판의 압축, 변형 및 재형성을 초래할 수 있다. 망막신경절 세포의 사멸은 주변 뉴런의 신경변성을 유도할 수 있는 것으로 나타났으며, 이는 질환의 진행에 매우 중요할 수 있는 2차 및 시냅스-형단 신경 손상을 초래할 수 있다.
- [0008] 높은 안압이 있는 개체는 질환을 전개하지 않을 수 있으며, 일부 경우에는 저혈압 요법만으로는 질환의 진행을 늦추거나 멈추는 데 효과가 없는 것으로 판명되기 때문에, 안압 상승이 유일한 위험 인자는 아니다. 미세순환 및 면역계의 변화, 흥분독성 및 산화 스트레스가 또한 높은 안압 값의 존재 및 부재 둘 모두에서 시신경변성의 전개에 기여할 수 있다.
- [0009] 녹내장에서 신경변성의 치료에 현재 알려져 있고 효과적인 소수의 방법 중 하나는 안압의 감소이다. 다수의 다기관 연구에서 안압의 감소가 이 질환의 발병을 예방하고 진행을 늦추는 이점이 있음을 보여주었다. 그러나, 안압의 감소가 항상 효과적인 것은 아니다. 더욱이, 안압의 감소가 효과가 있는 대상체에서도 질환 진행이 멈출 수 없거나 기존의 손상을 되돌릴 수 없다.
- [0010] 신경 변성과 연관된 다른 형태의 안과 질환은 연령-관련 황반 변성(AMD), 당뇨 망막병증 및 색소성 망막염을 포함한다. 연령-관련 황반 변성(AMD)은 전 세계적으로 65 내지 74세 인구의 약 14-24%와 75세 이상 인구의 약 35%에 영향을 미치고, 망막 및/또는 연관된 뉴런에 대한 손상 때문에 시야 중앙(황반)에서 시력 손상 또는 상실을 초래한다. 이는 나이가 50세 이상인 사람들에서 시력 상실 및 잠재적으로 실명의 주요 원인이다. AMD의 2가지 주요 형태는 위축성(비-삼출성 또는 "건성") AMD 및 신생혈관성(삼출성 또는 "습성") AMD이다. 위축성 AMD는 AMD의 진행 단계에서 황반의 중심에 지도모양 위축(GA)에 의해 특징되어지고, 시력은 광수용체의 상실 및 GA의 발달로 인해 수년에 걸쳐 서서히 악화될 수 있다. 신생혈관성 AMD는 AMD의 보다 심각한 형태이고, AMD의 진행 단계에서 신생혈관화(예를 들어, 맥락막 신생혈관화)에 의해 특징되어지며, 이는 실명으로 빠르게 이어질 수 있다. 신생혈관성 AMD는 전세계적으로 3천만 초과의 환자에게 영향을 미치며 나이가 60세 이상인 사람들에서 시력 상실의 주요 원인이다-치료를 받지 않으면 환자는 질환 발병의 24개월 이내에 영향을 받은 눈의 중심 시력을 잃을 가능성이 있다. AMD 환자의 약 90%는 건성 형태이고, 약 10%는 신생혈관성 AMD로 발전한다.
- [0011] 당뇨 망막병증은 당뇨병의 합병증으로, 혈관 벽의 고혈당-유발 기능부전에 의해 야기되어, 미세혈관 망막의 변화 예컨대 혈액-망막 장벽의 기능이상 및 모세혈관 순환의 과투과성을 초래한다. 결과적으로, 모세혈관- 및 신경-변성은 심각한 시력 결함을 초래한다. 당뇨 망막병증은 당뇨병 환자의 실명의 주요 원인이다.
- [0012] 당뇨 망막병증의 증상을 완화시키기 위한 통상적인 방법은 레이저 수술, 유리체절제술 및 코르티코스테로이드의 안내 주사를 포함한다. 그러나, 모든 통상적인 방법은 침습적 치료에 속하지만 당뇨 망막병증을 완전히 치료할 수는 없다. 따라서, 당뇨 망막병증 환자는 항상 혈당 수치를 모니터링하여 정상 혈당 수치(양호혈당)를 유지하도록 적응해야 한다. 더욱이, 코르티코스테로이드의 안내 주사는 또한 스테로이드-유발 장애와 같은 부작용을 유발할 수도 있다. 이러한 점에서 당뇨 망막병증의 증상을 완화시키는 통상적인 방법을 개선할 필요가 있다.
- [0013] 색소성 망막염은 다양한 유전적 돌연변이에 의해 야기되는 망막, 망막 뉴런 및 망막 색소 상피의 서서히 진행되는 양측 변성이다. 증상은 야맹증과 주변 시력의 상실을 포함한다.
- [0014] 신경보호는 신경계, 그 세포, 구조 및/또는 기능의 구제 또는 회복, 또는 신경변성적 자극에 대한 내성을 제공할 수 있는 효과이다. 신경보호 조성물은 녹내장과 같은 신경변성을 야기하거나 초래하는 다양한 질환을 치료하

거나 그의 증상을 완화하는데 용도를 발견할 수 있다. 신경변성의 근본적인 기전을 이해하는데 상당한 진전이 있었음에도 불구하고, 신경보호를 위한 개선된 방법 및 조성물에 대한 당업계의 요구가 여전히 존재한다.

- [0015] 칸나비노이드 및 이의 유도체는 치료의 가능성이 있는 여러 특성을 가지고 있다. 칸나비노이드를 사용한 CB1 및 /또는 CB2 수용체의 활성화 또는 차단은 다운스트림 시그널링 및 대사 경로를 조절할 수 있고 결과적으로 말초, 면역 반응 및 염증에서 통증 및 기타 감각 신호의 전달을 포함하여 시냅스 전달에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 치료적 목적을 위한 천연 또는 합성 칸나비노이드의 사용에 관심이 있다. 그러나, 칸나비노이드 치료 효과의 일화적인 보고에도 불구하고 많은 칸나비노이드 및 이의 유도체가 생리학적 농도에서 감지가 가능한 신경보호 효과를 나타내지 않는 것으로 입증되었다. 더욱이, 일부 칸나비노이드 및 이의 유도체는 생리학적 농도에서 흥분독성에 기여하는 것으로 나타났다.

발명의 내용

- [0016] 신경보호 조성물 및 제형, 그리고 이의 제조 및 사용 방법이 본 명세서에 기술되어 진다. 신경보호 조성물, 또는 신경보호 조성물을 함유하는 제형은 뉴런과 접촉될 수 있고, 이에 의해 신경보호 효과를 제공할 수 있다. 특정 실시형태에서, 접촉시키는 것은 신경보호 조성물, 또는 조성물을 함유하는 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함에 의해 수행된다. 신경보호 조성물, 제형, 및 관련 방법은 다양한 신경변성적 질환을 치료하는데 유용하다. 특정 실시형태에서, 망막 뉴런에서 신경보호 효과를 유도하는데 사용하기 위한 신경보호 조성물이 제공된다. 예를 들어, 신경보호 조성물은 망막 뉴런에서 신경보호 효과를 유도하기 위해, 예를 들어, 녹내장과 같은 시신경변성적 질환을 치료하거나 당뇨 망막병증, AMD 및/또는 색소성 망막염과 연관된 신경변성을 억제하기 위해 대상체에게 국소적으로 또는 전신적으로 투여될 수 있다.
- [0017] 일 양태에서, 본 발명은 신경변성으로부터 뉴런을 보호하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 신경변성을 억제하기에 충분한 양으로 칸나비놀 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물과 뉴런을 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 접촉시키는 것은 시험관내이다. 일부 실시형태에서, 접촉시키는 것은 생체내이다. 일부 실시형태에서, 접촉시키는 것은 조성물을 필요로 하는 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 뉴런은 망막 뉴런(예를 들어, 망막 신경절)이다.
- [0018] 일부 실시형태에서, 접촉시키는 것은 조성물을 필요로 하는 대상체에게 조성물을 국소적으로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 신경변성, 예를 들어 눈의 신경변성을 앓고 있는 대상체에게 조성물을 투여하는 것. 일부 경우에, 접촉시키는 것은 신경변성 질환, 예를 들어 눈의 신경변성 질환을 앓고 있는 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 접촉시키는 것은 녹내장을 앓고 있는 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 접촉시키는 것은 녹내장으로 진단된 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 녹내장의 치료를 위한 추가 활성제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0019] 일부 경우에, 접촉시키는 것은 AMD를 앓고 있는 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 접촉시키는 것은 AMD로 진단된 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 AMD의 치료를 위한 추가 활성제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0020] 일부 경우에, 접촉시키는 것은 당뇨 망막병증을 앓고 있는 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 접촉시키는 것은 당뇨 망막병증으로 진단된 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 당뇨 망막병증의 치료를 위한 추가 활성제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0021] 일부 경우에, 접촉시키는 것은 색소성 망막염을 앓고 있는 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에, 접촉시키는 것은 색소성 망막염으로 진단된 대상체에게 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 색소성 망막염의 치료를 위한 추가 활성제를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 조성물과 접촉된 뉴런의 모집단의 세포자멸사의 양 또는 속도를 감소시키기에 충분한 양이다. 일부 실시형태에서, 뉴런은 상승된 정수압을 받고, 방법은 뉴런을 압력-유도 신경변성을 감소시키기에 충분한 양으로 칸나비놀 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0023] 일부 실시형태에서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 표적 뉴런, 표적 뉴런의 모집단과 접촉하는, 또는 눈의 안구 조직에서 약 $0.15\mu\text{M}$ 내지 약 $15\mu\text{M}$ 미만의 칸나비놀(또는 이의 유도체, 예컨대 칸나비놀산 또는 이의 전구약물)의 농도를 초래하는 양이다. 일부 실시형태에서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 표적 뉴런, 표적 뉴런의 모집단과 접촉하는, 또는 눈의 안구 조직에서 칸나비놀의 약 $0.5\mu\text{M}$ 초과 및 $15\mu\text{M}$ 미만의 농도를 초래

하는 양이다.

- [0024] 일부 실시형태에서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 표적 뉴런, 표적 뉴런의 모집단과 접촉하는, 또는 눈의 안구 조직에서 약 $0.5\mu\text{M}$ 내지 $15\mu\text{M}$ 미만의 칸나비놀(또는 이의 유도체, 예컨대 칸나비놀산 또는 이의 전구약물), 바람직하게는 약 $0.5\mu\text{M}$ 초과 내지 $12\mu\text{M}$ 미만의 칸나비놀(또는 이의 유도체, 예컨대 칸나비놀산 또는 이의 전구약물)의 농도를 초래하는 양이다. 일부 실시형태에서, 신경변성을 억제하기에 충분한 양은 표적 뉴런, 표적 뉴런의 모집단과 접촉하는, 또는 눈의 안구 조직에서 약 $1.5\mu\text{M}$ 내지 $10\mu\text{M}$ 의 칸나비놀(또는 이의 유도체, 예컨대 칸나비놀산 또는 이의 전구약물)의 농도를 초래하는 양이다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 칸나비놀은 연장된 방출 제형으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 제형은: a) 셀룰로오스 중합체 및 음이온성 다당류를 포함하는 전달 담체; 및 b) 양친매성 비-이온성 블록 공중합체 및 칸나비놀을 포함하는 나노입자를 포함하며, 여기서 제형은 약 30°C 내지 약 37°C 의 겔점을 갖는다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 접촉시키는 것은 칸나비놀 또는 이의 전구약물, 또는 이의 유도체 예컨대 칸나비놀산 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물을 전신적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 전신 투여는 정맥 내 주사를 포함한다. 일부 실시형태에서, 전신 투여는 경구 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 전신 투여는 경피 투여를 포함한다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 접촉시키는 것은 칸나비놀 또는 이의 전구약물, 또는 이의 유도체 예컨대 칸나비놀산 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물의 국소 투여를 포함한다. 일부 경우에, 접촉시키는 것은 칸나비놀 또는 이의 전구약물, 또는 이의 유도체 예컨대 칸나비놀산 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물을 눈에 직접적으로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 접촉시키는 것은 칸나비놀 또는 이의 전구약물, 또는 이의 유도체 예컨대 칸나비놀산 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물을 눈 상에 (예를 들어, 마이크로에멀전 점안제의 형태와 같은 점안제, 또는 아이젤로서) 투여하는 것을 포함할 수 있다. 다른 예로서, 접촉시키는 것은 칸나비놀 또는 이의 전구약물, 또는 이의 유도체 예컨대 칸나비놀산 또는 이의 전구약물을 포함하는 조성물을 눈 안으로 (예를 들어, 유리체내 주사 또는 펌프를 통해) 직접적으로 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0028] 또 다른 양태에서, 대상체에서 신경변성의 치료를 위해 칸나비놀 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물이 본 명세서에 기술되어 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 칸나비놀 또는 이의 유도체의 신경보호 용량을 달성하기에 적합한 약학적 제형이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 눈에 투여하기 위해 제형화된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 눈의 안구 조직에서 및/또는 망막 신경절과 접촉에서 약 $0.15\mu\text{M}$ 내지 약 $15\mu\text{M}$ 미만의 칸나비놀 또는 이의 유도체의 농도를 달성하도록 제형화된다.
- [0029] 또 다른 양태에서, 바람직하게는 본 명세서에 기술된 조성물과, 또는 본 명세서에 기술된 방법에 따라, 전술한 양태, 실시형태, 경우 또는 예 중 하나 이상에 따른, 정수압 유도된 신경변성과 같은 대상체에서 신경변성의 치료를 위한 칸나비놀 또는 이의 유도체를 포함하는 조성물의 용도가 본 명세서에 기술되어 있다.
- [0030] **참조에 의한 포함**
- [0031] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

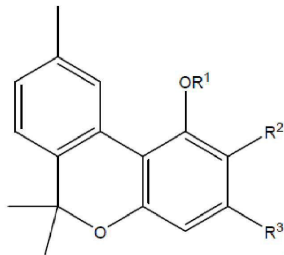
- [0032] 도 1은 각 칸나비노이드에 대해 각각 $0.5\mu\text{M}$, $1.5\mu\text{M}$ 및 $5\mu\text{M}$ 에서 CBD, CBDA, CBC, CBG, CBGA, CBN, CBND, Δ^9 -THC와 세포를 접촉시킴에 의해 대기압 하에서 배양된 분화된 661W 망막 신경절 전구체-유사 세포의 시험관내 신경보호를 예시한다. 비히클 대조군(VC)은 0.15% 에탄올을 함유하였다. 데이터는 세포 사멸(%) 대 비히클 대조군(0%로 간주)으로 표시했다. 처리 조건: 상이한 칸나비노이드에 대해 0.5, 1.5 및 $5\mu\text{M}$ 의 농도 또는 비히클 대조군(VC)에서 72시간.
- 도 2는 72시간 동안 각 칸나비노이드에 대해 각각 $0.5\mu\text{M}$, $1.5\mu\text{M}$ 및 $5\mu\text{M}$ 처리 농도 또는 비히클 대조군(VC)에서 CBD, CBDA, Δ^9 -THC, CBGA 또는 CBND와 세포를 접촉시킴에 의해 대략 20 내지 40 mmHg의 상승된 정수압을 갖는 가압 챔버에서 배양할 때 분화된 661W 세포의 유의한 신경보호의 부재를 예시한다. 비히클 대조군(VC)은 0.15% 에탄올을 함유하였다. 데이터는 세포 사멸(%) 대 정상 압력 비히클 대조군(0% 세포 사멸로 간주)으로 표시했다.
- 도 3은 표시된 바와 같이 0.15% 에탄올을 함유하는 비히클 대조군(VC) 또는 $0.015\mu\text{M}$, $0.05\mu\text{M}$, $0.15\mu\text{M}$, 0.5

μM , $1.5\mu\text{M}$, $5\mu\text{M}$, $10\mu\text{M}$ 및 $15\mu\text{M}$ 에서의 CBN과 72시간 동안 세포를 접촉시킴에 의해 대략 20 내지 40 mmHg의 상승된 정수압을 갖는 가압 챔버에서 배양할 때 분화된 661W 세포의 통계적으로 유의한 신경보호를 예시한다. 데이터는 세포 사멸(%) 대 정상 압력 비히클 대조군(0% 세포 사멸로 간주)으로 표시했다. 통계적으로 유의한 차이는 일원 ANOVA(Dunnett의 다중 비교 테스트)에 의해 비히클 대조군(VC)과 비교했다.

도 4는 Δ^9 -THC와 비교하여 대략 20 내지 40 mmHg의 정수압 하에서 72시간 동안 배양했을 때 분화된 661W 세포에 대한 CBN의 유의한 신경보호 효과의 비교를 예시한다. 각각 $0.5\mu\text{M}$, $1.5\mu\text{M}$, $5\mu\text{M}$, $10\mu\text{M}$ 및 $15\mu\text{M}$ 처리 농도에서의 CBN 및 $0.5\mu\text{M}$, $1.5\mu\text{M}$ 및 $5\mu\text{M}$ 에서의 Δ^9 -THC. 비히클 대조군(VC)은 0.15% 에탄올을 함유하였다. 데이터는 세포 사멸(%) 대 정상 압력 비히클 대조군(0% 세포 사멸로 간주)으로 표시했다. 통계적으로 유의한 차이는 일원 ANOVA(Dunnett의 다중 비교 테스트)에 의해 비히클 대조군(VC)과 비교했다.

도 5는 대략 20 내지 40 mmHg의 정수압 하에서 72시간 동안 배양했을 때 분화된 661W 세포에 대한 CBN 및 CBD의 유의한 신경보호 효과의 비교를 예시한다. 각각 $0.5\mu\text{M}$, $1.5\mu\text{M}$, $5\mu\text{M}$, $10\mu\text{M}$ 및 $15\mu\text{M}$ 에서 CBN 및 $0.5\mu\text{M}$, $1.5\mu\text{M}$ 및 $5\mu\text{M}$ 에서 CBD, 또는 비히클 대조군(VC). 비히클 대조군(VC)은 0.15% 에탄올을 함유하였다. 데이터는 세포 사멸(%) 대 정상 압력 비히클 대조군(0% 세포 사멸로 간주)으로 표시했다. 통계적으로 유의한 차이는 일원 ANOVA(Dunnett의 다중 비교 테스트)에 의해 비히클 대조군(VC)과 비교했다.

도 6은 세포를 칸나비놀 - 하기 식을 갖는 유도체 CBNA와 접촉시킴에 의해 대략 10 내지 25 mmHg의 상승된 정수압을 갖는 가압 챔버 내에서 배양했을 때 분화된 661W 세포의 통계적으로 유의한 신경보호를 예시한다:



여기서: R^1 은 H이고, R^2 는 COOH 이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ 임. 비히클 대조군(VC)은 0.15% 에탄올을 함유하였다.

데이터는 세포 사멸(%) 대 비히클 대조군(0%로 간주)으로 표시했다. 처리 조건: 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 10 및 $15\mu\text{M}$ 농도 또는 비히클 대조군에서 72시간. 통계적으로 유의한 차이는 일원 ANOVA(Dunnett의 다중 비교 테스트)에 의해 비히클 대조군(VC)과 비교했다.

도 7은 상승된 압력 하에서 배양했을 때 661W 세포의 세포자멸사로부터 칸나비놀의 보호 효과를 예시한다. 상승된 압력 하에서 칸나비노이드를 함유하지 않는 비히클 대조군(VC)으로 661W 세포를 처리한 것은 세포자멸사의 대략 35% 유도를 초래했다. 칸나비놀을 이용한 661W 세포의 처리는 $0.015\mu\text{M}$ 초과 및 $5\mu\text{M}$ 미만 농도에서 세포자멸사로부터 신경 세포를 보호할 수 있었으며, 0.05 내지 $1.5\mu\text{M}$ 의 범위에서 통계적으로 유의한 보호 효과를 가진다 ($p < 0.05$ 및 $p < 0.01$). 비히클 대조군(VC)은 0.15% 에탄올을 함유하였다. 데이터는 세포자멸사(%) 대 정상 압력 비히클 대조군(0%로 간주)으로 표시했다. 통계적으로 유의한 차이는 일원 ANOVA(Dunnett의 다중 비교 테스트)에 의해 비히클 대조군(VC)과 비교했다.

도 8은 녹내장의 랫트 상공막 정맥 레이저 광응고 모델에서 패턴 망막전위도(pERG) 진폭을 측정함에 의해 RGC에 대한 칸나비놀의 신경보호 효과를 예시한다. pERG 진폭의 감소에 의해 측정된 RGC의 기능적 반응은 레이저 처리에 의해 유도된 IOP 상승 후 모든 처리군에서 감소하였다. RGC 기능의 통계적으로 유의한 손상은 21일차 비히클-처리군과 14일 및 21일차 CBN(고용량) 군에서 관찰되었다(이원 ANOVA에 이어 Tukey 다중 비교 테스트, $*p < 0.05$). 눈 내부의 최종 농도 $5\mu\text{M}$ 에서 CBN(저용량) 군과 브리모니딘(ALPHAGAN) 군에서의 pERG 진폭은 추적 조사 14일차 및 21일차 둘 모두에서 기준선과 유의하게 다르지 않았으며, 이는 저용량의 CBN이 ALPHAGAN과 유사한 RGC에 대한 신경보호 효과를 부여함을 나타낸다.

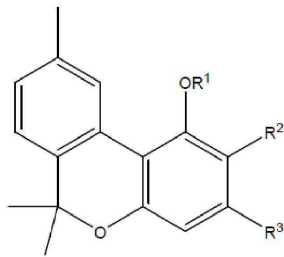
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

하나 이상의 세포독성 자극으로부터 뉴런을 보호하기 위한 방법 및 조성물이 본 명세서에 기술되어 있다. 일부 실시형태에서, 방법은 신경보호 조성물을 필요로 하는 대상체에게 조성물을 투여함에 의한 것과 같이, 뉴런을 신경보호 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 본 명세서에 기술된 방법 및 조성물은 망막 뉴런의 보호에 특별

[0033]

한 용도를 발견하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에, 본 명세서에 기술된 방법 및 조성물은, 예를 들어, 정상 대상체의 정상 안압과 비교하여 녹내장또는 안압 상승을 앓고 있는 대상체와 같은 대상체에서 망막 뉴런의 신경보호를 위해 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 신경보호 조성물은 칸나비놀과 같은 칸나비노이드이다. 일부 경우에, 방법은 신경보호제를 필요로하는 대상체에게 신경보호제를 투여함에 의한 것과 같이, 망막 뉴런을 신경보호제(예를 들어, 칸나비놀)와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 경우에, 신경보호 조성물은 칸나비놀 또는 이의 용매화물이거나 이를 함유한다.

[0034] 일부 경우에, 신경보호 조성물은 U.S. 2003/0158191에 기재된 유도체와 같은 칸나비놀 유도체, 이의 염, 또는 이의 용매화물이거나 이를 함유한다. 일 실시형태에서, 신경보호 조성물은 U.S. 7,105,685에 청구된 바와 같은 칸나비놀 유도체 화합물이거나 이를 함유한다. 일 실시형태에서, 신경보호 조성물은 ElSohly & Slade, Life Sciences, 78 (2005), p. 539-48에 기재된 칸나비놀-유형(CBN-유형) 칸나비노이드로 구성된 군에서 선택된 칸나비놀 유도체 화합물이거나 이를 함유한다. 예를 들어, 신경보호 조성물은 식 I의 식을 갖는 칸나비놀 또는 유도체이거나 이를 함유할 수 있다:



[0035]

[0036] I

[0037] 여기서: R¹은 H이고, R²는 COOH이고, 그리고 R³은 *n*-C₅H₁₁이거나;

[0038] R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 *n*-C₅H₁₁이거나;

[0039] R¹은 CH₃이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 *n*-C₅H₁₁이거나;

[0040] R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 *n*-C₄H₉이거나;

[0041] R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 *n*-C₃H₇이거나;

[0042] R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 C₂H₅이거나; 또는

[0043] R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 CH₃임.

[0044] 일부 실시형태에서, 신경보호 조성물은 R¹은 H이고, R²는 COOH이고, 그리고 R³은 *n*-C₅H₁₁인 식 I의 식을 갖는 유도체이거나 이를 함유할 수 있다.

[0045] 일부 실시형태에서, 신경보호 조성물은 본 명세서에 기술된 칸나비놀 또는 이의 유도체 중 임의의 하나의 전구약물을 함유할 수 있다. 예를 들어, 신경보호 조성물은 칸나비놀 또는 이의 유도체의 전구약물을 함유할 수 있다. 다른 예로서, 신경보호 조성물은 식 I의 식을 갖는 유도체의 전구약물을 함유할 수 있다. 또 다른 예로서, 신경보호 조성물은 식 I의 식을 갖는 유도체의 전구약물을 함유할 수 있으며, 여기서 R¹은 H이고, R²는 COOH이고, 그리고 R³은 *n*-C₅H₁₁이거나; R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 *n*-C₅H₁₁이거나; R¹은 CH₃이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 *n*-C₅H₁₁이거나; R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 *n*-C₄H₉이거나; R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 *n*-C₃H₇이거나; R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 C₂H₅이거나; 또는 R¹은 H이고, R²는 H이고, 그리고 R³은 CH₃이다. 일부 경우에, 신경보호 조성물은 식 I의 식을 갖는 유도체의 전구약물을 함유하며, 여기서 R¹은 H

이고, R^2 는 COOH 이고, 그리고 R^3 은 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ 이다.

- [0046] 일부 경우에, 전구약물은 칸나비놀 또는 이의 유도체의 에스테르이다. 일부 경우에, 전구약물은 본 명세서에 기술된 유도체 중 하나와 같은 식 I의 식을 갖는 유도체의 에스테르이다. 일부 경우에, 전구약물은 칸나비놀 또는 이의 유도체의 D-(-)-글리세르산 에스테르이다. 일부 경우에, 전구약물은 칸나비놀산 또는 이의 유도체의 D-(-)-글리세르산 에스테르이다. 일부 경우에, 전구약물은 본 명세서에 기술된 유도체 중 하나와 같은 식 I의 식을 갖는 유도체의 D-(-)-글리세르산 에스테르이다. 본 명세서에 기술된 신경보호 화합물에 대한 추가의 전구약물 전략은 미국 특허 공개 번호 2016/0228490; 2011/0052694; 2015/0197484; 2008/0076789; 2009/0143462; 2012/0289484; 2009/0036523; 2009/0156814; 및 2008/0008745; 그리고 Adelli et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science, April 2017, Vol. 58, No. 4, p. 2168; 및 Upadhye et al., AAPS PharmSciTech, Vol. 11, No. 2, June 2010, p. 509에서 찾아볼 수 있으며, 그 내용은 모든 목적에 대해, 특히 칸나비노이드 전구약물 조성물 및 제형, 및 본 명세서에 기술된 전구약물 조성물의 제조, 사용 및/또는 투여하는 방법에 대해 전체가 본 명세서에 포함된다.
- [0047] 신경보호 조성물은 추가의 활성제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 신경보호 조성물은 칸나비놀, 또는 이의 유도체, 및 추가의 칸나비노이드 또는 테르페노이드를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 신경보호 조성물은 녹내장의 치료를 위한 추가의 활성 약학적 제제 또는 상승된 안압의 치료를 위한 추가의 활성 약학적 제제를 함유할 수 있다.
- [0048] 현재, 안압의 감소 및/또는 녹내장의 치료를 위해, 프로스타글란딘 유사체, β -아드레날린성 길항제, α -아드레날린성 작용제, 탄산 탈수효소 억제제 및/또는 콜린성 작용제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 상이한 부류의 치료제가 사용된다.
- [0049] 프로스타글란딘 유사체는 라타노프로스트, 트라보프로스트, 타플루프로스트, 우노프로스톤 또는 비마토프로스트를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 프로스타글란딘 유사체는 방수의 포도막공막 유출을 증가시키는 치료제이다. 이들 약물은 전형적으로 밤에 1일 1회 투여되고 이는 단지 밤 기간에 압력 감소의 작용을 제한한다. 그것은 결막 충혈, 속눈썹 두꺼워짐, 홍채 착색, 포도막염, 황반 부종 및 두통을 포함하여, 국소 및 전신 양자의 많은 부작용을 가지고 있다.
- [0050] β -아드레날린성 길항제는 티몰롤, 레보부놀롤, 카르테올롤, 메티프라놀롤 또는 베타솔롤을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이들 약물이 작용하는 기전은 방수 생성의 감소로 구성된다. 이들은 전형적으로 1일 1회 아침에 투여되고 β -아드레날린 수용체에 대한 길항적 작용으로 인해 심각한 전신 부작용을 가진다. 이것은 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 및 서맥이 있는 환자에서 사용 가능성을 제한한다.
- [0051] α -아드레날린성 작용제는 브리모니딘 또는 아프라클로니딘을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이들 약물은 방수의 생성에서 초기의 감소와 후자의 유출에서의 증가를 초래한다. 이 경우에도 자극 및 안구 건조, 알레르기 반응, 중추 신경계에 대한 영향, 호흡 정지, 기립성 저혈압, 뇌 또는 관상동맥 부전, 간 및 신장 손상과 같은 국소 및 전신적 둘 모두에서 수많은 부작용이 발생한다. 이들은 전형적으로 하루에 3회 투여되어야 하고 이는 환자의 순응도를 감소시킨다.
- [0052] 탄산 탈수효소 억제제는 도르졸아미드, 브린졸아미드 또는 아세타졸아미드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이들 약물은 방수의 생성을 감소시킨다. 부작용은 눈 자극, 눈 작열감, 감각이상, 메스꺼움, 설사, 식욕 부진을 포함한다.
- [0053] 콜린성 작용제는 필로카르핀 또는 카르바콜을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 이들 약물은 방수의 유출을 증가시킨다. 이들은 전형적으로 1일 4회 초과 투여되어, 환자 순응도에서 상당한 감소가 있고 치료 계획에 대한 순응도가 낮아 결과적으로 효과가 감소한다. 이 경우에도 눈 자극, 근시, 모양체 경련, 작은 동공, 흐릿하거나 흐린 시력, 및 결과적으로 두통과 시력 상실을 수반하는 근시를 포함한 부작용이 또한 발생한다.
- [0054] 일부 실시형태에서, 예를 들어 칸나비놀 또는 이의 유도체를 함유하는 본 명세서에 기술된 신경보호 조성물은 녹내장의 치료를 위한 하나 이상의 치료제의 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 복용을 허용한다.
- [0055] 정의
- [0056] 본 명세서에 사용된 "이를 필요로하는 대상체" 등은 포유동물, 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0057] 본 명세서에 사용된 "칸나비놀" 또는 "CBN"은 6,6,9-트리메틸-3-펜틸벤조[c]크로멘-1-올을 지칭한다.

- [0058] "염"은 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 산 또는 염기 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예시적인 예는 무기산(염산, 브롬화수소산, 인산 등) 염, 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 4급 암모늄(요오드화 메틸, 요오드화 에틸 등) 염이다. 약학적으로 허용가능한 염은 독성이 없는 것으로 이해된다. 적합한 약학적으로 허용가능한 염에 대한 추가 정보는 본 명세서에 참조로 포함된 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985에서 찾아볼 수 있다.
- [0059] 본 명세서에 사용된 용어 "용매화물"은 용매화에 의해 형성된 화합물(용매 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합), 또는 하나 이상의 용매 분자와, 용질 이온 또는 분자, 즉, 본 발명의 화합물로 구성된 응집체를 의미한다. 물이 용매인 경우 해당 용매화물은 "수화물"이다. 수화물의 예는 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 육수화물, 및 기타 물-함유 종을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 및/또는 전구약물은 또한 용매화물 형태로 존재할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 용매화물은 전형적으로 화합물 제조의 일부인 수화를 통해 또는 본 발명의 무수 화합물에 의한 수분의 자연 흡수를 통해 형성된다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 의도된다.
- [0060] 따라서, 본 발명에 따른 방법으로 제조되거나 본 발명에 따른 조성물에 포함된 치료적으로 활성인 제제, 예컨대, 비제한적으로 칸나비놀 유도체가 충분히 산성, 충분히 염기성 또는 충분히 산성과 충분히 염기성 둘 모두의 작용기를 가질 때, 이 기 또는 기들은 따라서 임의의 다수의 무기 또는 유기 염기, 무기 및 유기 산과 반응하여 약학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 예시적인 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 활성인 화합물과 무기산 또는 유기산 또는 무기 염기의 반응에 의해 제조된 이들 염, 예컨대 설페이트, 피로설페이트, 비설페이트, 설파이트, 비설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐포스페이트, 디하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 술포네이트, 크실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄-술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트 및 만델레이트를 포함한 염을 포함한다. 약학적으로 활성인 화합물이 하나 이상의 염기성 작용기를 갖는 경우, 원하는 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로, 또는 아세트산, 말레산, 숙신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산과 같은 유기산으로, 또는 글루쿠론산 또는 갈락투론산과 같은 피라노시딜산으로, 또는 시트르산, 타르타르산과 같은 알파-하이드록시산으로, 또는 아스파르트산, 글루탐산과 같은 아미노산으로, 또는 벤조산, 신남산과 같은 방향족 산으로, 또는 *p*-톨루엔술포산 또는 에탄술포산과 같은 술포산 등으로 유리 염기의 처리에 의해 제조될 수 있다. 약학적으로 활성인 화합물이 하나 이상의 산성 작용기를 갖는 경우, 원하는 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등으로의 처리에 의해 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적인 예는 글리신 및 아르기닌과 같은 아미노산, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민, 및 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진과 같은 사이클릭 아민으로부터 유도된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유도된 무기 염을 포함한다.
- [0061] 본 명세서에 사용된 "조성물"은 명시된 양으로 명시된 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라 명시된 양으로 명시된 성분의 조합으로부터 생성된 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다. "약학적으로 허용가능한"은 담체, 희석제 또는 부형제가 제형의 다른 성분과 상용성이어야 하고 이의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.
- [0062] "약학적으로 허용가능한 부형제"는 대상체에 대한 활성제의 투여 및/또는 대상체에 의한 흡수를 돕는 물질을 지칭한다. 본 발명에 유용한 약학적 부형제는 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미료, 향미제 및 착색제를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 당업자는 다른 약학적 부형제가 본 발명에 유용하다는 것을 인식할 것이다.
- [0063] 일부 경우에, 보호기는 본 발명에 따른 방법에 사용되는 화합물 또는 본 발명에 따른 조성물에 포함될 수 있다. 이러한 보호기의 사용은 *생체내*에서 발생할 수 있고 화합물을 분해할 수 있는 후속 가수분해 또는 기타 반응을 방지하기 위한 것이다. 보호될 수 있는 기는 알코올, 아민, 카보닐, 카복실산, 포스페이트 및 말단 알킨을 포함한다. 알코올을 보호하는데 유용한 보호기는 아세틸, 벤조일, 벤질, β -메톡시에톡시에틸 에테르, 디메톡시트리틸, 메톡시메틸 에테르, 메톡시트리틸, *p*-메톡시벤질 에테르, 메틸티오메틸 에테르, 피발로일, 테트라하이드로

피라닐, 테트라하이드로푸란, 트리틸, 실틸 에테르, 메틸 에테르, 및 에톡시에틸 에테르를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 아민을 보호하는데 유용한 보호기는 카보벤질옥시, *p*-메톡시벤질카보닐, *t*-부틸옥시카보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카보닐, 아세틸, 벤조일, 벤질, 카바메이트, *p*-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, *p*-메톡시페닐, 토실, 트리클로로에틸 클로로포르메이트 및 술폰아미드를 포함한다. 카보닐을 보호하는데 유용한 보호기는 아세탈, 케탈, 아실랄 및 디티안을 포함한다. 카복실산을 보호하는데 유용한 보호기는 메틸 에스테르, 벤질 에스테르, *t*-부틸 에스테르, 2,6-이치환된 페놀의 에스테르, 실틸 에스테르, 오르토에스테르, 및 옥사졸린을 포함한다. 포스페이트기를 보호하는데 유용한 보호기는 2-시아노에틸 및 메틸을 포함한다. 말단 알킨을 보호하는데 유용한 보호기는 프로파르길 알코올 및 실틸기를 포함한다. 다른 보호기는 당업계에서 공지되어 있다.

[0064] 본 명세서에 사용된 용어 "전구약물"은 투여 후 일부 화학적 또는 생리학적 과정을 통해 *생체내*에서 생물학적으로 활성인 화합물을 방출하는 (예를 들어, 생리학적 pH에 도달하거나 효소 작용을 통해 전구약물이 생물학적으로 활성인 화합물로 전환됨) 전구체 화합물인 유도체를 지칭한다. 전구약물 자체는 원하는 생물학적 활성이 부족하거나 보유할 수 있다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약학적으로 허용가능한 생물학적으로 활성인 화합물의 전구체를 지칭한다. 특정 경우에, 전구약물은 전구약물이 유래된 모 화합물에 비해 개선된 물리적 및/또는 전달 특성을 갖는다. 전구약물은 종종 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (H. Bundgard, Design of Prodrugs(Elsevier, Amsterdam, 1988), pp. 7-9, 21-24). 전구약물의 논의는 T. Higuchi et al., "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems," ACS Symposium Series, Vol. 14 및 E.B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design (American Pharmaceutical Association & Pergamon Press, 1987)에 제공되어 있다. 전구약물의 예시적인 이점은 장기 저장을 위한 강화된 약물 안정성과 같은 그의 물리적 특성을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다.

[0065] 용어 "전구약물"은 또한 전구약물이 대상체에게 투여될 때 *생체내*에서 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유적으로 결합된 담체를 포함하는 것으로 의미된다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료적으로 활성인 화합물의 전구약물은, 통상적인 조작에서 또는 *생체내*에서 변형이 절단되어 모 치료적으로 활성인 화합물을 생성하는 방식으로, 칸나비놀 또는 칸나비놀 유도체와 같은 칸나비노이드를 포함하는 치료적으로 활성인 화합물, 및 본 발명에 따른 방법에 사용되거나 또는 본 발명에 따른 조성물에 포함된 기타 치료적으로 활성인 화합물에 존재하는 하나 이상의 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물은 하이드록시, 아미노 또는 메르캅토 기가 활성 화합물의 전구약물이 대상체에게 투여될 때 절단되어 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 메르캅토 기를 형성하는 임의의 기에 공유적으로 결합된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 알코올 또는 아세트아미드의 포르메이트 또는 벤조에이트 유도체, 반응에 이용가능한 아민 작용기를 보유하는 치료적으로 활성인 제제의 포름아미드 또는 벤즈아미드 유도체 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 경우에, 전구약물은 보호기 변형된 칸나비놀 또는 칸나비놀의 보호기 변형된 유도체와 같은 신경보호 화합물의 보호기 변형된 유도체이다.

[0066] 예를 들어, 치료적으로 활성인 제제 또는 치료적으로 활성인 제제의 약학적으로 허용가능한 형태가 카복실산 작용기를 함유하는 경우, 전구약물은 카복실산 기의 수소 원자를 C₁₋₈ 알킬, C₂₋₁₂ 알카노일옥시메틸, 4 내지 9 탄소 원자를 갖는 1-(알카노일옥시)에틸, 5 내지 10 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알카노일옥시)에틸, 3 내지 6 탄소 원자를 갖는 알콕시카보닐옥시메틸, 4 내지 7 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 5 내지 8 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 3 내지 9 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 4 내지 10 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카보닐)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, 감마-부티로락톤-4-일, 디-N,N(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬 (예컨대 (3-디메틸아미노)에틸), 카바모일-(C₁-C₂)알킬, N,N-디 (C₁-C₂)알킬카바모일-(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모르폴리노(C₂-C₃)알킬과 같은 기로 대체하여 형성된 에스테르를 포함할 수 있다.

[0067] 일부 경우에, 치료적으로 활성인 제제 또는 치료적으로 활성인 제제의 약학적으로 허용가능한 형태는 R²에 H를 함유하는 식 I의 칸나비노이드와 같은 칸나비노이드이고, 전구약물은 R¹에서 3,6,9,12-테트라옥사트리데카노일 에스테르; N,N-디메틸글리실 에스테르; 3,6,9,12-테트라옥사트리데실 카보네이트; N-포플글리실 에스테르; N-포르밀사르코실 에스테르; 3,6,9,12-테트라옥사트리데실 옥살레이트; 헤미숙시네이트; 4-아미노부틸 카바메이트; 프롤릴 에스테르; 3-디메틸아미노 프로피오네이트; 글리콜레이트; (D)-리보네이트; 인산암모늄염; (R)-2,3-디하이드록시프로필 카보네이트; 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로파노에이트; 글리시네이트; β-알라닌에이트; (S)-2,3-디하이드록시프로파노에이트; (S)-2,3-디하이드록시프로필 카보네이트; 또는 (R)-2,3-디하이드록시프로필 카보네이트를 포함한다.

- [0068] 일부 경우에, 치료적으로 활성인 제제 또는 치료적으로 활성인 제제의 약학적으로 허용가능한 형태는 R^2 에 카복실산 작용기를 함유하는 식 I의 칸나비노이드와 같은 칸나비노이드이고, 전구약물은 R^1 에서 3,6,9,12-테트라옥사트리데카노일 에스테르; N,N-디메틸글리실 에스테르; 3,6,9,12-테트라옥사트리데실 카보네이트; N-포플글리실 에스테르; N-포르밀사르코실 에스테르; 3,6,9,12-테트라옥사트리데실 옥살레이트; 헤미숙시네이트; 4-아미노부틸 카바메이트; 프롤릴 에스테르; 3-디메틸아미노 프로피오네이트; 글리콜레이트; (D)-리보네이트; 인산암모늄염; (R)-2,3-디하이드록시프로필 카보네이트; 3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로파노에이트; 글리시네이트; β -알라닌에이트; (S)-2,3-디하이드록시프로파노에이트; (S)-2,3-디하이드록시프로필 카보네이트; 또는 (R)-2,3-디하이드록시프로필 카보네이트 유도체를 포함한다.
- [0069] 일부 경우에, 전구약물은 R^1 에 에스테르, 카보네이트, 카바메이트, 또는 포스페이트, 예컨대 전술한 에스테르, 카보네이트, 카바메이트 또는 포스페이트 중 하나를 포함하는 CBNA (식 I의 R^2 에서 COOH, R^3 에서 $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$)의 전구약물이다.
- [0070] 유사하게, 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태가 알코올 작용기를 함유하는 경우, 전구약물은 알코올 기의 수소 원자를 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알카노일옥시메틸, 1- $((\text{C}_1\text{-C}_6))$ 알카노일옥시)에틸, 1-메틸-1- $((\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알카노일옥시)에틸 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시카보닐옥시메틸, N $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알콕시카보닐아미노메틸, 숙시노일, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알카노일, α -아미노 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알카노일, 아릴아실 및 α -아미노아실, 또는 α -아미노아실- α -아미노아실과 같은 기로 대체하여 형성될 수 있으며, 여기서 각 α -아미노아실기는 자연 발생 L-아미노산, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{알킬})_2$ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실기 제거로 인한 라디칼)로부터 독립적으로 선택된다.
- [0071] 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 형태가 아민 작용기를 포함하는 경우, 전구약물은 아민 기의 수소 원자를 R-카보닐, RO-카보닐, NRR'-카보닐, 여기서 R 및 R'는 각각 독립적으로 $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ 알킬, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 사이클로알킬, 벤질이거나 또는 R-카보닐은 천연 α -아미노아실 또는 천연 α -아미노아실-천연 α -아미노아실, $\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OY}^1$ 여기서 Y^1 은 H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬 또는 벤질, $\text{C}(\text{OY}^2)\text{Y}^3$ 여기서 Y^2 은 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬이고 Y^3 은 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬, 카복시 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬, 아미노 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 알킬 또는 모노-N 또는 디-N,N $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬아미노알킬, $\text{C}(\text{Y}^4)\text{Y}^5$ 여기서 Y^4 는 H 또는 메틸이고 Y^5 는 모노-N 또는 디-N,N $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 알킬아미노, 모르폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일과 같은 기로 대체하여 형성될 수 있다.
- [0072] 전구약물 시스템의 사용은 T. Jarvinen et al., "Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs" in Drug Discovery Handbook (S.C. Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), ch. 17, pp. 733-796에 기술되어 있다. 전구약물 구성 및 사용을 위한 다른 대안은 당업계에 공지되어 있다. 본 발명에 따른 방법 또는 약학적 조성물이 칸나비놀의 전구약물, 또는 다른 치료적으로 활성인 제제를 사용하거나 포함하는 경우, 화합물의 전구약물 및 활성 대사산물은 당업계에 공지된 통상의 기술을 이용하여 확인될 수 있다. 예를 들어, Bertolini et al., J. Med. Chem., 40, 2011-2016 (1997); Shan et al., J. Pharm. Sci., 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res., 34, 220-230 (1995); Bodor, Advances in Drug Res., 13, 224-331 (1984); Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press 1985); Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear et al., J. Chromatogr. B, 748, 281-293 (2000); Spraul et al., J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 10, 601-605 (1992); 및 Prox et al., Xenobiol., 3, 103-112 (1992) 참고.
- [0073] 본 명세서에 사용된 용어 "치료 유효 수량", "치료 유효 용량" 또는 "치료 유효량"은 그것이 투여되는 치료 효과를 생성하는 본 명세서에 기술된 하나 이상의 조성물의 용량을 지칭한다. 정확한 용량은 치료의 목적에 따라 다를 것이고 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 것이다(예를 들어, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins 참고).
- [0074] 칸나비노이드
- [0075] 칸나비노이드는 피부를 포함한 인체 전반에 걸쳐 세포에서 칸나비노이드 수용체를 활성화하는 것으로 알려진 화

학물질의 군이다. 피토크나비노이드는 대마초 식물에서 유래된 칸나비노이드이다. 그것은 식물에서 분리되거나 합성적으로 생산될 수 있다. 엔도카나비노이드는 인체에서 세포에 의해 자연적으로 생성되는 내인성 카나비노이드이다. 표준적인 피토크나비노이드는 벤조피란 모이티어를 담지하는 ABC 삼환계 테르페노이드 화합물이다.

[0076] 칸나비노이드는 세포의 표면에 존재하는 칸나비노이드 수용체와 상호작용함으로써 그 효과를 발휘한다. 현재까지 CB1 수용체와 CB2 수용체인 2가지 유형의 칸나비노이드 수용체가 확인되었다. 이들 두 수용체는 약 48%의 아미노산 서열 동일성을 공유하고 상이한 조직에 분포하며 뚜렷한 세포 신호전달 기전을 가지고 있다. 이들은 또한 작용제 및 길항제에 대한 그 민감도가 다르다.

[0077] 일부 경우에, 칸나비노이드 또는 이의 전구체는 정제, 유도체화(예를 들어, 전구약물, 용매화물 또는 염을 형성하거나, 또는 전구체로부터 표적 칸나비노이드를 형성하기 위함) 및/또는 약학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0078] 칸나비노이드는 피토크나비노이드를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 경우에 칸나비노이드는 칸나비놀, 칸나비디올, Δ^9 -테트라하이드로칸나비놀(Δ^9 -THC), 합성 칸나비노이드 HU-210(6aR,10aR)-9-(하이드록시메틸)-6,6-디메틸-3-(2-메틸옥탄-2-일)-6H,6aH,7H,10H,10aH-벤조[c]이소크로멘-1-올), HU-308([(1R,2R,5R)-2-[2,6-디메톡시-4-(2-메틸옥탄-2-일)페닐]-7,7-디메틸-4-비사이클로[3.1.1]헵트-3-에닐]메탄올), HU-308의 거울상이성질체 HU-433, 칸나비디바린(CBDV), 칸나비크로벤(CBC), 칸나비크롬바린(CBCV), 칸나비게롤(CBG), 칸나비게로바린(CBGV), 칸나비엘소인(CBE), 칸나비사이클롤(CBL), 칸나비바린(CBV) 및 칸나비트리올(CBT)을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 테트라하이드로칸나비바린(THCV) 및 칸나비게롤 모노메틸 에테르(CBGM)를 포함한 또 다른 칸나비노이드를 포함한다. 추가의 칸나비노이드는 칸나비크로멘산(CBCA), Δ^9 -테트라하이드로칸나비놀산(THCA); 및 칸나비디올산(CBDA)을 포함하며; 이들 추가의 칸나비노이드는 그 구조에 카복실산기의 존재를 특징으로 한다.

[0079] 또 다른 칸나비노이드는 나빌론, 리모나반트, JWH-018(나프탈렌-1-일-(1-펜틸린돌-3-일)메탄올), JWH-073 나프탈렌-1-일-(1-부틸인돌-3-일)메탄올, CP-55940(2-[(1R,2R,5R)-5-하이드록시-2-(3-하이드록시프로필)사이클로헥실]-5-(2-메틸옥탄-2-일)페닐], 디메틸헵틸피란, HU-331 (3-하이드록시-2-[(1R)-6-이소프로페닐-3-메틸-사이클로헥스-2-엔-1-일]-5-펜틸-1,4-벤조퀴논), SR144528 (5-(4-클로로-3-메틸페닐)-1-[(4-메틸페닐)메틸]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵탄-2-일]-1H-피라졸-3-카복사미드), WIN 55,212-2((11R)-2-메틸-11-[(모르폴린-4-일)메틸]-3-(나프탈렌-1-카보닐)-9-옥사-1-아자트리사이클로[6.3.1.0^{4,12}]도데카-2,4(12),5,7-테트라엔), JWH-133((6aR,10aR)-3-(1,1-디메틸부틸)-6a,7,10,10a-테트라하이드로-6,6,9-트리메틸-6H-디벤조[b,d]피란), 레보나트라돌, 및 AM-2201(1-[(5-플루오로펜틸)-1H-인돌-3-일]-(나프탈렌-1-일)메탄올)을 포함한다. 다른 칸나비노이드는 Δ^8 -테트라하이드로칸나비놀(Δ^8 -THC), 11-하이드록시- Δ^9 -테트라하이드로칸나비놀, Δ^{11} -테트라하이드로칸나비놀 및 11-하이드록시-테트라칸나비놀을 포함한다.

[0080] 다른 대안에서, 이들 칸나비노이드의 유사체 또는 유도체는 전구체 칸나비노이드를 제공하고 예를 들어 합성 수단에 의해 추가로 유도체화함으로써 수득될 수 있다. 합성 칸나비노이드는 Attala 등의 미국 특허 번호 9,394,267; Herkenroth 등의 미국 특허 번호 9,376,367; Gijsen 등의 미국 특허 번호 9,284,303; Travis의 미국 특허 번호 9,173,867; Fulp 등의 미국 특허 번호 9,133,128; Jones 등의 미국 특허 번호 8,778,950; Adam-Worrall 등의 미국 특허 번호 7,700,634; Davidson 등의 미국 특허 번호 7,504,522; Barth 등의 미국 특허 번호 7,294,645; Kruse 등의 미국 특허 번호 7,109,216; Thomas 등의 미국 특허 번호 6,825,209 및 Mittendorf 등의 미국 특허 번호 6,284,788에 기술된 것들을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

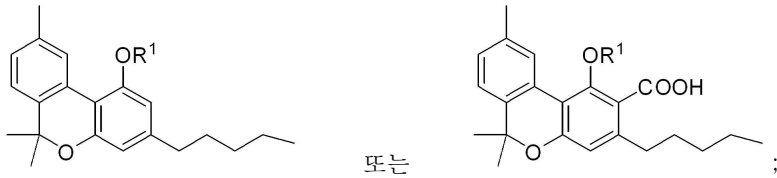
[0081] 본 발명에 따른 신경보호 칸나비노이드는 CB2 칸나비노이드 수용체 또는 CB1 칸나비노이드 수용체 중 어느 하나에 대한 결합에 대해 적어도 부분적으로 선택적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 신경보호성 칸나비노이드는 CB1 및 CB2 칸나비노이드 수용체 둘 모두에 결합한다. 일부 경우에, 본 발명에 따른 신경보호성 칸나비노이드는 CB1 칸나비노이드 수용체에 대해 선택적이고 부분적 작용제로서 작용한다. 일부 다른 경우에, 본 발명에 따른 신경보호성 칸나비노이드는 CB2 칸나비노이드 수용체에 대해 선택적이고 부분적 작용제로서 작용한다. 일부 경우에, 신경보호성 칸나비노이드는 CB1 및 CB2 수용체 둘 모두에 결합하여 양 수용체에 대해 부분적 작용제로 작용하지만 Δ^9 -THC의 것과 유사한 효능으로 CB2 수용체에 더 높은 친화성을 갖는다. 일부 경우에, 칸나비노이드 또는 신경보호성 칸나비노이드의 혼합물에서 칸나비노이드 중 하나가 CB2 수용체의 역작용제이다. 역작용제로서 신경보호성 칸나비노이드는 CB2 수용체에 결합할 수 있지만 작용제의 것과 반대되는 약리학적 반응을 유도할 수 있다. 일부 경우에, 본 발명에 따른 신경보호성 조성물 및 방법에서 칸나비노이드는 CB2 칸나비노이드 수용체에

대해 부분적으로 선택적이다. 일부 경우에, 신경보호성 칸나비노이드 또는 칸나비노이드의 혼합물은 CB2에 대한 전반적으로 더 높은 결합 친화성을 가지며 예를 들어, 시험관내 경쟁 검정에서 CB1 수용체와 비교하여 CB2 수용체에 대해 적어도 3-배 더 낮은 K_i 를 나타낸다.

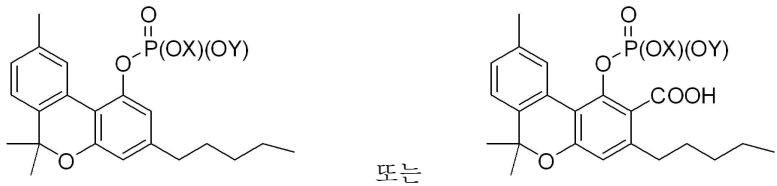
[0082] 예시적인 칸나비노이드는 칸나비놀 또는 칸나비놀산이다.

[0083] 본 발명에 유용한 예시적인 전구약물은 칸나비놀(좌) 및 칸나비놀산(우)의 다음 전구약물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다:

[0084]

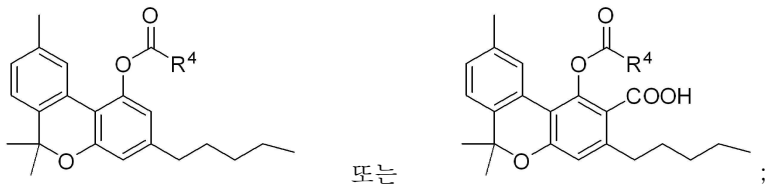


[0085]



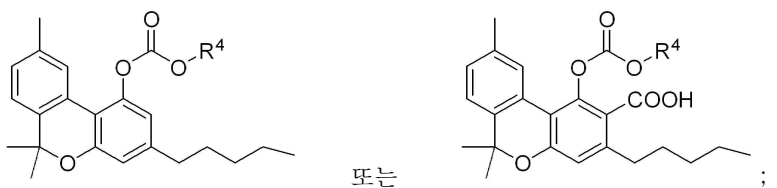
[0086] 여기서 X 및 Y는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속(예를 들어, 칼슘 및 마그네슘); 및 약학적으로 허용가능한 유기 아민의 양이온(예를 들어, 알킬 아민, 하이드록시알킬아민, 모노아민, 디아민 및 자연 발생 아민을 포함하는 4차화 또는 양성자화 아민)으로 구성된 군으로부터 선택된다. 이러한 약학적으로 허용가능한 유기 염기의 예는 콜린, 베타인, 카페인, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 히드라바민, 이소프로필아민, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드, 벤질트리메틸암모늄 하이드록사이드, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS), N-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 피페라진, 글루코사민, 아르기닌, 라이신 및 히스티딘을 포함한다. 추가 실시형태에서, X 및 Y는 상이한 치환기이다. 또 다른 실시형태에서, X 및 Y는 동일한 치환기이다. 추가 실시형태에서, X 및 Y는 모두 피페라진과 같은 동일한 작용기의 일부일 수 있다. 추가 실시형태에서, 포스페이트는 디포스페이트 및 트리포스페이트로 구성된 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 화합물은 디 또는 트리 포스페이트의 염 형태이다;

[0087]



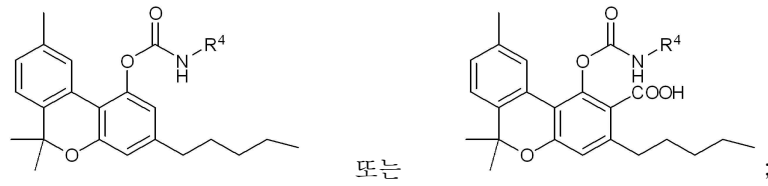
[0088] 여기서 R^4 는 직쇄 또는 분지쇄 치환 또는 비치환된 알킬 또는 알콕시알킬, 알킬아민, 하이드록시알킬 또는 하이드록시알킬아민이고, 바람직하게는 R^4 는 1 내지 12개 탄소 및 임의로 4개 이하의 치환을 포함하고, 보다 바람직하게는 R^4 는 1 내지 6개 탄소, 및 선택적으로 2개 이하의 치환을 포함함;

[0089]

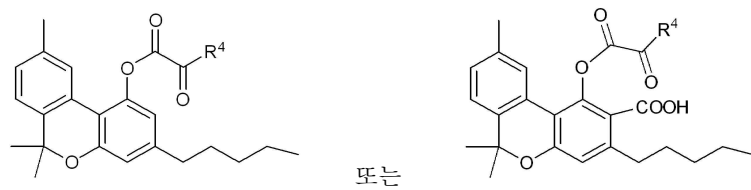


[0090] 여기서 R^4 는 직쇄 또는 분지쇄 치환 또는 비치환된 알킬 또는 알콕시알킬, 알킬아민, 하이드록시알킬 또는 하이드록시알킬아민이고, 바람직하게는 R^4 는 1 내지 12개 탄소 및 임의로 4개 이하의 치환을 포함하고, 보다 바람직

하계는 R⁴는 1 내지 6개 탄소, 및 선택적으로 2개 이하의 치환을 포함함;

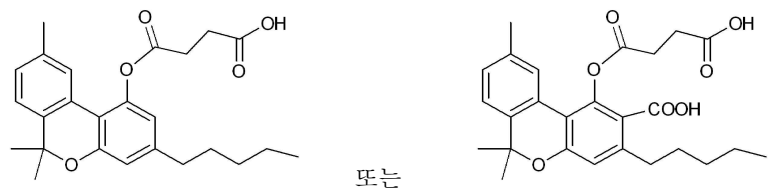


[0092] 여기서 R⁴는 직쇄 또는 분지쇄 치환 또는 비치환된 알킬 또는 알콕시알킬, 알킬아민, 하이드록시알킬 또는 하이드록시알킬아민이고, 바람직하게는 R⁴는 1 내지 12개 탄소 및 임의로 4개 이하의 치환을 포함하고, 보다 바람직하게는 R⁴는 1 내지 6개 탄소, 및 선택적으로 2개 이하의 치환을 포함함;



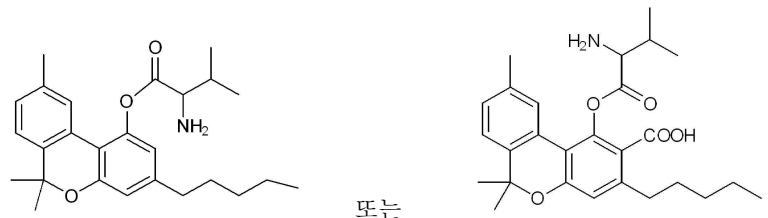
[0094] 여기서 R⁴는 직쇄 또는 분지쇄 치환 또는 비치환된 알킬 또는 알콕시알킬, 알킬아민, 하이드록시알킬 또는 하이드록시알킬아민이고, 바람직하게는 R⁴는 1 내지 12개 탄소 및 임의로 4개 이하의 치환을 포함하고, 보다 바람직하게는 R⁴는 1 내지 6개 탄소, 및 선택적으로 2개 이하의 치환을 포함함.

[0095] 일부 실시형태에서, 본 발명에 유용한 전구약물은 칸나비놀(좌) 및 칸나비놀산(우)의 다음 전구약물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다:

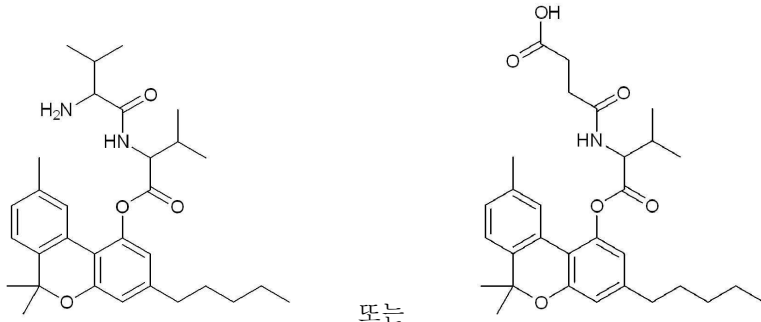


[0097] 일부 실시형태에서, 전술한 전구약물은 랜덤 메틸화 베타-사이클로텍스트린, 2-하이드록시프로필 베타-사이클로텍스트린 또는 술포부틸 에테르 베타-사이클로텍스트린과 같은 사이클로텍스트린으로 유리하게 제형화될 수 있다.

[0098] 일부 실시형태에서, 본 발명에 유용한 전구약물은 칸나비놀(좌) 및 칸나비놀산(우)의 다음 전구약물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다:



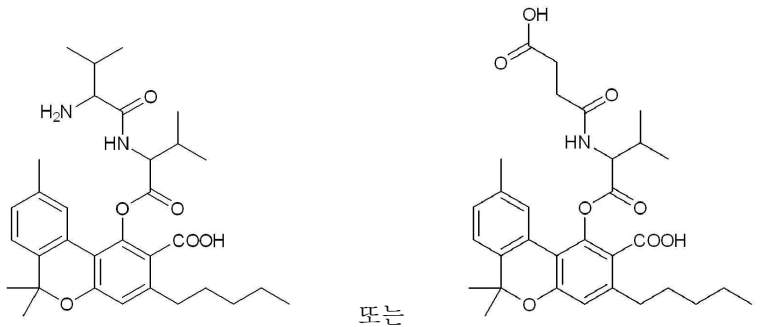
[0100] 일부 실시형태에서, 본 발명에 유용한 전구약물은 칸나비놀의 다음 전구약물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다:



[0101]

[0102]

일부 실시형태에서, 본 발명에 유용한 전구약물은 칸나비놀산의 다음 전구약물을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다:



[0103]

[0104]

약학적 조성물

[0105]

본 명세서에 기재된 조성물은 전형적으로 투여를 위해 제형화된다. 따라서, 본 명세서에는 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 담체(들), 희석제(들) 또는 부형제(들)와 함께 투여를 위해 제형화된 칸나비놀을 포함하는 조성물이 기술되어 있다.

[0106]

약학적 조성물은 잘 알려져 있고 쉽게 이용할 수 있는 성분을 사용하여 공지된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0107]

칸나비놀을 포함하는 약학적 조성물은 다양한 표준 경로 중 하나에 의해, 예를 들어 눈으로, 경구로, 국소적으로, 비경구적으로, 흡입 또는 스프레이에 의해, 직장으로 또는 질내로, 통상적인 비-독성 약학적으로 허용가능한 담체, 보조제, 부형제 및/또는 비히클을 함유하는 복용량 단위 제형으로 대상체에게 투여를 위해 제형화될 수 있다.

[0108]

본 명세서에 사용된 용어 비경구는 다양한 실시형태에서 피하 주사, 피내, 관절-내, 정맥내, 근육내, 혈관내, 흉골내, 척추강내 주사 및 주입 기술을 포함한다. 약학적 조성물은 전형적으로 예를 들어 점안제, 안과용 데포, 시럽, 엘릭시르, 정제, 트로키제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 환제, 좌약, 유성 또는 수성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유제, 주사제 또는 용액과 같이 선택된 경로에 의해 대상체에게 투여하기에 적합한 형식으로 제형화될 것이다.

[0109]

특정 실시형태에서, 칸나비놀 조성물은 전신 경로, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피내, 복강내, 피하 또는 경구를 통한 투여를 위해 제형화된다.

[0110]

경구 사용을 위한 조성물은 고체 또는 유체 단위 복용량 형태로 제조될 수 있다. 유체 단위 복용량 형태는 약학적 조성물의 제조를 위해 당업계에 공지된 절차에 따라 제조될 수 있고, 이러한 조성물은 약학적으로 우아하고 맛이 좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 엘릭서는 방향족 향미제와 함께 설탕 또는 사카린과 같은 적절한 감미료를 갖는 하이드로알코올성(예를 들어, 에탄올) 비히클을 사용하여 제조된다. 현탁액은 아카시아, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스 등과 같은 현탁제의 도움으로 수성 비히클로 제조될 수 있다.

[0111]

정제와 같은 고체 제형은 정제의 제조에 적합한 무-독성인 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이들 부형제는 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨과 같은 불활성 희석제; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아 및 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석 및 기타 통상적인 성분 예컨대 인산

이칼슘, 규산알루미늄마그네슘, 황산칼슘, 전분, 락토스, 메틸셀룰로오스 및 기능적으로 유사한 물질일 수 있다. 정제는 코팅되지 않거나 위장관에서 분해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하는 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 이용될 수 있다.

[0112] 경구 사용을 위한 제형은 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제공될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 허용가능한 식물성 기름, 경질 액체 바셀린 또는 기타 불활성 오일로 화합물의 슬러리의 기계 캡슐화에 의하여 제조된다.

[0113] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 하나 이상의 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁제, 예를 들어 나트륨 카복실메틸셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 하이드로프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 및 분산제 또는 습윤제 예컨대 자연-발생 포스파티드(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예를 들어, 헵타-데카에틸렌옥시세탄올), 지방산 및 헥시톨에서 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트), 또는 지방산 및 헥시톨 무수물에서 유래된 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물(예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 방부제, 예를 들어 에틸, 또는 n-프로필-p-하이드록시 벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 또는 하나 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0114] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물성 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일에, 또는 미네랄 오일 예컨대 액체 파라핀에 현탁시킴에 의해 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기 제시된 것과 같은 감미제 및 향미제가 맛이 좋은 경구 제제를 제공하기 위해 부가될 수 있다. 이들 조성물은 아스코르브산과 같은 항-산화제의 부가에 의해 보존될 수 있다.

[0115] 물 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 혼합하여 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기에서 이미 언급한 것으로 예시된다. 추가 부형제, 예를 들어 감미료, 향미제 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0116] 약학적 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수 있다. 오일 상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 땅콩 오일, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 자연-발생 검, 예를 들어 아카시아 검 또는 트라가칸트 검, 자연-발생 포스파티드, 예를 들어 대두, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 무수물, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트, 및 이러한 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트일 수 있다. 에멀전은 또한 선택적으로 감미제 및 향미제를 함유할 수 있다.

[0117] 약학적 조성물은 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제 예컨대 상기 언급된 것들을 사용하여 당업계에 공지된 바와 같이 제형화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같은 무-독성인 비경구로 허용가능한 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이용될 수 있는 다른 허용가능한 비히클 및 용매는 예를 들어 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함한다. 부가하여, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매체로 이용될 수 있다. 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하여 이 목적에 적합한 것으로 알려진 다양한 완하성 지방유가 이용될 수 있다. 부가하여, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다. 국소 마취제, 방부제 및 완충제와 같은 보조제가 또한 선택적으로 주사가능한 용액 또는 현탁액에 포함될 수 있다.

[0118] 다른 약학적 조성물 및 약학적 조성물을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (이전에는 "Remingtons Pharmaceutical Sciences"); Gennaro, A., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa. (2000)에 기술되어 있다.

[0119] 제형 중 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀)의 농도는 치료되어 지는 병태 및/또는 투여의 방식에 따라 매우 달라질 것이다.

[0120] 방법

[0121] 신경변성 자극으로부터 뉴런을 보호하는 방법이 본 명세서에 기술되어 있다. 일반적으로, 방법은 뉴런을 칸나비

놀 또는 칸나비놀 유도체를 포함하는 유효량의 조성물과 접촉시키는 것을 포함한다. 방법은 *시험관내* 방법일 수 있다. 대안적으로, 방법은 신경보호성 조성물을 대상체에게 투여함에 의한 것과 같이, 적어도 부분적으로 *생체 내*에서 수행되는 방법일 수 있다. 투여는 전신(예를 들어, 정맥내 또는 피하) 또는 국소 주사에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 국소 주사는 *ivt* 주사를 포함할 수 있다. 투여는 비-침습적인 국소 투여 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 망막 신경절과 같은 망막 뉴런에 대한 국소 투여는 하이드로겔(예를 들어, WO 2018/205022 참고) 또는 마이크로에멀전(예를 들어, U.S. 9,149,453 참고)과 같은 점안제 제형의 투여를 포함할 수 있다.

[0122] 특정 실시형태에서, 화합물은 6주 미만의 기간 동안 투여된다. 특정 실시형태에서, 화합물은 약 1 내지 4주의 기간 동안 투여된다. 녹내장과 같은 신경변성성 질환을 치료하기 위한 것과 같은 다른 실시형태에서, 화합물은 연장된 기간 동안, 예컨대 수년 동안 또는 환자의 남은 수명 동안 투여될 것이다. 화합물은 매주, 격일로, 매일, 1일 2회, 또는 1일 3회 투여될 수 있다.

[0123] 신경보호 화합물은 망막 뉴런(예를 들어, 시신경 섬유)을 보호하기 위한 치료가 필요한 대상체의 눈을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 신체적 상해와 같이 시신경 섬유에 영향을 미치는 상해를 받았을 수 있다. 다른 예로서, 대상체는 녹내장을 가졌거나 녹내장의 진단을 받았을 수 있다. 신경보호 화합물이 망막 뉴런과 같은 뉴런을 보호하기 위해 투여되는 경우, 신경보호 화합물은 표적 뉴런 또는 표적 뉴런 모집단과 접촉하는 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 피크, 중앙값 또는 최저, 바람직하게는 피크인 신경보호 유효 농도를 제공하는 복용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 뉴런은 망막 뉴런이다. 일부 실시형태에서, 표적 뉴런은 말초 뉴런이다. 일부 실시형태에서, 표적 뉴런은 중추 뉴런이다.

[0124] 일 실시형태에서, 표적 뉴런 또는 표적 뉴런 모집단과 접촉하는 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체 또는 전구약물)의 신경보호 유효 농도는 약 25 μM 미만, 약 20 μM 미만, 약 15 μM 미만, 약 14 μM 미만, 약 13 μM 미만, 약 12 μM 미만, 또는 약 10 μM 미만이다. 일 실시형태에서, 표적 뉴런 또는 표적 뉴런 모집단과 접촉하는 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 약 0.15 μM 초과 내지 약 25 μM 미만, 또는 0.15 μM 초과 내지 25 μM 미만, 또는 적어도 약 0.15 μM 내지 약 25 μM 미만, 또는 적어도 0.15 μM 내지 25 μM 미만, 또는 약 0.15 μM 초과 내지 약 20 μM 미만, 또는 0.15 μM 초과 내지 20 μM 미만, 또는 적어도 약 0.15 μM 내지 약 20 μM 미만, 또는 적어도 0.15 μM 내지 20 μM 미만이다.

[0125] 일 실시형태에서, 표적 뉴런 또는 표적 뉴런 모집단과 접촉하는 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 약 0.15 μM 초과 내지 약 15 μM 미만, 또는 0.15 μM 초과 내지 15 μM 미만, 또는 적어도 약 0.15 μM 내지 약 15 μM 미만, 또는 적어도 0.15 μM 내지 15 μM 미만, 또는 약 0.15 μM 초과 내지 약 12 μM 미만, 또는 0.15 μM 초과 내지 12 μM 미만, 또는 적어도 약 0.15 μM 내지 약 12 μM 미만, 또는 적어도 0.15 μM 내지 12 μM 미만이다. 일 실시형태에서, 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 적어도 약 0.5 μM 내지 약 25 μM 미만, 또는 적어도 0.5 μM 내지 25 μM 미만, 또는 적어도 약 0.5 μM 내지 약 20 μM 미만, 또는 적어도 0.5 μM 내지 20 μM 미만이다. 일 실시형태에서, 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 적어도 약 0.5 μM 내지 약 15 μM 미만, 또는 적어도 0.5 μM 내지 15 μM 미만, 또는 적어도 약 0.5 μM 내지 약 12 μM 미만, 또는 적어도 0.5 μM 내지 12 μM 미만이다.

[0126] 일 실시형태에서, 눈 내부의 안구 조직에서 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 약 25 μM 미만, 약 20 μM 미만, 약 15 μM 미만, 약 14 μM 미만, 약 13 μM 미만, 약 12 μM 미만, 또는 약 10 μM 미만이다. 일 실시형태에서, 눈 내부의 안구 조직에서 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 약 0.15 μM 초과 내지 약 25 μM 미만, 또는 0.15 μM 초과 내지 25 μM 미만, 또는 적어도 약 0.15 μM 내지 약 25 μM 미만, 또는 적어도 0.15 μM 내지 25 μM 미만, 또는 약 0.15 μM 초과 내지 약 20 μM 미만, 또는 0.15 μM 초과 내지 20 μM 미만, 또는 적어도 약 0.15 μM 내지 약 20 μM 미만, 또는 적어도 0.15 μM 내지 20 μM 미만이다.

[0127] 일 실시형태에서, 눈 내부의 안구 조직에서 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 약 0.15 μM 초과 내지 약 15 μM 미만, 또는 0.15 μM 초과 내지 15 μM 미만, 또는 적어도 약 0.15 μM 내지 약 15 μM 미만, 또는 적어도 0.15 μM 내지 15 μM 미만, 또는 약 0.15 μM 초과 내지 약 12 μM 미만, 또는 0.15 μM 초과 내지 12 μM 미만, 또는 적어도 약 0.15 μM 내지 약 12 μM 미만, 또는 적어도 0.15 μM 내지 12 μM 미만이다. 일 실시형태에서, 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 적어도 약 0.5 μM 내지 약 25 μM 미만, 또는 적어도 0.5 μM 내지 25 μM 미만, 또는 적어도 약 0.5 μM 내지 약 20 μM 미만, 또는 적어도 0.5 μM 내지 20 μM 미만이다. 일 실시형태에서, 신경보호 화합물(예를 들어,

어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 적어도 약 $0.5\mu\text{M}$ 내지 약 $15\mu\text{M}$ 미만, 또는 적어도 $0.5\mu\text{M}$ 내지 $15\mu\text{M}$ 미만, 또는 적어도 약 $0.5\mu\text{M}$ 내지 약 $12\mu\text{M}$ 미만, 또는 적어도 $0.5\mu\text{M}$ 내지 $12\mu\text{M}$ 미만이다.

[0128] 일 실시형태에서, 눈 내부의 안구 조직에서 신경보호 화합물(예를 들어, 칸나비놀 또는 이의 유도체)의 신경보호 유효 농도는 약 $0.15\mu\text{M}$ 초과 내지 약 $10\mu\text{M}$ 미만, 또는 $0.15\mu\text{M}$ 초과 내지 $7.5\mu\text{M}$ 미만, 또는 적어도 약 $0.15\mu\text{M}$ 내지 약 $10\mu\text{M}$ 미만, 또는 적어도 $0.15\mu\text{M}$ 내지 $7.5\mu\text{M}$ 미만, 또는 약 $0.15\mu\text{M}$ 초과 내지 약 $5\mu\text{M}$, 또는 $0.15\mu\text{M}$ 초과 내지 $5\mu\text{M}$, 또는 적어도 약 $0.15\mu\text{M}$ 내지 약 $5\mu\text{M}$, 또는 적어도 $0.15\mu\text{M}$ 내지 $5\mu\text{M}$ 이다.

[0129] 예를 들어, 신경보호 화합물은 경구로, 경막내로, 정맥내로, 국소적으로, 또는 주사하여 투여될 수 있고/있거나 표적 뉴런 또는 표적 뉴런 모집단의 부위에 직접적으로 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 신경보호 유효 농도는 약 1mg/kg 내지 약 100mg/kg , 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 20mg/kg , 더욱 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 15mg/kg , 더욱 더 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 10mg/kg , 가장 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 13mg/kg 의 전신 투여량에 의해 달성된다. 용량은 예를 들어 매주, 격일로, 매일, 또는 하루에 두 번 반복될 수 있다.

[0130] 신경보호 화합물은 척수강내로, 정맥내로 투여되거나 또는 주사될 수 있거나, 또는 국소 눈 점적 또는 유리체내 주사 또는 펌프에 의해서와 같이 눈 안으로 직접적으로 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, (예를 들어, 녹내장을 치료하기 위한) 안구 적응에서의 안구 투여의 경우, 전신 용량은 1mg/kg 내지 20mg/kg 일 수 있다. 용량은 예를 들어 매주, 격일로, 매일, 또는 하루에 두 번 반복될 수 있다. 일 실시형태에서, (예를 들어, 녹내장을 치료하기 위한) 안구 적응에서의 전신 투여의 경우, 전신 용량은 1mg/kg 내지 15mg/kg , 1mg/kg 내지 13mg/kg , 또는 1mg/kg 내지 10mg/kg 일 수 있다. 용량은 예를 들어 매주, 격일로, 매일, 또는 하루에 두 번 반복될 수 있다. 일 실시형태에서, (예를 들어, 말초 신경병증 및/또는 말초 신경 부상 또는 손상을 치료하기 위한) 말초 적응에서 전신 투여의 경우, 용량은 1mg/kg 내지 20mg/kg , 1mg/kg 내지 15mg/kg , 1mg/kg 내지 13mg/kg , 또는 1mg/kg 내지 10mg/kg 일 수 있다. 용량은 예를 들어 매주, 격일로, 매일, 또는 하루에 두 번 반복될 수 있다. 일 실시형태에서, (예를 들어, 중추 신경 부상 또는 손상을 치료하기 위한) 중추 적응에서의 전신 투여의 경우, 용량은 1mg/kg 내지 20mg/kg , 1mg/kg 내지 15mg/kg , 1mg/kg 내지 13mg/kg , 또는 1mg/kg 내지 10mg/kg 일 수 있다. 용량은 예를 들어 매주, 매일 또는 하루에 두 번 반복될 수 있다.

[0131] 일 실시형태에서, (예를 들어, 녹내장을 치료하기 위한) 안구 적응에서 안구 투여의 경우, 안구 용량은 점안약 또는 겔안약의 형태와 같이 눈에 적용된 0.5mg 내지 20mg , 0.5mg 내지 15mg , 0.5mg 내지 10mg , 1mg 내지 20mg , 1mg 내지 15mg , 1mg 내지 10mg , 0.5mg 내지 5mg , 또는 1mg 내지 5mg 일 수 있다. 용량은 예를 들어 매주, 격일로, 매일, 또는 하루에 두 번 반복될 수 있다. 일 실시형태에서, (예를 들어, 녹내장을 치료하기 위한) 안구 적응에서 안구 투여의 경우, 안구 용량은 유리체내 주사 또는 펌프의 형태와 같이 눈에 적용된 0.05mg 내지 2mg , 0.05mg 내지 1.5mg , 0.05mg 내지 1mg , 0.1mg 내지 2mg , 0.1mg 내지 1.5mg , 0.1mg 내지 1mg , 0.05mg 내지 0.5mg , 또는 0.1mg 내지 0.5mg 일 수 있다. 용량은 예를 들어 매주, 격일로, 매일, 또는 하루에 두 번 반복될 수 있다.

[0132] 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 망막 뉴런에 영향을 미치는 손상의 약 0-48시간 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 망막 뉴런에 영향을 미치는 손상의 약 2-24시간 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 망막 뉴런에 영향을 미치는 손상의 약 3-12시간 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 망막 뉴런에 영향을 미치는 손상의 약 3-5시간 이내에 투여된다.

[0133] 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물 또는 이의 제형은 당뇨 망막신경병증을 갖는 대상체에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물 또는 이의 제형은 AMD를 갖는 대상체에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물 또는 이의 제형은 색소성 망막염을 갖는 대상체에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물 또는 이의 제형은 녹내장을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0134] 신경보호 화합물은 말초 뉴런을 보호하기 위한 치료가 필요한 대상체를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 신체적 상해와 같이 하나 이상의 말초 신경에 영향을 미치는 손상을 받았을 수 있다. 또 다른 예로서, 대상체는 말초 신경 변성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 가질 수 있다.

[0135] 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 말초 뉴런에 영향을 미치는 손상의 약 0-48시간 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 말초 뉴런에 영향을 미치는 손상의 약 2-24시간 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 말초 뉴런에 영향을 미치는 손상의 약 3-12시간 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 말초 뉴런에 영향을 미치는 손상의 약 3-5시간 이내에 투여된다.

- [0136] 신경보호 화합물은 중추 뉴런을 보호하기 위한 치료가 필요한 대상체를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 중추 신경계(CNS)에서 뉴런에 영향을 미치는 손상을 받았을 수 있다. 다른 예로서, 대상체는 중추 신경 변성을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 가질 수 있다.
- [0137] 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 신체적 상해와 같은 CNS에 영향을 미치는 손상의 약 0-48시간 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 CNS에 영향을 미치는 손상의 약 2-24시간 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 CNS에 영향을 미치는 손상의 약 3-12시간 이내에 투여된다. 특정 실시형태에서, 신경보호 화합물은 CNS에 영향을 미치는 손상의 약 3-5시간 이내에 투여된다.
- [0138] 방법은 신경보호 조성물과 조합하여 동시에 또는 순차적으로 제2 약물 활성제를 투여하는 것을 포함하거나 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우에, 제2 약물 활성제는 녹내장의 치료를 위한 치료제이다. 예를 들어, 방법은 안압 감소를 필요로 하는 대상체에서 안압을 감소시키기 위해 약물을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0139] **실시에**
- [0140] **실시예 1: 대기압에서 칸나비놀로 신경 세포의 보호**
- [0141] **세포 배양 및 분화:** 마우스 661W(RGC-5) 세포주는 5% CO₂의 가습 분위기에서 37°C에서 10% FBS 및 1% 항생제-항진균성 페니실린/스트렙토마이신(성장 배지)이 보충된 DMEM 세포 배양 배지에서 유지되었다. 661W 세포에서 신경 분화를 유도하기 위해 배양 배지를 321nm 스타우로스포린(STSR)을 포함하는 성장 배지로 교체하고 세포를 5% CO₂의 가습 분위기에서 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다.
- [0142] **화합물 및 복용량 제형:** 선택된 칸나비노이드: CBN, CBD, CBGA, CBDA, CBND 및 Δ^9 -THC는 Cayman 및 Toronto Research Chemicals에서 구입했다. 에탄올을 용매로 사용하여 1 및 10mM 스톡 용액을 제조했다. CBN에 대한 처리 농도는 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 10 및 15 μ M에서 준비되었다. 다른 칸나비노이드에 대한 0.5, 1.5 및 5 μ M에서의 처리 농도는 적절한 스톡 용액을 사용하여 대조군 배지(DMEM + 5% FBS + 1% 항생제-항진균제)에서 직접적으로 준비했다.
- [0143] **세포독성 및 신경보호의 평가:** 대기압 하에서 분화된 661W 세포에 대한 칸나비노이드 세포독성의 평가는 MTT(3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드) 검정을 사용하여 수행하였다. 세포를 DMEM 완전 배지에서 96-웰 플레이트 상으로 시딩하고(4,000개 세포/웰) 24시간 동안 ~70% 컨플루언스에 도달하도록 하였다. 24시간 후, 세포 배양 배지를 321nm 스타우로스포린(STSR)을 포함하는 성장 배지로 교체하고 1일 동안 인큐베이션하여 뉴런 표현형으로의 분화를 유도하였다.
- [0144] **MTT 검정:** MTT 검정을 위해 분화된 661W 세포를 다양한 농도에서 칸나비노이드로 처리하고 세포독성을 결정하기 위해 처리하였다. 간략하게, 5mg/mL의 메틸티아졸릴디페닐-테트라졸륨 브로마이드(Sigma-Aldrich) 스톡 용액을 PBS에서 제조했다. 72시간 동안 칸나비노이드의 처리에 이어서, 661W 세포를 200 μ L DMEM에서 20 μ L의 MTT 스톡 용액과 함께 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션했다. PBS로 뒤이은 세정에 이어서 200 μ L의 이소프로판올을 각 웰에 부가하고 570nm의 파장에서 분광광도계(BMG Labtech)를 사용하여 포르마잔염 용해로 인한 색상의 변화를 즉시 정량화했다. 데이터는 0.15% 에탄올을 함유하는 비히클 대조군(VC)으로 정규화되었고 % 세포 사멸로 표시되었다. 대기압에서 VC(%)는 0% 세포 사멸로 간주되었다. 결과는 도 1에 예시되어 있다.
- [0145] **실시예 2: 상승된 정수압에서 칸나비놀로 661W 세포의 신경보호**
- [0146] 지시된 경우를 제외하고 모든 절차는 실시예 1에 기재된 바와 같이 수행하였다. 각각의 농도에서 칸나비노이드로 처리된 분화된 661W 세포를 20-40 mmHg의 상승된 정수압이 72시간 동안 유지되는 가압 챔버에 두었다. 인큐베이션 마지막에 MTT 검정을 위해 661W 세포를 처리하고 세포독성을 결정했다. 결과는 도 2-5에 예시되어 있다.
- [0147] 별도의 연구에서 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5, 5, 10 및 15 μ M 농도에서의 칸나비놀-유도체 CBNA를 ~10-25mmHg의 상승된 정수압이 72시간 동안 유지되는 가압 챔버에 분화된 661W 세포 상에 두었다. 인큐베이션 마지막에 MTT 검정을 위해 661W 세포를 처리하고 세포독성을 결정했다. 결과는 도 6에 예시되어 있다.
- [0148] **실시예 3: 세포자멸사 검정을 사용하여 검출된 칸나비놀로 661W 세포의 신경보호**
- [0149] 세포자멸사는 비색법에 의해 세포자멸사를 검출하고 측정하는 Cell-APO Percentage™ 세포자멸사 키트를 사용하여 평가되었다. 이 검정은 실험실내 배양 동안 포유동물의 고정-의존성 세포에서 세포자멸사의 발생을 모니터링하기 위해 Cell-APO Percentage™ 세포자멸사 시스템을 사용한다. 그것은 실험적으로 포스포티딜세린에 결합하

는 안넥신-V에 의해 지지된 포유동물의 세포 막의 내부에서 외부 표면으로의 포스포티딜세린의 전위와 연결된 세포자멸사의 실행 단계를 측정한다. 포스포티딜세린 경막적 운동은 세포자멸사의 수입된 세포에 의한 APO Percentage 염료의 흡수를 초래한다. 이 염료 흡수는 기포가 발생할 때까지 계속되고 세포자멸사를 겪고 있는 세포에 의해 선택적으로 유입된다. 피사 세포는 염료를 유지할 수 없으므로 염색되지 않는다.

[0150] 압력 챔버에서 상승된 압력(~20-25 mmHg) 하에 0.015, 0.05, 0.15, 0.5, 1.5 및 5 μ M 농도의 칸나비놀로 처리된 분화된 661W 세포는 제조사의 지침에 따라 세포자멸사에 대해 평가되었다. 간략하게, 661W 세포를 500 μ l 배양 배지에서 4×10^4 세포로 24웰 조직 배양 플레이트에 시딩한 다음 컨플루언스가 도달될 때까지(~24시간) 37 $^{\circ}$ C/5% CO₂에서 인큐베이션했다. 칸나비놀 및 비히클 대조군의 테스트 샘플을 (선택된 농도에서 세포에 부가하고 6시간-기간 동안 인큐베이션했다.

[0151] 인큐베이션 기간에 도달하기 30분 전에, 원래의 처리 배지를 블랭크 웰을 제외한 모든 웰에 대해 5% 염료를 함유하는 처리 배지로 교체한 다음, 37 $^{\circ}$ C/5% CO₂에서 추가 30분 동안 추가로 인큐베이션하였다. 그런 다음 모든 배지를 각 웰에서 제거하고, 세포를 PBS(1000 μ l/웰)로 부드럽게 2회 세정하여 세포에 결합되지 않은 염료를 제거하였다. 트립신(50 μ l)을 각 웰에 부가하고 37 $^{\circ}$ C/5% CO₂에서 10분 동안 인큐베이션했다. 세포를 세포 배양 처리된 표면인, 플라스틱에서 분리하고 200 μ l의 염료 방출 시약을 10분 동안 진탕 플레이트 상의 각 웰에 부가하였다. 표지된 세포 내에서 30분에서 축적된 염료를 용액 안으로 방출하고 방출된 세포내 염료의 농도를 마이크로플레이트 비색계를 사용하여 측정하였다. 각 웰(250 μ l)의 내용물을 96웰 평평한 바닥 플레이트로 옮기고 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 550nm의 흡광도(청록색 필터)에서 판독했다. 블랭크의 값은 다른 모든 조건의 값으로부터 차감되었다. 평균 흡광도 값 $\pm$ 평균의 표준 오차를 비히클 대조군 흡광도 값의 백분율로 플롯팅했다.

[0152] 도 7에 도시된 바와 같이, 칸나비놀은 0.015 μ M 초과 및 5 μ M 미만의 농도에서 상승된 압력 조건 하에서 뉴런과 접촉할 때 세포자멸사에 대한 효과적인 보호 효과를 나타냈으며, 0.05와 1.5 μ M 사이의 농도 범위에서 통계적으로 유의한 보호 효과를 갖는다($p < 0.05$ 및 $p < 0.01$). 가압 챔버에서의 상승된 압력 조건은 녹내장 환자에서 상승된 안압의 임상 상황을 모방하며 이들 조건 하에서 관찰된 칸나비놀의 세포자멸사의 억제 효과는 망막 세포 변성 및 시신경 손상의 개선으로 이어질 수 있다.

[0153] 이들 실시예에 나타난 바와 같이, 칸나비놀은 약 0.15 μ M 내지 약 15 μ M 미만의 농도 범위에서 뉴런과 접촉할 때 놀랍도록 효과적인 신경보호 효과를 나타낸다. 또한 0.015 μ M 초과와 5 μ M 미만의 농도 범위에서 상승된 압력 조건 하에서 세포자멸사에 대한 효과적인 보호를 입증하였다. 대조적으로, CBD 및 THC와 같은 다른 칸나비노이드는 약 0.5 μ M(CBD, CBG, CBGA), 1.5 μ M(CBD, CBC, CBG, CBGA, CBND) 또는 5 μ M(CBD, CBDA, CBC, CBG, CBGA, CBND 및 THC)의 농도에서 뉴런과 접촉할 때 높은 독성을 나타낸다. 이들 효과는, 칸나비놀의 투여가 신경독성을 초래함을 개시한, Colasanti et al., Exp. Eye Res. (1984) 39, 251-59에 의한 초기 간행물의 관점에서 놀라운 것이다. 칸나비놀의 신경 보호 효과는 녹내장에서 상승된 안압의 임상 상황을 모방한 가압 챔버에서 상승된 압력 조건 하에서도 관찰되었고 동일한 조건 하에서 CBD 및 Δ^9 -THC 보다 놀랍게도 우수했다. 칸나비놀 유도체 CBNA(식 I, 여기서 R1은 H이고, R2는 COOH이고, R3은 n-C5H11임)을 이용하여 유사한 신경보호 효과가 관찰되었다.

[0154] **실시예 4:** 녹내장의 랫트 상공막 정맥 레이저 광응고 모델을 사용하여 검출된 칸나비놀의 신경보호

[0155] 망막 신경절 세포(RGC) 활성을 측정하는 매개변수인 패턴 망막전위도(pERG) 진폭을 마취된 동물의 눈에 대해 평가하였다. pERG 기록 동안 눈은 2.5% GonioVisc 안과 윤활제 용액(Hub Pharmaceuticals)의 점안액으로 축축하게 유지되었으며, 각막과 ERG 전극 사이의 전기적 접촉 또한 확보했다. ERG 전극은 얇은 은/염화은 와이어 링이었다. 한 눈은 기록되었고 다른 눈은 기계적으로 가려졌다. 가려진 눈은 최소한의 생리적 소음을 제공하는 ERG 기록에서 참고 역할을 했으며 접지 전극은 꼬리에 배치되었다. 오른쪽 눈(OD)의 신호만을 기록하였다. pERG 자극은 시정 거리에서 시각 각도당 0.10 사이클의 수직 사인과 패턴을 생성하는 감마-선형화된 모니터 스크린으로 생성되었다. 자극의 평균 휘도는 45룩스였고 어두운 색과 흰색 사이의 대비는 99%였다. 패턴은 300밀리초마다 반전되었으며 한 번의 기록에 대해 1,200회 반전이 표시되었다. 각 눈에 대해 두 번의 기록을 수행하였다. pERG 분석을 위해 pERG 파형을 중첩하고 일관성을 확인하고 최종 pERG 응답으로 평균화했다. 기준선 pERG 반응은 레이저 시술 4일 전 0일차, 및 레이저 시술-후 7, 14일차 및 21일차에 기록되었다. 초기에 pERG 기준선 진폭은 기준선에서 모든 동물의 눈에 대해 기록하였다. 그런 다음 동물을 그 pERG 반응에 기초하여 대조군과 처리군으로

무작위 배정했다.

다음과 같은 처리 암이 연구에 사용되었다:

- 그룹 1: 비히클(0.5% DMSO-PBS)(IVT, 0일차, 7일차 및 15일차) n=11
- 그룹 2: 0.05% DMSO-PBS에서 CBN 저용량, 5 μ M(IVT, 0일차, 7일차 및 15일차) n=13
- 그룹 3: 0.5% DMSO-PBS에서 CBN 고용량 50 μ M(IVT, 0일차, 7일차 및 15일차) n=11
- 그룹 4: 브리모니딘(국소, 눈당 5 μ l씩 매일 2회, -3일차 내지 21일차) n=14

도 8 및 표 1은 pERG 활성화에 대한 칸나비놀의 효과를 입증한다. pERG 진폭의 감소에 의해 측정된 RGC의 기능적 반응은 레이저 처리 후 모든 처리군에서 감소하였다. 그러나, 질환 유도에서 통계적으로 유의한 차이는 비히클 그룹([1.92 μ V] 대 기준선 [3.84 μ V])에서 21일차, 및 CBN 고용량 그룹에서 14일차 및 21일차(14일차 [1.87 μ V] 및 21일차 [2.19 μ V] 대 기준선 [3.83 μ V], 표 1)에서만 관찰되었다. 브리모니딘(ALPHAGAN) 그룹과 CBN 저용량 그룹에서의 pERG 진폭은 추적 14일차 및 21일차 둘 모두에 대해 질환 유도 후 기준선과 유의하게 다르지 않았다. 이 데이터는 눈 내부의 5 μ M 최종 농도의 CBN 저용량이 ALPHAGAN과 유사한 RGC에 대한 신경보호 효과를 부여한다는 것을 나타낸다.

[표 1]. pERG 진폭 값(평균 $\pm$ SEM) 및 기준선 값과 비교한 진폭 감소(%)

그룹	기준선 μ V	7일차 μ V	14일차 μ V	21일차 μ V	기준선 값에 비교됨		
					7일차 %	14일차 %	21일차 %
비히클	3.8 $\pm$ 0.5	3.9 $\pm$ 0.8	2.9 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.2	1.8	-25.4	-49.9*
CBN 저	3.3 $\pm$ 0.3	3.2 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.2	2.2 $\pm$ 0.3	-3.7	-31.2	-31.6
CBN 고	3.8 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.4	-6.4	-51.2**	-42.9*
Alphagan	3.6 $\pm$ 0.4	3.9 $\pm$ 0.6	2.8 $\pm$ 0.4	2.4 $\pm$ 0.3	9.6	-22.8	-31.6

- 추적 7, 14, 21일차에 모든 처리군에서 pERG 진폭(μ V) 감소.

- 21일차에 비히클 그룹 대 기준선 및 14일차와 21일차 둘 모두에서 CBN 고용량 그룹 대 기준선에서 관찰된 통계적으로 유의한 차이(이원 ANOVA에 이어 Tukey 다중 비교 테스트, *p<0.05, ** p<0.01)

- 눈 내부에서 ALPHAGAN 그룹과 5 μ M 최종 농도에서의 CBN 저용량 그룹의 pERG 값(%)은 추적 7, 14, 21일차 모두에서 기준선과 유의하게 다르지 않았다.

참고문헌:

Kalesnykas G, Uusitalo H. Comparison of simultaneous readings of intraocular pressure in rabbits using Perkins handheld, Tono-Pen XL, and TonoVet tonometers. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2007 May;245(5):761-2.

* * *

본 명세서에 예시적으로 기술된 발명은 본 명세서에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들 없이 적합하게 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어 "포함하는", "포괄하는", "함유하는" 등의 용어는 광범위하게 그리고 제한 없이 관독되어야 한다. 부가적으로, 본 명세서에 사용된 용어 및 표현은 제한이 아닌 설명의 용어로 사용되었고, 이러한 용어 및 표현을 사용하여 표시 및 설명된 미래의 임의의 등가물 또는 그 일부를 배제할 의도가 없고, 청구된 발명의 범주 내에서 다양한 변형이 가능하다는 것이 인정된다.

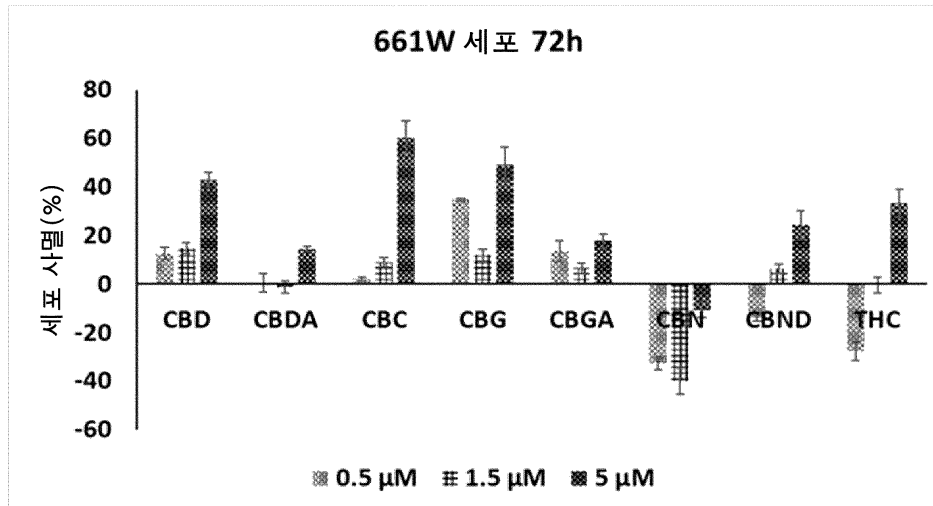
따라서, 본 발명이 바람직한 실시형태 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본 명세서에 개시된 발명의 수정 및 변형은 당업자에 의해 의지될 수 있고, 그러한 수정 및 변형은 본 명세서에 개시된 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것이 이해되어야 한다. 발명은 본 명세서에서 광범위하고 일반적으로 기술되었다. 일반적 개시내용의 범위 내에 속하는 보다 좁은 종 및 아속 그룹 각각은 또한 이들 발명의 일부를 형성한다. 이것은 절제된 물질이 구체적으로 그기에 존재하는지 여부에 관계없이 그 종류에서 임의의 주제를 제거하는 단서 또는 부정적인 제한과 함께 각 발명의 일반적인 설명을 포함한다.

[0172]

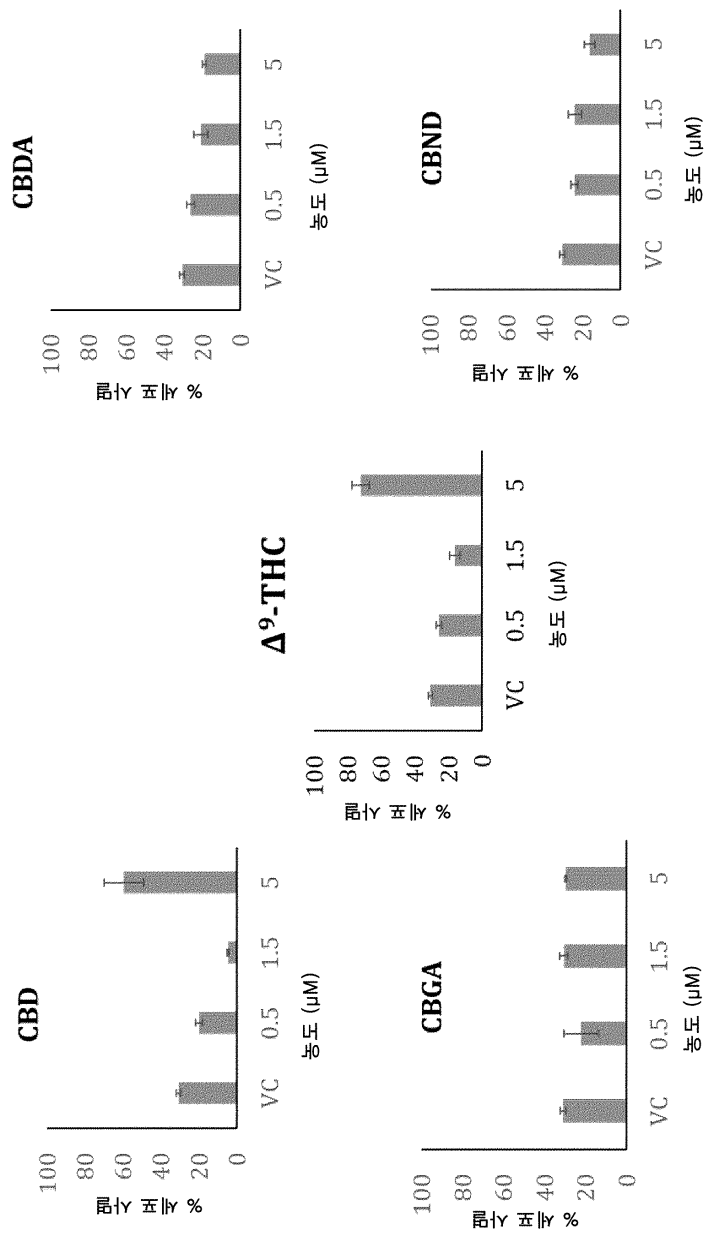
부가하여, 발명의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹의 관점에서 기술되는 경우, 당업자는 발명이 이에 의해 마쿠쉬 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 구성원들의 하위 그룹의 관점에서도 설명된다는 것을 인식할 것이다. 또한, 상기 설명은 예시적인 것이고 제한적인 것이 아님을 이해해야 한다. 많은 실시형태가 상기 설명을 검토할 때 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 범주는 상기 설명에 대한 참고 없이 결정되어야 하지만, 대신에 첨부된 청구범위와 이러한 청구범위가 부여된 균등물의 전체 범주를 참고하여 결정되어야 한다. 특히 간행물을 포함한 모든 기사 및 참고문헌의 개시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

도면

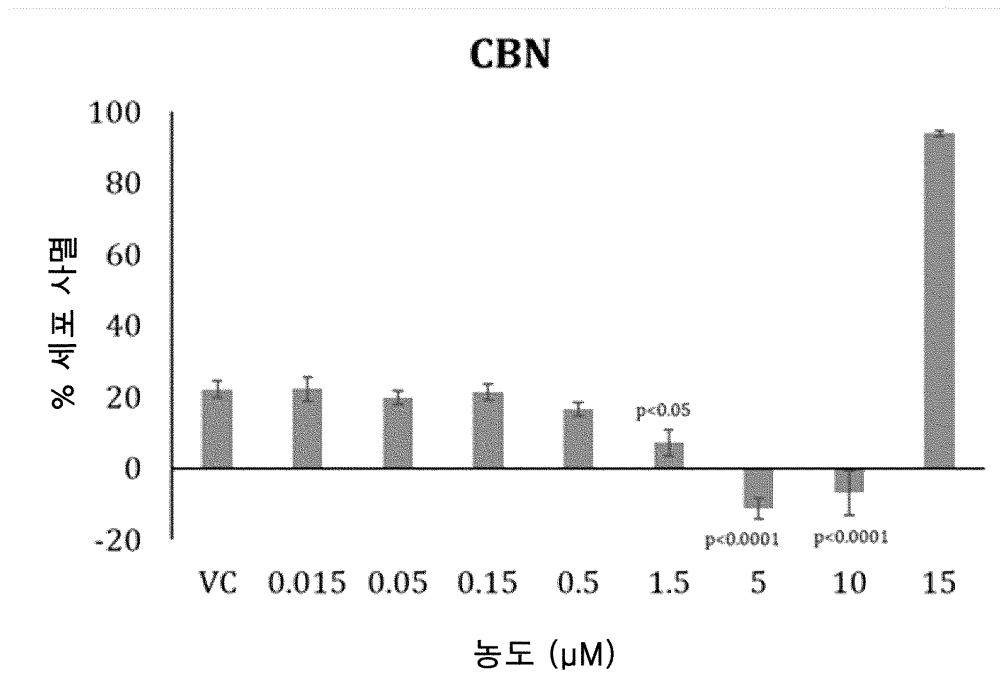
도면1



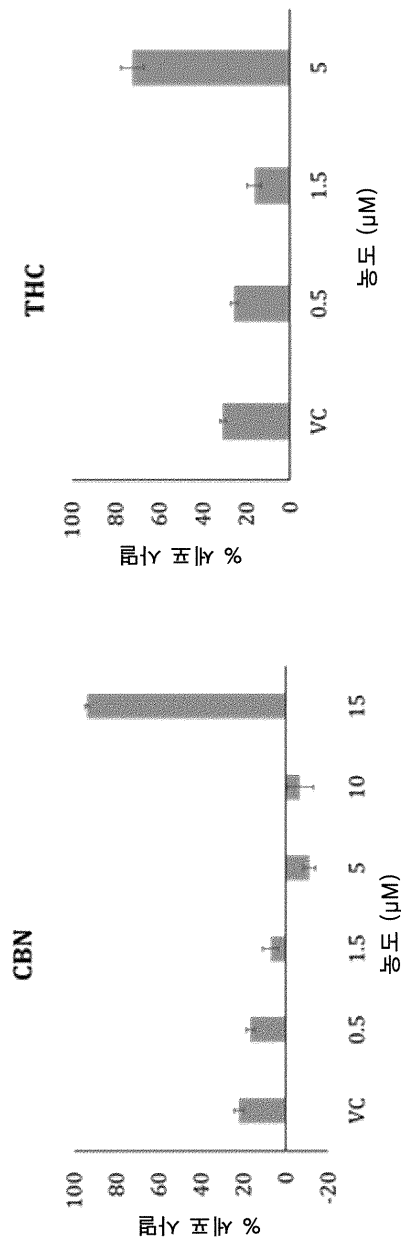
도면2



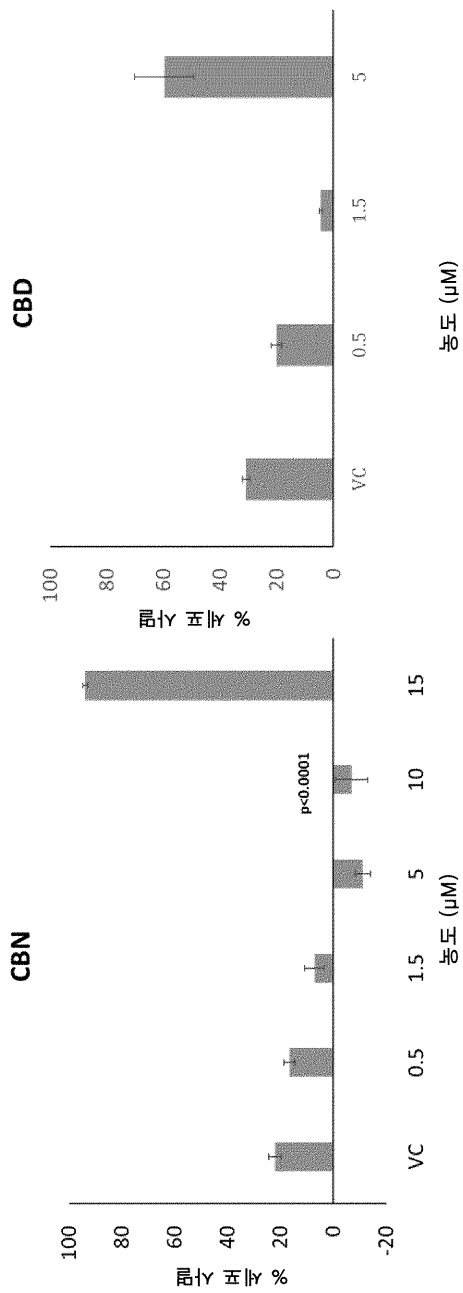
도면3



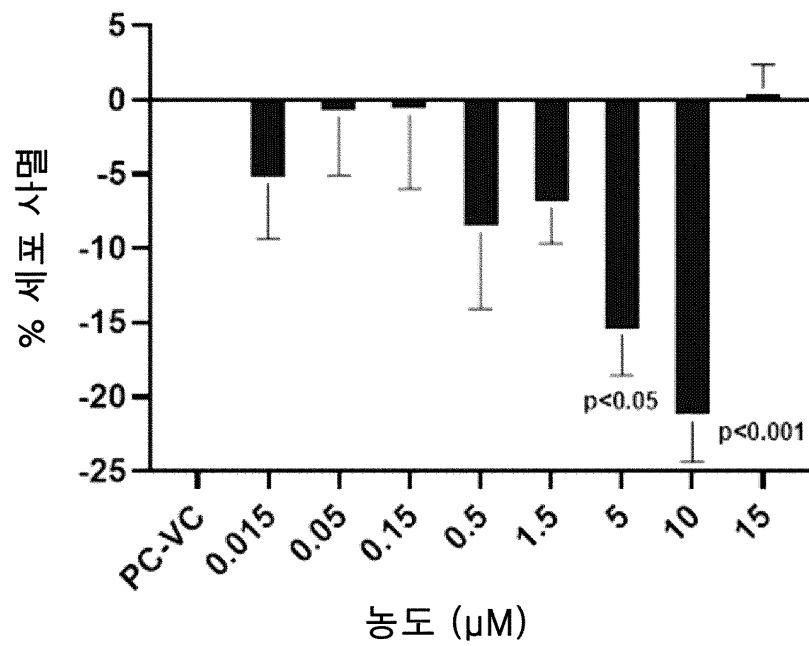
도면4



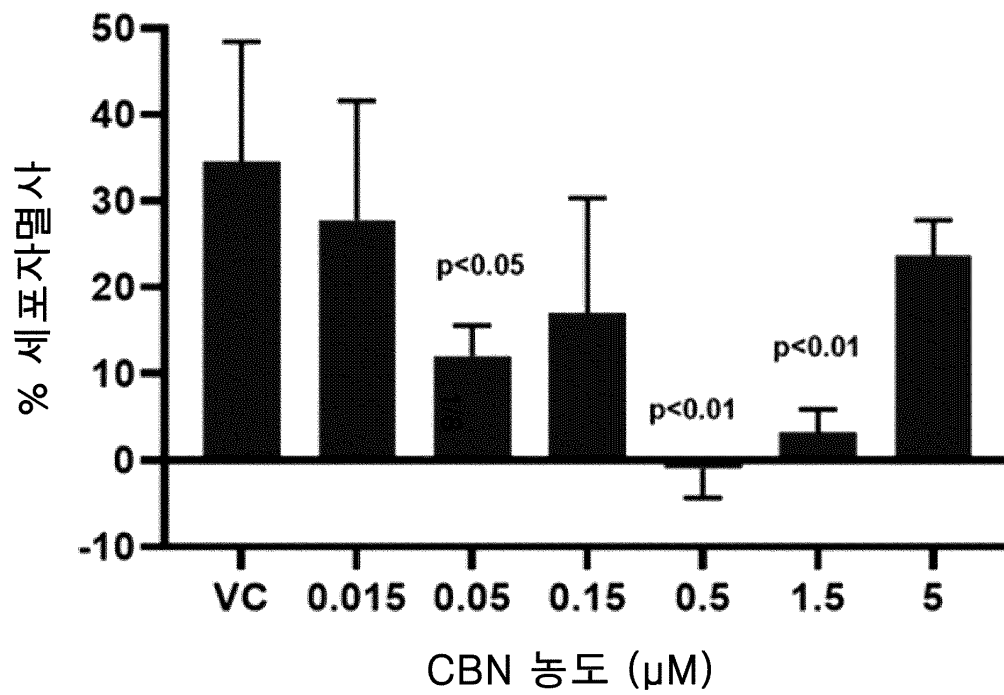
도면5



도면6



도면7



도면8

