



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0059272  
(43) 공개일자 2020년05월28일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/5575</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 47/06</i> (2017.01) <i>A61K 47/10</i> (2017.01)<br/> <i>A61K 9/00</i> (2006.01) <i>A61P 27/02</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 9/08</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/5575</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7011983</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년09월25일<br/>         심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년04월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/075974</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/063551<br/>         국제공개일자 2019년04월04일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>         17193364.1 2017년09월27일<br/>         유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인<br/>         노바리크 게엠베하<br/>         독일, 하이텔베르크 69120, 임 노이엔하이머 펠트 515</p> <p>(72) 발명자<br/>         군터 버나드<br/>         독일 도센하임 69221 슈리세이머스트라세 19<br/>         로쎬 프랑크<br/>         독일 슈리세 69198 버그웨크 31<br/>         아이크호프 커스텐<br/>         독일 하이텔베르크 69115 반제로브스트라세 43</p> <p>(74) 대리인<br/>         강명구</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 안구 질환의 치료에서의 사용을 위한 라타노프로스트를 포함하는 안과적 조성물

(57) 요약

본 발명은 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고, 여기서

상기 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 및

상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및

눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4 µg의 범위 내이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/06* (2013.01)

*A61K 47/10* (2013.01)

*A61K 9/0048* (2013.01)

*A61P 27/02* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물, 여기서

- 상기 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 및
- 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및
- 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4  $\mu\text{g}$ 의 범위 내임.

#### 청구항 2

제 1항에 있어서, 부분불소화 알칸은 F6H8 및 F4H5로부터 선택되고, 바람직하게는 여기서 부분불소화 알칸은 F6H8인 상기 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 3

제 1 또는 2항에 있어서, 상기 조성물은 외용적으로 대상체의 눈에 투여되는 상기 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 4

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 가용화제를 추가로 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 5

제 4항에 있어서, 가용화제는 에탄올, 중간 사슬 트리글리세리드 (MCT) 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 (DEGEE)로부터 선택되는 상기 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 6

제 4 또는 5항에 있어서, 가용화제는 액체 비히클의 총중량에 대해 최고 2.5 % (w/w)의 양으로 포함되는 상기 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 7

제 항 4 내지 6중 어느 한 항에 있어서, 가용화제는 에탄올인 상기 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 8

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 물 및 보존제가 실질적으로 없는 상기 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 9

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 8 내지 15  $\mu\text{l}$ , 바람직하게는 약 10 내지 12  $\mu\text{l}$ 인 상기 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 10

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 0.005 내지 0.015 % (w/v), 바람직하게는 약 0.008 내지 0.012 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.

#### 청구항 11

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 1.0 내지 1.2  $\mu\text{g}$ 의 범위 내인 상기 사용을 위한 조성물.

## 청구항 12

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약 0.01% (w/v) 라타노프로스트를 포함하고, 그리고 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트는 약 1.1  $\mu\text{g}$ 이고 그리고 여기서 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 11  $\mu\text{l}$ 인 상기 사용을 위한 조성물.

## 청구항 13

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 액체 비히클의 총중량에 대해 적어도 99 % (w/w)의 1-퍼플루오로부틸-펜탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F4H5)) 또는 1-퍼플루오로헥실-옥탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 및 최고 1 % (w/w) 에탄올로 본질적으로 이루어진 액체 비히클 내에 용해시킨 라타노프로스트를 포함하는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물.

## 청구항 14

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 매일 1회 투여되는 상기 사용을 위한 조성물.

## 청구항 15

선행하는 청구항 중 어느 한 항에 있어서의 상기 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트, 여기서 키트는 상기 약제학적 조성물을 수용하기 위한 용기 및 상기 조성물을 투여하기 위한 점적 디스펜서를 포함함.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 약물 치료의 분야에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 눈에 영향을 미치는 질환 및 병태 가령 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 치료에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 안압 상승은 종종 시신경 손상과 관련된 눈의 빈번한 장애이며, 이 경우 질병은 녹내장이다. 시신경 손상이 없으면 이 병태는 안구 고혈압이라고 한다.

[0003] 정상 안내압은 일반적으로 10 내지 21 mmHg 범위로 정의된다. 압력은 주로 눈 속의 수양액의 생성 속도와 배수 속도 사이의 균형에서 비롯된다. 또한 각막 두께와 강도에 영향을 받는다. 안내압은 전형적으로 약 6 mmHg의 진폭으로 약 15 내지 16 mmHg 정도로 변동한다. 예를 들어, 일반적으로 수양액 생성 감소로 인해 안내압은 밤에 감소한다. 또한 특정 유형의 전신 또는 국소 약물뿐만 아니라 운동, 심박수, 호흡, 체액 섭취와 같은 다양한 생리적 요인에 반응한다.

[0004] 수양액은 눈의 섬모체에 의해 생성되어 뒤쪽 챔버로 흘러 들어간다. 수양액의 조성은 혈장의 조성 과 매우 유사하지만 단백질 함량이 낮다는 점에서 후자와 다르다. 주요 구성 성분은 물 (99 %), 전해질 (생리적 pH를 유지하기 위한 무기 이온), 적은 양의 알부민 및  $\beta$ -글로불린, 아스 코르 베이트, 포도당, 젖산염 및 아미노산이다.

[0005] 후방 챔버로부터, 수양액은 홍채 동공을 통해 눈의 전방 챔버로 분배된다. 여기에서 수양액은 소위 섬유주대를 통해 흐른다. 섬유주대는 수양액이 혈액 순환계로 들어가는 곳인 쉴렘관이라고 불리는 관으로 수양액을 배출하는 소주세포가 늘어선 해면 조직 영역이다. 섬유주대에서 쉴렘관으로의 수양액 흐름은 두 가지 다른 경로를 통해 발생한다 : 수성 정맥을 통해 상피 정맥으로 직접 또는 수집기 채널을 통해 경골 내 신경총에 의해 상피 정맥으로 간접적으로. 이 배출 유출 경로는 배출된 수양액의 주요 분율을 설명한다. 또한, 포도막 유출인 제 2 주요 배수 경로가 존재하는데, 이는 안내압과 비교적 독립적이며, 건강한 인간에서 수양액 배출의 5 내지 10 %만을 차지한다.

[0006] 섬유주대 및 포도공막 조직 둘 다에서, 다양한 프로스타노이드 수용체가 발견되었으며, 이는 프로스타노이드가 수양액 생성 및/또는 배출의 조절에 관여하여 안압에 영향을 준다는 것을 나타낸다. 섬유주대에서, EP, FP, IP, DP 및 TP 수용체 패밀리를 인코딩하는 유전자가 발견되는 반면, EP 및 FP 수용체 패밀리는 포도공막 조직에서 우세하다 (Toris et al., Surv Ophthalmol. 2008; 53, Suppl. 1, S107-S120).

[0007] 프로스타노이드는 에이코사노이드의 서브클래스를 나타내는 생리학적 지방산 유도체이다. 이들은 프로스타글란

딘, 프로스타미드, 트롬복산 및 프로스타사이클린을 포함하며, 이들 화합물은 모두 수많은 생리학적 과정에 관여하는 매개체이다.  $\text{PGF}_2\alpha$ ,  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$  및  $\text{PGI}_2$ 와 같은 천연 프로스타글란딘은 이들의 각각의 수용체 (FP, EP, DP, IP)에 대해 특정 친화력을 나타내지만, 다른 프로스타글란딘 수용체 (ibid.)에 대해서는 일부 비선택적 친화도를 갖는다. 프로스타글란딘은 또한 매트릭스 메탈로프로티나제에 직접적인 영향을 미친다. 이들은 세포의 매트릭스를 분해함으로써 체액 유출 저항성을 제어하는 역할을 하는 섬유주대에서 발현된 중성 단백질 분해 효소이다.

[0008] 라타노프로스트, 비마토프로스트, 타플루프로스트, 트라보프로스트 및 우노프로스톤과 같은 안내압을 감소시키는데 국소 투여되는 약물로서 여러 프로스타글란딘 유사체가 효과적인 것으로 밝혀졌다. 일부 전문가에 의해, 비마토프로스트는 프로스타글란딘 유도체가 아닌 프로스타미드로 이해된다.

[0009] 라타노프로스트, 트라보프로스트, 타플루프로스트 및 아마도 비마토프로스트는 강력하고 선택적인  $\text{PGF}_2\alpha$  작용제이다. 이들의 순 효과는 안내압의 감소이며, 이는 주로 포도공막 경로를 통한 수양액 배수의 실질적인 증가에 의해 야기된다. 아마도 이들은 또한 어느 정도까지 유출을 증가시킨다.

[0010] 프로스타글란딘 유사체를 포함하는 다양한 점안 제제가 개발되어 시판되고 있다. 라타노프로스트 및 트라보프로스트는 각각  $50 \mu\text{g/mL}$  (0.005 %) 및  $40 \mu\text{g/mL}$  (0.004 %)의 강도를 갖는 다중 용량 병에서 완충, 등장성, 보존된 수용액으로 제공된다. 타플루프로스트는 유사한 보존된 제형뿐만 아니라 단일 용량 용기의 비-보존 제형으로 이용 가능하다. 타플루프로스트 제제는  $15 \mu\text{g/mL}$  (0.0015 %)의 강도를 가지며 계면 활성제, 폴리소르베이트 80을 추가로 함유한다. 비마토프로스트는 또한 완충, 등장성 및 보존된 수용액으로서 시판되고; 강도는  $0.3 \text{ mg/mL}$  (0.03 %)이다. 시판 우노프로스톤 제제의 강도는  $1.5 \text{ mg/mL}$  (0.15 %)이다. 완충제, 방부제, 등장화제 및 폴리소르베이트 80을 함유한다.

[0011] 그러나, 안과용으로 보존된 수성 제형은 특히 녹내장 요법에서와 같이 장기간 사용시, 자극성 또는 과민 반응을 생성할 수 있다는 점에서 불리하다. 상기 언급된 제형에서 가장 일반적인 보존제는 빈번한 자극성 독성 반응과 관련된 4 급 암모늄 화합물인 벤즈알코늄 클로라이드이다. 보존되지 않은 일회용 용기는 이러한 단점을 피할 수 있지만 비용이 많이 든다. 이들은 각각의 단일 용량에 대한 용기를 필요로 할 뿐만 아니라 제제의 과충진도 필요로 하는데, 이는 실제 의약품의 상당 부분 (대부분은 아니지만)이 용기에 남아 폐기물로 배출됨을 의미한다. 눈에 실제로 투여되는 점안액의 약물을 고려할 때, 눈물 주머니의 제한된 부피 용량으로 인해 그 일부만이 효과적이다. 투여된 액체 부피의 상당 부분이 눈꺼풀이 깜박거림으로써 방출된다. 또 다른 분획은 비강관을 통해 전신적으로 취해져 잠재적으로 약물 효과를 저하시킨다.

[0012] 라타노프로스트의 현재 이용가능한 제제에 함유된 보존제에도 불구하고, 추정컨대 환자 자신에 의한 제품의 미생물학적 오염에 의해 야기된 세균성 각막염의 보고가 있으며, 이는 제품의 미생물학적 안전성이 단지 상대적이라는 것을 나타낸다.

[0013] Xalatan® (라타노프로스트) 0.005 % 점안액 및 관련 명칭은 1996 년부터 여러 EU 회원국에서 개방 각 녹내장 및 안구 고혈압 성인 환자의 안압 상승 감소에 대해 승인되었다. Xalatan은 라타노프로스트의 멸균, 등장성 완충 완충액으로서  $50 \mu\text{g/mL}$ 의 농도이다. 한 방울의 수용액은 대략  $1.5 \mu\text{g}$ 의 라타노프로스트를 함유하고 눈에 국소 투여하기 위한 것이다. Xalatan은 약 80 방울의 용액에 해당하는 2.5mL의 Xalatan을 포함하는 5mL 플라스틱 안과용 디스펜서 병에 공급된다. Xalatan의 각 mL는  $50 \mu\text{g}$ 의 라타노프로스트를 함유하고, 주사용수 및 방부제로서의 염화 벤잘 코늄을 추가로 포함한다. 성인에게 권장되는 일일 복용량은 병에 걸린 눈 (들)에 투여되는 1 개의 점안액 (약  $1.5 \mu\text{g}$  라타노프로스트에 해당)이며, 저녁에 투여하면 최적의 효과를 얻을 수 있다.

[0014] WO2011/113855 A2는 넓은 범위의 활성 성분의 담체로서 유용한 부분불소화 알칸에 기초한 증가된 안내압의 치료를 위한 약제학적 조성물을 개시한다. 바람직한 활성 성분은 난용성 프로스타글란딘 유사체, 예를 들어 라타노프로스트, 비마토프로스트, 타플루프로스트, 트라보프로스트 및 우노프로스톤을 포함한다. 조성물은 눈에 국소적으로 투여될 수 있다.

[0015] 본 발명의 목적은 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료 방법에 유용한 신규한 약제학적 조성물을 제공하는데, 이는 종래 기술의 제형과 관련된 제한 또는 단점 중 하나 이상을 극복한다. 특이적 양상에서, 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 관리에 유용한 실질적으로 다량의 난용성 약물 물질을 혼입시키는 능력을 갖는 안과용 조성물을 제공하는 것이 본 발명의 목적이다. 본 발명의 다른 목적은 다음의 설명, 실시예 및 특허 청구 범위에 기초하여 명백해질 것이다.

## 발명의 내용

- [0016] 발명의 요약
- [0017] 제 1 양상에서, 본 발명은 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물에 관한 것이고, 여기서
- [0018] - 상기 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 및
- [0019] - 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및
- [0020] - 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이다.
- [0021] 추가 양상에서, 본 발명은 본 발명의 제 1 양상에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 제공하고, 여기서 키트는 상기 약제학적 조성물을 수용하기 위한 용기 및 상기 조성물을 투여하기 위한 점적 디스펜서를 포함한다.

## 도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 아래에 추가로 설명된 실험적 동물 연구 (개)의 두 개의 시험의 결과를 나타내고, 여기서 라타노프로스트의 반복 외용 안구 투여 후 안내압 (IOP)에 대한 약력학이 연구되었다.
- 도 2는 아래에 추가로 설명된 바와 같이 시험 동물의 오른쪽 눈 (OD)에 투여된 F6H8 내 라타노프로스트를 포함하는 조성물 대 동일 시험 동물의 왼쪽 눈 (OS)에 투여된 Xalatan®의 헤드 대 헤드 비교의 결과를 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 제 1 양상에서, 본 발명은 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물에 관한 것이고, 여기서
- [0024] - 상기 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 및
- [0025] - 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및
- [0026] - 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이다.
- [0027] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 녹내장 및/또는 이와 관련된 증상, 예를 들어 가령 아래 기술된 증상의 치료 또는 예방에 유용하다. 본원에서 이해되는 녹내장은 시신경을 손상시키고 시력 상실을 초래할 수 있는 눈 병태에 대한 용어이다. 상이한 유형의 녹내장을 분류하는데 있어서 주요 구분은 개방 각 및 폐쇄 각 (또는 폐쇄 각) 녹내장이다. 개방 각은 홍채가 제대로 넓고 개방되어 각막을 만나서, 눈 안쪽의 유체가 배출되어 내부 압력을 완화시키는 것을 허용하는 각도를 지칭한다. 이 각도가 좁아지거나 닫히면 압력이 상승하여 시신경을 손상시켜 시력을 잃을 수 있다.
- [0028] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 또한 안압 상승 (IOP) 및/또는 이와 관련된 증상, 예를 들어 하기 기재된 증상의 치료 또는 예방에 유용하다. 본원에서 이해되는 IOP는 녹내장 발생의 주요 위험 인자를 구성한다. IOP는 시신경 손상의 주요 원인이며 눈 속의 과도한 유체 압력을 특징으로 하고, 이는 배수관 막힘, 홍채와 각막 사이의 각도가 좁아지거나 닫히는 등 여러 가지 이유로 발생할 수 있다. 높은 IOP는 녹내장 전장 손실의 주요 위험 요소를 나타낸다. IOP 수준이 높을수록 시신경 손상 및 시야 손실 가능성이 높아진다.
- [0029] 또한, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 예를 들어 아래에 기술된 증상과 같은 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 치료 또는 예방에 유용하다. 본원에서 이해되는 안구 고혈압이라는 용어는 일반적으로 시신경 손상 또는 시야 손실이 없는 눈 내부의 높은 수압의 존재를 의미한다. 안압 상승은 녹내장의 중요한 위험 요소이다. 대부분의 개인에 있어서, 안압의 정상 범위는 10 mmHg 내지 21 mmHg이다. 특히 다른 위험 요소가 있는 경우, 안압이 21mmHg보다 높은 대부분의 개인은 진행 중인 안구 고혈압으로 인한 녹내장으로 인한 시력 손실을 방지하기 위해 일반적으로 치료된다. 눈의 고혈압은 섬모체를 통해 눈으로 들어가는 유체와 섬유주대를 통해 눈을 빠져 나가는 유체 사이의 불균형의 결과로 간주될 수 있다.
- [0030] 본 발명에 따른 사용을 위한 조성물은 실험식 C26H40O5 및 분자량 432.593 g/mol (CAS 번호 130209-82-4)을 갖는 활성 성분 라타노프로스트를 포함한다. 라타노프로스트는 각막의 유리 산에 활성화되는 에스테르 프로드러그이다. 이는 프로스타글란딘 F2- 알파 유사체, 보다 구체적으로는 수성 유체의 유출을 증가시킴으로써 안압



(IOP)을 감소시키는 것으로 여겨지는 프로스타노이드 선택적 FP 수용체 작용제이다. 동물과 사람에 대한 연구에 따르면 주요 작용 메커니즘은 포도막 유출 증가이다.

[0031] 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 약 0.005 % 내지 약 0.015 % (w/v) 라타노프로스트, 더욱 바람직하게는 약 0.008 % 내지 약 0.015 % (w/v) 및 가장 바람직하게는 약 0.008 % 내지 약 0.012 % (w/v)의 활성 화합물 라타노프로스트를 포함한다. 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 약 0.010 % (w/v)의 활성 성분 라타노프로스트를 포함한다.

[0032] 달리 지시되지 않는 한, 본 약제학적 조성물과 관련하여 본원에 사용된 용어 "% (w/v)"는 조성물의 총 부피 (무게를 나타내는 'w' 및 부피를 나타내는 'v')에 대한 조성물의 성분의 양 (예를 들어, 라타노프로스트)을 중량 백분율로 나타낸다. 예를 들어, 0.05 % (w/v)는 조성물 1mL 중의 성분 0.5mg에 관한 것으로 이해될 수 있고, 0.1 % (w/v)는 조성물 1mL 중의 성분 1.0mg에 상응할 것이다. 달리 지시되지 않는 한, 용어 "% (w/w)"는 조성물의 총중량에 대한 조성물의 성분의 양을 중량 백분율로 지칭한다 ('w'는 중량을 나타냄).

[0033] 예를 들어, 조성물에 용해된 라타노프로스트의 농도 또는 조성물의 단일 용량으로 특징지어지는 라타노프로스트의 양과 같은 파라미터와 관련하여 또는 본원에서 사용되는 용어 "약"은 정의된 정확한 값을 포함하고, 뿐만 아니라 당 업계 및 공지의 표준 기술 및 장비를 사용하여 이들 파라미터를 측정 또는 결정하는데 일반적으로 관찰되는 편차 정도 내에 속하는 임의의 값을 포함한다.

[0034] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 추가로 포함한다. 활성 성분 라타노프로스트는 아래 기술된 바와 같이 상기한 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클 내에 용해 또는 현탁, 바람직하게는 용해될 수 있다. 여기서 전체를 통해 동의어로 사용된 용어 "부분불소화 알칸" 또는 "SFA"는 비-불소화 탄화수소 부분에 부착된 과불소화 탄화수소 부분으로 이루어진 화합물을 지칭한다. 두 부분은 모두 분지 또는 선형일 수 있다. 그러나 바람직하게는, 두 부분은 모두 비분지, 선형 부분이다.

[0035] 바람직한 구체예에서, 본 약제학적 조성물의 액체 비히클은 부분불소화 알칸 또는 두 개 이상의 상이한 부분불소화 알칸의 혼합물을 포함한다. 바람직하게는, 그러나, 본 약제학적 조성물의 액체 비히클은 단지 하나의 부분불소화 알칸을 포함한다.

[0036] 본 발명에서, 바람직한 부분불소화 알칸은 일반식 (I)을 가지고

[0037]  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3(\text{I}),$

[0038] 여기서 지수 n은 3 내지 5로부터 선택된 정수이고, 그리고 m은 4 내지 7로부터 선택된 정수이다.

[0039] 하기 괄호에 언급되고 본원에 추가로 사용될 수 있는 특정 부분불소화 알칸에 대한 대안적인 명명법은 일반식 F<sub>n</sub>H<sub>m</sub>을 기초로 하며, 여기서 F는 선형 퍼 플루오로화 탄화수소 세그먼트를 의미하고, H는 선형 비-불소화 탄화수소 세그먼트를 의미하고, n, m은 각각의 세그먼트의 탄소 원자의 수이다. 예를 들어, F<sub>4</sub>H<sub>5</sub>는 1-퍼플루오로부틸-펜탄 또는  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 를 지칭하도록 사용될 수 있다 (이는 또한, 4 탄소 (n = 4)를 갖는 선형 과불소화 부분 F 및 9 탄소 (m = 5)를 갖는 선형 비-불소화 탄화수소 부분을 가지는 식  $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$ 로 다르게 표현될 수 있다. 또한, F<sub>6</sub>H<sub>8</sub>는 1-퍼플루오로헥실-옥탄 또는  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ 를 지칭하도록 사용될 수 있다 (이는 또한 6 탄소 (n = 6)를 갖는 선형 과불소화 부분 F 및 8 탄소 (m = 8)를 갖는 선형 비-불소화 탄화수소 부분을 가지는 식  $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H}$ 로 다르게 표현될 수 있다.

[0040] 따라서, 본 발명의 조성물에서 사용된 상기 부분불소화 알칸은  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F<sub>4</sub>H<sub>5</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$  (F<sub>4</sub>H<sub>6</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$  (F<sub>4</sub>H<sub>7</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F<sub>4</sub>H<sub>8</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F<sub>5</sub>H<sub>5</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$  (F<sub>5</sub>H<sub>6</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$  (F<sub>5</sub>H<sub>7</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F<sub>5</sub>H<sub>8</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F<sub>6</sub>H<sub>5</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$  (F<sub>6</sub>H<sub>6</sub>),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$  (F<sub>6</sub>H<sub>7</sub>) 및  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F<sub>6</sub>H<sub>8</sub>)로부터 선택될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 상기 부분불소화 알칸은  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F<sub>4</sub>H<sub>5</sub>) 및  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F<sub>6</sub>H<sub>8</sub>)로부터 선택될 수 있다.

[0041] 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 1-퍼플루오로헥실-옥탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F<sub>6</sub>H<sub>8</sub>)) 및 1-퍼플루오로부틸-펜탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F<sub>4</sub>H<sub>5</sub>))로부터 선택되는 식 (I)의 부분불소화 알칸을 포함한다. 본 발명의 특징의 바람직한 구체예에서, 상기 식 (I)의 부분불소화 알칸은 1-퍼플루오로헥실-

옥탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$ , (F6H8))이다.

- [0042] 전술한 바와 같은 액체 SFA는 화학적으로 생리학적으로 불활성이며 무색이며 안정하다. 전형적인 밀도는  $1.1 \sim 1.7 \text{ g/cm}^3$ 이며 표면 장력은  $19 \text{ mN/m}$  정도로 낮을 수 있다. FnHm 타입의 SFA는 물에 불용성이지만 다소 양친매성이며, 비-불소화 세그먼트의 크기가 커질수록 친유성이 증가한다.
- [0043] SFA가 안과용 조성물에서 담체 또는 비히클로서 특히 적합하다는 것이 본 발명자들에 의해 밝혀졌다. 이것은 전 임상 테스트에서 볼 수 있듯이 SFA가 눈에 예기치 않게 잘 견디기 때문이다. 유성 화합물을 제외하고 유기 또는 비 수성 용매가 일반적으로 눈에 투여될 때 매우 자극적이거나 심지어 매우 손상되기 때문에 이는 매우 놀라운 일이다.
- [0044] "어느" 부분불소화 알칸을 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물 또는 액체 비히클은 상기한 적어도 하나의 식 (I)의 부분불소화 알칸을 포함한다고 여기서 이해되어야 한다. 임의로, 그러나, 상기 조성물 또는 액체 비히클은 식 (I), 즉 상기한 상기 부분불소화 알칸 중 중 어느 하나의 하나 초과, 예를 들어 두 개 이상의 부분불소화 알칸의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0045] 여전히 추가의 구체예에서, 본 약제학적 조성물의 액체 비히클은 위에서 특정된 식 (I)의 부분불소화 알칸으로 이루어질 수 있다. 이 문맥에서, 용어 "어느" 부분불소화 알칸은 하나 이상의 부분불소화 알칸으로 이해되어야 하지만, 하나 이상의, 또는 복수의 부분불소화 알칸 화합물의 옵션을 포함할 수도 있다. 따라서, 하나의 구체예에서, 상기 액체 비히클은 하나 초과, 위에서 특정된 식 (I)의 부분불소화 알칸으로 이루어질 수 있다.
- [0046] 본 명세서에서 사용된 용어 "구성되는" 및 관련 용어 "구성되는" 또는 "구성되는"은 그 용어에 의해 시작된 것 이외의 다른 특징이 존재하지 않음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 조성물의 맥락에서, 임의의 다른 구성 성분 또는 성분이 그러한 용어에 의해 제시된 것 이외의 조성물에 존재하는 경우, 이는 단지 목적 또는 기술적 측면에서 기술적 이점 또는 관련성을 부여하지 않는 미량 또는 잔류량으로만 존재한다. 본 발명은 이러한 용어와 함께 사용되는 용어 "본질적으로" 또는 "실질적으로" (예를 들어, "본질적으로 이루어진")에 의해 더 이해될 수 있다. 반 불소화된 알칸의 합성에서 유래하고 미량 또는 잔류량으로 존재하여 정제시 정량적으로 제거될 수 없고, 대상과 관련하여 기술적 이점 또는 관련성을 부여하지 않는 이성질체 또는 올레핀성 불순물은 본 발명의 다른 구성 요소 또는 구성 요소의 상기 정의에 속하는 것으로 이해되어야 한다. 대조적으로, 본 조성물의 맥락에서 용어 "포함하는" 또는 관련 용어 "포함하는" 또는 "포함하는"은 용어에 의해 제시된 것 이외의 다른 특징이 조성물에 존재할 수 있음을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0047] 추가 구체예에서, 위에서 기술된 이전의 구체예에서 정의된 본 약제학적 조성물의 액체 비히클은, 바람직하게는 액체 비히클의 총중량에 대해 적어도 70 % (w/w), 75 % (w/w), 85 % (w/w), 90 % (w/w), 95 % (w/w), 98 % (w/w), 98.5 % (w/w), 99 % (w/w), 99.5 % (w/w), 99.8 % (w/w) 또는 적어도 99.9 % (w/w)의 양으로 부분불소화 알칸 또는, 임의로, 부분불소화 알칸의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 액체 비히클은 액체 비히클의 총중량에 대해 적어도 97.5 % (w/w)의 부분불소화 알칸을 포함한다.
- [0048] 본원에서 사용된 용어 "% (w/w)"는 달리 지시되지 않는 한 본 발명의 약제학적 조성물의 액체 비히클의 총중량에 대한 중량 백분율로서 조성물의 성분의 양을 지칭한다 ('w'는 무게를 나타냄).
- [0049] 본 발명의 여전히 추가의 구체예에서, 상기 액체 비히클은 바람직하게는 액체 비히클의 총중량에 대해 약 90 % (w/w) 내지 약 99.9 % (w/w), 더욱 바람직하게는 약 95 % (w/w) 또는 97 % (w/w) 또는 97.5 % (w/w) 내지 약 99.5 % (w/w)의 양으로 상기한 부분불소화 알칸 또는, 임의로, 부분불소화 알칸의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 구체예에서, 상기 액체 비히클은 액체 비히클의 총중량에 대해 약 97.5 % (w/w) 내지 약 99.5 % (w/w)의 양으로 부분불소화 알칸을 포함한다.
- [0050] 추가의 구체예에서, 본 약제학적 조성물, 보다 구체적으로, 본 약제학적 조성물의 액체 비히클은 가용화제를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "가용화제"는 상기 기재된 바와 같은 부분불소화 알칸을 포함하는 선택된 액체 비히클에서 활성 성분 라타노프로스트의 용해도를 향상 시키거나 촉진시키는 화합물 또는 화합물의 조합을 의미한다. 바람직한 구체예에서, 상기 이미 언급된 바와 같이, 라타노프로스트는 부분불소화된 알칸 및 임의로 가용화제를 포함하는 액체 비히클에 완전히 용해된다.
- [0051] 본 발명의 약제학적 조성물의 액체 비히클에 의해 임의로 포함될 수 있는 가용화제는 바람직하게는 액체 비히클의 총중량에 대하여 최대 3 % (w/w) 또는 바람직하게는 2.5 % (w/w)의 양으로 존재할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 액체 비히클은 액체 비히클의 총중량에 대해 1 % 이하 (w/w), 바람직하게는 0.5 % (w/w) 이하의 가용화제



를 포함한다. 다른 바람직한 구체예에서, 액체 비히클은 약 2.5% 내지 0.5% (w/w), 바람직하게는 약 1% 내지 0.5% (w/w)의 양으로)가용화제를 추가로 포함한다.

- [0052] 일부 구체예에서, 가용화제는 액체 부형제, 예를 들어 유기 공용매 및/또는 글리세라이드 오일, 액체 왁스 및 액체 파라핀으로부터 선택된 오일, 또는 높은 생체 적합성을 나타내는 유기 용매일 수 있다.
- [0053] 잠재적으로 유용한 액체 부형제의 예는 하나 이상의 SFA와 조합하여 사용될 수 있는 유성 부형제를 포함하고 트리글리세리드 오일, 미네랄 오일, 중쇄 트리글리세리드 (MCT), 유성 지방산 이소프로필 미리스테이트, 유성 지방 알코올, 소르비톨 및 지방산, 유성수크로스 에스테르 또는 눈에 의해 생리적으로 허용되는 다른 물질을 포함한다. 바람직한 구체예 중 하나에서, 액체 비히클은 액체 부형제 형태의 가용화제를 포함한다. 이 경우, 액체 부형제는 MCT, 바람직하게는 액체 비히클의 총중량에 대해 최대 3 % (w/w), 보다 바람직하게는 최대 2.5 % (w/w) 농도의 MCT인 것이 더욱 바람직하다.
- [0054] 본원에서 사용되는 잠재적으로 유용한 가용화제의 추가의 예는 유기 용매이다. 바람직한 유기 용매는 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 에탄올을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 본 조성물의 액체 비히클은 가용화제로서 디 에틸렌 글리콜 모노 에틸 에테르 (DEGEE)를 바람직하게는 본 약제학적 조성물의 액체 비히클에 대해 최고 1.5 % (w/w), 보다 바람직하게는 최고 1 % (w/w)의 양으로 포함할 수 있다.
- [0055] 또 다른 바람직한 구체예에서, 본 약제학적 조성물의 액체 비히클은 가용화제로서 에탄올을, 바람직하게는 최대 1 % (w/w), 보다 바람직하게는 0.8 % (w/w)의 양으로 포함할 수 있고; 본 약제학적 조성물의 액체 비히클의 총량에 대해 최대 0.5 % (w/w) 이하가 가장 바람직하다.
- [0056] 따라서, 바람직한 구체예에서, 본 약제학적 조성물의 액체 비히클은 가용화제를 추가로 포함한다. 바람직하게는 가용화제는 에탄올, MCT 및 DEGEE로부터 선택된다.
- [0057] 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 또한 추가로 부형제, 가령, 예를 들어, 보존제, 보다 구체적으로는 보존제 및/또는 계면활성제를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 바람직한 구체예에서, 그러나, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 보존제가 실질적으로 없다.
- [0058] 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물은 물이 실질적으로 없다. 여기서 이해되는 바와 같이, 조성물과 관련하여 용어 '실질적으로 없는', 또는 다르게 '본질적으로 없는'은 상기 성분이 미량으로 존재하는 것을 의미하며, 미량으로 존재하는 경우 성분은 상기 조성물에 기술적 기여를 제공하지 않는다.
- [0059] 여전히 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 물 및 보존제가 실질적으로 없다.
- [0060] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 액체 비히클의 총중량에 대해 적어도 99 % (w/w)의 1-퍼플루오로부틸-펜탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F4H5)) 또는 1-퍼플루오로헥실-옥탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 및 최고 1 % (w/w)의 에탄올로 본질적으로 이루어진 액체 비히클 내에 용해시킨 라타노프로스트를 포함한다.
- [0061] 추가로 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 액체 비히클의 총중량에 대해 적어도 99.5 % (w/w)의 1-퍼플루오로부틸-펜탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F4H5)) 또는 1-퍼플루오로헥실-옥탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 및 최고 0.5 % (w/w)의 에탄올로 본질적으로 이루어진 액체 비히클 내에 용해시킨 라타노프로스트를 포함한다.
- [0062] 추가로 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 액체 비히클의 총중량에 대해 적어도 99.5 % (w/w)의 1-퍼플루오로헥실-옥탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 및 최고 0.5 % (w/w)의 에탄올로 본질적으로 이루어진 액체 비히클 내에 용해시킨 라타노프로스트를 포함한다.
- [0063] 더욱 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물 액체 비히클의 총중량에 대해 적어도 99.5 % (w/w)의 1-퍼플루오로헥실-옥탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 및 최고 0.5 % (w/w)의 에탄올로 본질적으로 이루어진 액체 비히클 내에 용해시킨 라타노프로스트로 본질적으로 이루어진다.
- [0064] 상술한 바와 같이, 본 발명의 사용을 위한 조성물은 바람직하게는 투명한 용액으로서 제공되며, 여기서 라타노프로스트는 선택된 액체 비히클에 완전히 용해된다. 또한, 본 발명에 따른 사용을 위한 조성물은 바람직하게는

별균 형태로 제공된다.

- [0065] 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하는 본 발명에 따르는 사용을 위한 약제학적 조성물은 외용적으로 대상체의 눈에 투여될 수 있거나 또는 대상체의 눈에 결막하 주사에 의해 투여될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 그러나, 본 발명에 따르는 사용을 위한 약제학적 조성물은 외용적으로 대상체의 눈에 투여된다.
- [0066] 본원에 사용된 용어 "외용적으로 투여"는 본 액체 약제학적 조성물이 대상체의 눈의 표면과 접촉하게하는 모든 가능한 투여 방법을 포함한다. 전형적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 대상의 눈에 단일 방울 또는 복수의 방울 형태로 투여될 수 있다. 점적은 눈의 표면, 바람직하게는 국소 투여 또는 주입, 예를 들어 각막 또는 결막에 접근 가능한 눈의 임의의 표면 영역 또는 조직에 투여될 수 있다. 조성물의 액적 또는 액적은 눈의 각막 표면과 같은 눈의 표면에 직접 또는 대안적으로 눈의 눈꺼풀을 아래로 당겨서 형성된 공간, 즉 주머니에 주입될 수 있다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "결막 하 주사"는 대상체의 눈의 결막 아래에 본 발명의 약제학적 조성물의 임의의 형태의 주사를 의미한다. 이는 적합한 주사기에 의해 본 약제학적 조성물의 주사를 포함할 수 있다. 결막 하 주사라는 용어는 또한 결막 아래에, 예를 들어 결막에서 생성된 개구부를 통해 삽입될 의료 장치 또는 삽입물에 의한 주사를 포함할 수 있다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "눈으로의 투여"또는 "눈당"은, 대상의 개별 눈에 본 발명에 사용하기위한 약제학적 조성물의 주어진 용량, 예를 들어 단일 용량의 투여를 지칭한다. 본원에 기재된 안구 질환, 즉 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상은 대상체에서 단일 눈의 치료에 제한되지 않고, 또한, 본 발명에 따른 사용을 위한 조성물을 상기 질환에 걸린 대상체의 각각의 눈에 투여하는 것을 포함하는 요법을 포함한다고 이해되어야 한다.
- [0069] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상을 겪거나, 진단 받거나 이로 인해 위험한 인간 또는 동물, 바람직하게는 인간을 의미한다.
- [0070] 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하는 본 발명에 따르는 사용을 위한 약제학적 조성물은 추가로 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양이 약 0.5 내지 1.4  $\mu\text{g}$ 의 범위 내인 것을 특징으로 한다. 바람직한 구체예에서, 그러나, 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.7 내지 1.4  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 약 1.0 내지 1.2  $\mu\text{g}$ , 심지어 더욱 바람직하게는 약 1.1  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이다.
- [0071] 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물은 작은 점적 (점적)을 형성한다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 여기서 조성물 "눈 당 표적 투여량 부피"로 언급된, 단일 투여량으로 투여되는 눈 당 상기 조성물의 부피는 적절한 점적 디스펜서로부터 투여된 때 약 6 내지 28  $\mu\text{l}$ 의 범위 내, 더욱 바람직하게는 약 6 내지 24  $\mu\text{l}$ 의 범위 내, 및 가장 바람직하게는 약 6 내지 15  $\mu\text{l}$ 의 범위 내이다. 본 발명의 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 약 8 내지 15  $\mu\text{l}$ 의 범위 내, 바람직하게는 약 9 내지 14  $\mu\text{l}$ 의 범위 내, 가장 바람직하게는 약 10 내지 12  $\mu\text{l}$ 의 범위 내 눈 당 조성물 표적 투여량 부피를 가진다. 본 발명의 가장 바람직한 구체예에서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 11  $\mu\text{l}$ 이다. 이는 약 30  $\mu\text{l}$ 의 점적 크기를 특징으로 하는 수상 라타노프로스트 조성물 가령, 예를 들어, Xalatan로부터 본 발명의 조성물을 더욱 차별화시킨다.
- [0072] 따라서, 바람직한 구체예에서, 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 상기 약제학적 조성물, 여기서 상기 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 및 여기서 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이고, 단일 투여량으로 투여되는 눈 당 라타노프로스트의 양은 상기 약제학적 조성물의 정의된 부피 (이하로 언급된 "눈 당 조성물 표적 투여량 부피")로 제공된다. 추가로 바람직한 구체예에서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피 (눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양을 함유하는)는 30  $\mu\text{l}$  이하, 바람직하게는 25  $\mu\text{l}$  이하, 더욱 바람직하게는 15  $\mu\text{l}$  이하이다.
- [0073] 본 발명의 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물은 약 0.005 % 내지 0.015 % (w/v) 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 1.0 내지 1.2  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이다.
- [0074] 본 발명의 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물은 약 0.008 % 내

지 0.015 % (w/v) 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 1.0 내지 1.2  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이다.

[0075] 본 발명의 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물은 약 0.008 % 내지 0.012 % (w/v) 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 1.0 내지 1.2  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이다.

[0076] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물은 약 0.008 % 내지 약 0.012 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하고, 그리고 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트는 약 1.1  $\mu\text{g}$ 이다.

[0077] 또다른 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물은 약 0.010 % (w/v) 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고, 그리고 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트는 약 1.1  $\mu\text{g}$ 이고 그리고 눈 당 표적 투여량 부피는 약 11  $\mu\text{l}$ 이다.

[0078] 가장 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고, 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 1.0 내지 약 1.2  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이고 눈 당 표적 투여량 부피는 약 6 내지 24  $\mu\text{l}$ , 바람직하게는 약 6 내지 15  $\mu\text{l}$ , 더욱 바람직하게는 약 8 내지 15  $\mu\text{l}$ , 심지어 더욱 바람직하게는 약 10 내지 12  $\mu\text{l}$ , 가장 바람직하게는 11  $\mu\text{l}$ 의 범위 내이다.

[0079] 따라서, 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물은 매일 1회 투여된다. 추가로 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물의 단일 투여량은 하나의 단일 점안제로서 대상체의 눈에 투여된다.

[0080] 놀랍게도, 액체 비히클의 성분으로서 상기 기재된 바와 같은 SFA의 존재는 단일 용량의 라타노프로스트와 상기 기재된 바와 같은 공지된 수성 조성물과 비교하여 유리한 조성물 표적 용량의 유리한 조합으로 본 약제학적 조성물을 제조할 수 있다는 것을 발견하였다. 구체적으로, 시판 조성물 Xalatan을 투여함으로써 달성되는 감소와 비교할 수 있는 안내압의 감소를 달성할 수 있는데, 이는 눈당 목표 용량 1.5  $\mu\text{g}$  및 눈당 목표 용량 부피 30  $\mu\text{l}$ 로 특징지어진다. 도 2에 도시된 바와 같이, 예를 들어 눈당 목표 용량이 1.1  $\mu\text{g}$ 인 조성물은 Xalatan의 그것과 필적하는 안내압의 감소를 나타낸다. 또한, 본 발명에 따른 사용을 위한 약제학적 조성물의 다른 이점은 조성물이 Xalatan의 목표 용량 부피와 비교하여 상당히 적은 목표 용량 부피로 투여될 수 있다는 것이다.

[0081] 예시로서, 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물은 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 조성물의 비교적 낮은 부피 (조성물 표적 투여량 부피), 가령 약 8  $\mu\text{l}$  내지 약 15  $\mu\text{l}$ , 바람직하게는 약 10  $\mu\text{l}$  내지 약 12  $\mu\text{l}$ , 더욱 바람직하게는 약 11  $\mu\text{l}$ 를 특징으로 한다.

[0082] 또한, 상당히 큰 방울 크기를 갖는 수성 조성물의 투여와 관련된 하나의 합병증은 보통 눈의 표면에 국소적으로 투여되는 수성 조성물의 양의 일부만이 실제로 거기에 머무르는 것이다. 많은 경우에, 비교적 큰 부피의 수성 조성물 중 일부는 눈의 표면으로부터 즉시 누출되어 종종 닦아진다. 따라서, 치료적으로 유효한 양의 라타노프로스트가 실제로 눈에 도달하도록 보장하기 위해 잉여 조성물이 종종 필요하다.

[0083] 이를 기초로, 본 발명의 사용을 위한 약제학적 조성물은 이와 관련된 액적 크기 및 표적 용량 부피의 상당한 감소를 허용하며, 따라서 상기한 바와 같이 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 치료에서의 사용을 위해 투여되는 라타노프로스트의 총 매일 투여량의 상당한 감소를 허용한다.

[0084] 제 2 양상에서, 본 발명은 본 발명의 제 1 양상에 따르는, 즉 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 제공하고, 여기서

[0085] - 상기 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 및

[0086] - 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및

[0087] - 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이고,

[0088] 여기서 키트는 상기 약제학적 조성물을 수용하기 위한 용기 및 상기 조성물을 투여하기 위한 점적 디스펜서를 포함한다.

- [0089] 본 발명의 제 1 양상에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물과 관련하여 위에서 상세히 기술된 바와 같은 모든 구체예가 본 발명의 이 제 2 양상에 따르는 키트에 포함될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0090] 여기서 이해되는 바와 같이, 점적 디스펜서는 상기 약제학적 조성물을 수용하기 위한 용기에 장착, 고정 또는 연결될 수 있는 디스펜서 또는 애플리케이션터 수단일 수 있다. 바람직하게는, 점적 디스펜서는 본 발명의 제 1 양상에 따르는 상기 약제학적 조성물의 단일 점적제의 형태인 단일 투여량을 분배하기에 적당하다. 더욱 바람직하게는, 점적 디스펜서는 약 8  $\mu$ l 내지 약 15  $\mu$ l 부피, 바람직하게는 약 10  $\mu$ l 내지 약 12  $\mu$ l 부피의 단일 투여량을 분배하기에 적당하고 또는 심지어 더욱 바람직하게는 약 11  $\mu$ l 부피의 단일 투여량을 분배하기에 적당하다.
- [0091] 여기서 이해되는 바와 같이 상기 약제학적 조성물을 수용하기 위한 용기는 바람직하게는 상기 조성물의 단일 투여량을 보유하는, 더욱 바람직하게는 다중 또는 다수의 투여량을 보유할 수 있는 부피이다.
- [0092] 상기 용기 및/또는 점적 디스펜서는 바람직하게는 열가소성 물질 또는 중합체로부터 제조될 수 있다. 하나의 구체예에서, 상기 용기 및/또는 점적 디스펜서는 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌으로부터 선택된 열가소성 물질로부터 제조될 수 있다.
- [0093] 특정의 구체예에서, 점적 디스펜서는, 바람직하게는 저밀도 폴리에틸렌 및 고밀도 폴리에틸렌으로부터 선택된 폴리에틸렌 물질로부터 제조, 및 더욱 바람직하게는 고-밀도 폴리에틸렌으로부터 제조된다. 또다른 구체예에서, 용기는 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌 물질로부터 제조, 및 더욱 바람직하게는 폴리프로필렌으로부터 제조된다.
- [0094] 바람직하게는, 용기는 본 발명에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물로 적어도 부분적으로 충전되는 부피, 또는 내부 공간을 가진다. 추가 구체예에서, 용기의 총 부피에 대한 용기 내 상기 약제학적 조성물의 부피의 비는 0.4 및 0.7 사이이다. 본원에서 이해되는 바와 같이, 용기의 총 부피는 용기의 내부 치수에 의해 형성된 총 내부 부피를 지칭한다. 용기 내 약제학적 조성물의 부피는 충전 부피, 즉 용기에 보유된 약제학적 조성물의 부피를 지칭한다. 예를 들어, 총 부피가 3.0 ml인 용기를 포함하는 키트에서, 용기는 본 발명에 따른 약제학적 조성물 2.0 ml의 부피를 보유하는 것이 바람직하다. 여기서, 용기의 총 부피에 대한 용기 내의 약제학적 조성물의 부피의 비는 약 0.7일 것이다.
- [0095] 이들 구체예에 따라 제공된 이러한 키트는 본 발명의 제 1 측면에 따른 약제학적 조성물의 저장 및 분배성 (즉, 분배의 용이성 및 일관성)을 향상시킬 수 있다.
- [0096] 제 3 양상에서, 본 발명은 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상을 치료 또는 예방 하는 방법에 관한 것이고, 이 방법은 대상체의 눈에, 바람직하게는 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상에 걸린 사람에게, 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4  $\mu$ g이고, 그리고 여기서 상기 방법은 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 치료에서 치료적으로 유효하다.
- [0097] 제 4 양상에서, 본 발명은 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료 방법에서의 사용을 위한 약제학적 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 약 0.5 내지 1.4  $\mu$ g 라타노프로스트의 눈 당 단일 투여량으로 투여된 때 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 치료 또는 예방에서 치료적으로 유효하다.
- [0098] 제 5 양상에서, 본 발명은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하는 조성물, 바람직하게는 SFA 내에 용해시킨 라타노프로스트를 포함하는 조성물을 매일 1회 사람의 눈에 투여하는 것을 포함하고, 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 치료를 위해 사람에게 투여되는 라타노프로스트의 총 일일 양을 감소시키는 방법에 관한 것이고, 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4  $\mu$ g이고 여기서 상기 방법은 총 일일 투여량 당 라타노프로스트의 양을 약 67% 내지 7 % 만큼 감소시키고 그리고 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 0.005 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 수성 용액의 눈 당 단일 점적의 매일 투여와 비교하여 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 치료에서 적어도 동등하게 치료적으로 유효하다.
- [0099] 본 발명의 이 제 5 양상에 따르는 방법의 바람직한 구체예에서, 상기 조성물의 단일 점적은 약 11  $\mu$ l의 점적 부피를 가지는 상기 0.005 % (w/v) 라타노프로스트 수성 용액의 단일 점적은 약 30  $\mu$ l의 점적 부피를 가진다.



- [0100] 이 제 5 양상에 따르는 방법의 추가로 바람직한 구체예에서, 라타노프로스트에 대한 전신 노출은 0.005 % (w/v) 라타노프로스트 수성 용액의 단일 점적의 매일 투여와 비교하여 감소된다.
- [0101] 이 제 5 양상에 따르는 방법의 여전히 추가의 바람직한 구체예에서, 0.005 % (w/v) 라타노프로스트 수성 용액의 단일 점적의 매일 투여와 비교하여 하나 이상의 부작용이 감소된다. 여기서 사용된 용어 "부작용"은 일반적 의미에 따라서, 약제로부터 유발된, 이 특성의 경우에서 라타노프로스트의 외용 안구 투여로부터 유발된 바람직하지 않은 유해한 효과, 가령, 예를 들어, 몽롱, 작열감 및 통렬감, 결막 충혈, 이물감, 가려움, 홍채 유발의 증가된 (갈색) 색소 (이색증), 눈썹의 길어짐 및 두꺼워짐, 반점 상피 각막증, 냉각 또는 상기도 감염, 감기-유사 증후군, 안구건조증, 눈물 과다, 눈 통증, 눈꺼풀 각화, 눈꺼풀 부종, 눈꺼풀 홍반 (충혈), 눈꺼풀 통증, 광선 공포증, 가슴 통증, 알레르기 피부 반응, 관절통, 등 통증, 근육통, 천식, 헤르페스 각막염, 홍채염, 각막염, 망막 동맥 색전, 망막 박리, 독성 표피 괴사 용해, 포도막염, 당뇨병성 망막증으로 인한 유리체 출혈, 및/또는 원추 각막을 의미한다.
- [0102] 제 6 양상에서, 본 발명은 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 치료를 위해 사람에게 투여되는 라타노프로스트의 총 일일 양을 감소시키는 방법을 제공하고, 이 방법은 매일 1회 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상에 걸린 사람의 눈에 F6H8 또는 F4H5 내에 용해된 약 0.01 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 조성물의 단일 점적제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 물이 실질적으로 없고 그리고 보존제가 실질적으로 없고, 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 1.1  $\mu\text{g}$ 이고, 그리고 여기서 상기 방법은 총 일일 투여량 당 라타노프로스트의 양을 약 27%만큼 감소시키고 그리고 여기서 상기 방법은 0.005 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 수성 용액의 단일 점적의 눈 당 매일 1회 투여와 비교하여 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 치료에서 적어도 동등하게 치료적으로 유효하다.
- [0103] 본 발명의 제 1 양상에 따르는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물과 관련하여 위에서 상세히 기술된 바와 같은 모든 구체예는 본 발명의 제 3 내지 제 7 양상에 따르는 방법에 적용될 수 있음이 이해되어야 한다.
- [0104] 바람직한 구체예의 상세한 설명
- [0105] 도 1은 아래에 추가로 설명된 실험적 동물 연구 (개)의 결과를 나타내고, F4H5 또는 F6H8 내 라타노프로스트 (0.005 % (w/v)) 대 상응하는 부분불소화 알칸 단독의 반복 외용 안구 투여 후 안내압 (IOP)에 대한 약력학이 연구되었다. 그래프는 시간 경과시 mmHg인 평균 안내압 (IOP)의 경과를 나타낸다.
- [0106] 도 2는 아래에 추가로 설명된 바와 같이 시험 동물의 오른쪽 눈 (OD)에 투여된 F6H8 내 라타노프로스트 (0.01 % (w/v))를 포함하는 조성물 대 to the the 동일 시험 동물의 왼쪽 눈 (OS)에 투여된 Xalatan®의 헤드 대 헤드 비교의 결과를 나타낸다. 그래프는 시간 경과시 mmHg인 평균 안내압 (IOP)의 경과를 나타낸다.
- [0107] 번호를 매긴 항목의 다음 리스트는 본 발명에 포함되는 구체예이다:
- [0108] 1. 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 및/또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료에서의 사용을 위한 약제학적 조성물, 여기서
- [0109] - 상기 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고; 및
- [0110] - 상기 조성물은 대상체의 눈에 투여되고; 및
- [0111] - 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4  $\mu\text{g}$ 의 범위 내이다.
- [0112] 2. 항목 1에 있어서, 부분불소화 알칸은 F6H8 및 F4H5로부터 선택되는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0113] 3. 항목 1 또는 2에 있어서, 부분불소화 알칸은 F6H8인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0114] 4. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 대상체의 눈에 외용적으로 또는 결막하 주사에 의해 투여되는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0115] 5. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 외용적으로 대상체의 눈에 투여되는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0116] 6. 항목 1 내지 4중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 대상체의 눈에 결막하 주사에 의해 투여되는 상기 사용을 위한 조성물.

- [0117] 7. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 가용화제를 추가로 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0118] 8. 항목7에 있어서, 가용화제는 에탄올, MCT 및 DEGEE로부터 선택되는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0119] 9. 항목 7 또는 8에 있어서, 가용화제는 액체 비히클의 총중량에 대해 최고 2.5 % (w/w)의 양으로 포함되는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0120] 10. 항목7 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 가용화제는 에탄올인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0121] 11. 항목 10에 있어서, 에탄올의 양은 액체 비히클의 총중량에 대해 최고 0.5 % (w/w)인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0122] 12. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 물 및 보존제가 실질적으로 없는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0123] 13. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 8 내지 15  $\mu$ l인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0124] 14. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 10 내지 12  $\mu$ l인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0125] 15. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 약 0.005 내지 0.015 % (w/v), 바람직하게는 약 0.008 내지 0.012 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0126] 16. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 1.0 내지 1.2  $\mu$ g의 범위 내인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0127] 17. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 약 0.01% (w/v) 라타노프로스트를 포함하고, 그리고 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트는 약 1.1  $\mu$ g이고 그리고 여기서 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 11  $\mu$ l인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0128] 18. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 액체 비히클의 총중량에 대해 적어도 99 % (w/w)의 1-퍼플루오로부틸-펜탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F4H5)) 및/또는 1-퍼플루오로헥실-옥탄 ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) 및 최고 1 % (w/w)의 에탄올로 본질적으로 이루어진 액체 비히클 내에 용해시킨 라타노프로스트로 본질적으로 이루어지는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0129] 19. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 매일 1회 투여되는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0130] 20. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물의 단일 투여량은 대상체의 눈에 하나의 단일 점안제로서 투여되는 상기 사용을 위한 약제학적 조성물.
- [0131] 21. 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료 방법에서의 사용을 위한 약제학적 조성물, 여기서 상기 조성물은 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클 내에 용해시킨 라타노프로스트를 포함하고 그리고 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 약 1.4  $\mu$ g 사이 범위 내임.
- [0132] 22. 항목 21에 있어서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 8 내지 약 15  $\mu$ l인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0133] 23. 항목 21 또는 22에 있어서, 상기 조성물은 약 0.005 내지 0.015 % (w/v), 바람직하게는 약 0.008 내지 0.012 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0134] 24. 항목21 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트는 약 1.0 내지 1.2  $\mu$ g인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0135] 25. 항목 21 내지 24중 어느 하나에 있어서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 10 내지 12  $\mu$ l인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0136] 26. 항목 21 내지 25중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은, 바람직하게는 에탄올, MCT 및 DEGEE로부터 선택된 가용화제를 추가로 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.



- [0137] 27. 항목 26에 있어서, 가용화제는 액체 비히클의 총중량에 대해 최고 2.5 % (w/w)의 양으로 포함되는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0138] 28. 항목 26에 있어서, 가용화제는 에탄올인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0139] 29. 항목 28에 있어서, 에탄올의 양은 액체 비히클의 총중량에 대해 최고 1.0 % (w/w), 바람직하게는 최고 0.5 % (w/w)인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0140] 30. 항목 21 내지 29중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 약 0.01 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하고; 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트는 약 1.1  $\mu\text{g}$ 이고 그리고 눈 당 표적 투여량 부피는 약 11  $\mu\text{l}$ 인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0141] 31. 항목 21 내지 30중 어느 하나에 있어서, SFA는 F6H8 및 F4H5로부터 선택되는 것인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0142] 32. 항목 31에 있어서, SFA는 F6H8인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0143] 33. 항목 21 내지 32중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 매일 1회 투여되는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0144] 34. 항목 21 내지 33중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 물 및 보존제가 실질적으로 없는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0145] 35. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서의 상기 사용을 위한 약제학적 조성물을 포함하는 키트, 여기서 키트는 상기 약제학적 조성물을 수용하기 위한 용기 및 상기 조성물을 투여하기 위한 점적 디스펜서를 포함함.
- [0146] 36. 항목 35에 있어서, 상기 약제학적 조성물을 수용하기 위한 용기 및 점적 디스펜서는 점적 당 약 8 내지 15  $\mu\text{l}$ 의 부피의 상기 조성물, 바람직하게는 점적 당 10 내지 12  $\mu\text{l}$ 의 부피의 상기 조성물, 더욱 바람직하게는 점적 당 11  $\mu\text{l}$ 의 부피의 상기 조성물을 투여하기에 적당한 키트.
- [0147] 37. 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상에 걸린 사람의 눈에, 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상을 치료하는 방법, 여기서 라타노프로스트는 바람직하게는 상기 액체 비히클 내에 용해되고, 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 약 1.4  $\mu\text{g}$ 이고, 그리고 여기서 상기 방법은 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상 치료에서 치료적으로 유효함.
- [0148] 38. 항목 37에 있어서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 8 내지 약 15  $\mu\text{l}$ 인 방법.
- [0149] 39. 항목 37 또는 38에 있어서, 상기 조성물은 약 0.005 내지 0.015 % (w/v), 바람직하게는 약 0.008 내지 0.012 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 방법.
- [0150] 40. 항목 37 내지 39중 어느 하나에 있어서, 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트는 약 1.0 내지 1.2  $\mu\text{g}$ 인 방법.
- [0151] 41. 선행하는 항목 37 내지 40중 어느 하나에 있어서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 10 내지 약 12  $\mu\text{l}$ , 바람직하게는 약 11  $\mu\text{l}$ 인 방법.
- [0152] 42. 선행하는 항목 37 내지 41중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 바람직하게는 에탄올, MCT 및 DEGREE로부터 선택된 가용화제를 추가로 포함하는 방법.
- [0153] 43. 항목 37 내지 42중 어느 하나에 있어서, 가용화제는 액체 비히클의 총중량에 대해 최고 2.5 % (w/w)의 양으로 포함되는 방법.
- [0154] 44. 항목 42에 있어서, 가용화제는 에탄올인 방법.
- [0155] 45. 항목 44에 있어서, 여기서 에탄올의 양은 액체 비히클의 총중량에 대해 최고 1 % (w/w), 바람직하게는 최고 0.5 % (w/w)인 방법.
- [0156] 46. 항목 37 내지 45중 어느 하나에 있어서, 여기서 상기 조성물은 약 0.01 % w/v 라타노프로스트를 포함하고; 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트는 약 1.1  $\mu\text{g}$ 이고 그리고 눈 당 표적 투여량 부피는 약 11  $\mu\text{l}$ 인 방법.
- [0157] 47. 항목 37 내지 46중 어느 하나에 있어서, 부분불소화 알칸은 F6H8 및 F4H5로부터 선택되는 것인 방법.

- [0158] 48. 항목 47에 있어서, 부분불소화 알칸은 F6H8인 방법.
- [0159] 49. 항목37 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 매일 1회 투여되는 방법.
- [0160] 50. 항목 37 내지 49중 어느 하나에 있어서, 상기 조성물은 물 및 보존제가 실질적으로 없는 방법.
- [0161] 51. 항목 37에 있어서, 상기 조성물은 최고 약 1 % (w/w) 에탄올을 추가로 포함하는 방법.
- [0162] 52. 항목 37에 있어서, 상기 조성물은 약 99 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 약 1% (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 방법.
- [0163] 53. 항목 37에 있어서, 상기 조성물은 적어도 약 99 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 최고 약 1 % (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 방법.
- [0164] 54. 항목 37에 있어서, 상기 조성물은 최고 약 0.5 % (w/w) 에탄올을 추가로 포함하는 방법.
- [0165] 55. 항목 37에 있어서, 상기 조성물은 약 99.5 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 약 0.5 % (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 방법.
- [0166] 56. 항목37에 있어서, 상기 조성물은 적어도 약 99.5 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 최고 약 0.5 % (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 방법.
- [0167] 57. 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 예방 또는 치료 방법에서의 사용을 위한 약제학적 조성물, 여기서 상기 조성물은 라타노프로스트 및 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클을 포함하고, 여기서 라타노프로스트는 바람직하게는 상기 부분불소화 알칸 내에 용해되고, 여기서 상기 조성물은 눈 당 약 0.5 내지 1.4  $\mu\text{g}$  라타노프로스트의 단일 투여량으로 투여된 때 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 치료 또는 예방에서 치료적으로 유효함.
- [0168] 58. 항목 57에 있어서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 8 내지 15  $\mu\text{l}$ 인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0169] 59. 항목 57에 있어서, 상기 조성물은 약 0.005 내지 0.015 % (w/v), 바람직하게는 약 0.008 내지 0.012 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0170] 60. 항목 57에 있어서, 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트는 약 1.0 내지 1.2  $\mu\text{g}$ 인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0171] 61. 항목 57에 있어서, 상기 눈 당 조성물 표적 투여량 부피는 약 10 내지 12  $\mu\text{l}$ 인 상기 사용을 위한 조성물.
- [0172] 62. 항목 57에 있어서, 상기 조성물은 최고 약 0.5 % (w/w) 에탄올을 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0173] 63. 항목 57에 있어서, 상기 조성물은 약 99.5 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 약 0.5 % (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0174] 64. 항목 57에 있어서, 상기 조성물은 적어도 약 99.5 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 최고 약 0.5% (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0175] 65. 항목 57에 있어서, 상기 조성물은 최고 약 1 % (w/w) 에탄올을 추가로 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0176] 66. 항목 57에 있어서, 상기 조성물은 약 99% (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 약 1% (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0177] 67. 항목 57에 있어서, 상기 조성물은 적어도 약 99% (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 최고 약 1% (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0178] 68. 항목 57에 있어서, 상기 라타노프로스트는 약 0.008 % 내지 0.012% (w/v)의 농도로 포함되고 눈 당 단일 투여량은 약 1.0 내지 1.2  $\mu$
- [0179] g, 바람직하게는 1.1  $\mu\text{g}$  라타노프로스트이고 그리고 여기서 상기 조성물은 물이 실질적으로 없고 그리고 보존제가 실질적으로 없는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0180] 69. 항목 68에 있어서, 상기 조성물은 최고 약 0.5 % (w/w) 에탄올을 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0181] 70. 항목 68에 있어서, 상기 조성물은 약 99.5 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 약 0.5 % (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 상기 사용을 위한 조성물.

- [0182] 71. 항목 68에 있어서, 상기 조성물은 적어도 약 99.5 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 최고 약 0.5% (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0183] 72. 항목 68에 있어서, 상기 조성물은 최고 약 1 % (w/w) 에탄올을 추가로 포함하는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0184] 73. 항목 68에 있어서, 상기 조성물은 약 99 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 약 1 % (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0185] 74. 항목 68에 있어서, 상기 조성물은 적어도 약 99 % (w/w) F4H5 또는 F6H8 및 최고 약 1 % (w/w) 에탄올의 용액 내에 용해시킨 라타노프로스트로 이루어지는 상기 사용을 위한 조성물.
- [0186] 75. 매일 1회 사람의 눈에 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클내에 용해시킨 라타노프로스트를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 치료를 위해 사람에게 투여되는 라타노프로스트의 총 일일 양을 감소시키는 방법, 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 0.5 내지 1.4  $\mu\text{g}$ 이고 여기서 상기 방법은 총 일일 투여량 당 라타노프로스트의 양을 약 67 내지 7 %만큼 감소시키고 0.005 % (w/v) 라타노프로스트 수성 용액의 눈 당 단일 점적의 매일 투여와 비교하여 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상 치료에서 적어도 동등하게 치료적으로 유효함.
- [0187] 76. 항목 75에 있어서, 상기 조성물의 단일 점적은 약 11  $\mu\text{l}$ 의 점적 부피를 가지는 상기 0.005 % (w/v) 라타노프로스트 수성 용액의 단일 점적은 약 30  $\mu\text{l}$ 의 점적 부피를 가지고, 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 치료를 위해 사람에게 투여되는 라타노프로스트의 총 일일 양을 감소시키는 방법.
- [0188] 77. 75 또는 76항목에 있어서, 라타노프로스트에 대한 전신 노출은 0.005 % (w/v) 라타노프로스트 수성 용액의 단일 점적의 매일 투여와 비교하여 감소되는, 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 치료를 위해 사람에게 투여되는 라타노프로스트의 총 일일 양을 감소시키는 방법.
- [0189] 78. 항목 75 내지 77중 어느 하나에 있어서, 0.005 % (w/v) 라타노프로스트 수성 용액의 단일 점적의 매일 투여와 비교하여 하나 이상의 부작용이 감소되는, 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 치료를 위해 사람에게 투여되는 라타노프로스트의 총 일일 양을 감소시키는 방법.
- [0190] 79. 항목 78에 있어서, 하나 이상의 부작용이 몽롱, 작열감 및 통렬감, 결막 충혈, 이물감, 가려움, 홍채 유발의 증가된 (갈색) 색소(이색증), 눈썹의 길어짐 및 두꺼워짐, 반점 상피 각막증, 냉각 또는 상기도 감염, 감기-유사 증후군, 안구건조증, 눈물 과다, 눈 통증, 눈꺼풀 각화, 눈꺼풀 부종, 눈꺼풀 홍반 (충혈), 눈꺼풀 통증, 광선공포증, 가슴 통증, 알레르기 피부 반응, 관절통, 등 통증, 근육통, 천식, 헤르페스 각막염, 홍채염, 각막염, 망막 동맥 색전, 망막 박리, 독성 표피 괴사 용해, 포도막염, 당뇨병성 망막증으로 인한 유리체 출혈, 및 원추 각막으로 이루어진 부작용의 그룹으로부터 선택되는, 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 치료를 위해 사람에게 투여되는 라타노프로스트의 총 일일 양을 감소시키는 방법.
- [0191] 80. 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상의 치료를 위해 사람에게 투여되는 라타노프로스트의 총 일일 양을 감소시키는 방법, 상기 방법은 매일 1회 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상에 걸린 사람의 눈에 F6H8 또는 F4H5 내에 용해된 약 0.01 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 조성물의 단일 점적제를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 조성물은 물이 실질적으로 없고 그리고 보존제가 실질적으로 없고, 여기서 눈 당 단일 투여량으로 투여되는 라타노프로스트의 양은 약 1.1  $\mu\text{g}$  라타노프로스트이고, 그리고 여기서 상기 방법은 총 일일 투여량 당 라타노프로스트의 양을 약 27%만큼 감소시키고 0.005 % (w/v) 라타노프로스트 수성 용액의 눈 당 단일 점적의 매일 1회 투여와 비교하여 녹내장, 안압 상승, 안구 고혈압 또는 이와 관련된 증상 치료에서 적어도 동등하게 치료적으로 유효함.
- [0192] 다음 실시예는 본 발명을 예시하지만, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.
- [0193] 실시예
- [0194] 실시예 1
- [0195] 정상 혈압 개에서 퍼플루오르부틸펜탄 (F4H5) 및 퍼플루오르헥실옥탄 (F6H8) 각각 내 다음 반복 라타노프로스트 외용 안구 투여량 이후의 라타노프로스트의 약력학 (안내압, IOP)을 평가하기 위해 및 수양액 내 라타노프로스트 산의 약물동력학을 평가하기 위해 아래 기술된 연구를 수행하였다. 개는 프로스타글란딘 유사체의 안구 분포 및 약력학을 평가하기 위해 적절한 종이고; 이 모델은 또한 정량적 약물동력학 데이터를 제공할 수 있다.

[0196] 연구 설정:

[0197] 동물을 전체 건강, 체중, 안과적 검사의 결과, IOP 도전에 대한 반응, 및 다음 기준에 기초한 연구에서의 참여에 대해 선택하였다:

[0198] - 건강한, 정상 안구 표면;

[0199] - 연구 이전 적어도 1개월 동안 침습적 안구 절차 없음; 특히 일반적으로 각막 또는 안구 전방 부분을 수반하는 절차;

[0200] - 적어도 1개월 동안 외용 또는 전신 코르티코스테로이드 처리 없음;

[0201] - 임상 연구에 사용된 전형적 세척 기간 (적어도 1주)에 적합한 이전 외용 안구 연구 약제로부터 세척

[0202] 연구 설계:

[0203] 아래 표 1에 요약된 계획에 따라서 연구를 수행하였다. 외용 안구 투여량 (11 또는 30  $\mu$ l, 각각)을 마이크로피펫을 통해 각막의 중심 또는 상부에 투여하고 눈 표면을 통해 확산하도록 방지하였다. 투여량을 투여 후, 눈을 자연적으로 감도록 하였다. 눈 문지름을 방지하기 위해 대략 1 분 동안 각각의 동물을 결박시켰다.

표 1

상/ 그룹 *	암컷 동물의 수	외용 안구 투여량 계획		표적 투여량 수준 ( $\mu$ g/눈)		표적 투여량 부피 ( $\mu$ L/눈)	투여량 빈도
		OD	OS	OD	OS		
예비연구 1	14	라타노프rost	PBS	1.5	0	30	1 회
예비연구 2	14	라타노프rost	라타노프rost	1.5	1.5	30	1 회
1/1	8	A (F4H5)	PBS	0	0	11	7d 동안 QD
2/1	8	B (0,00125%)	B (F4H5)	0,138	0	11	7d 동안 QD
3/1	8	C (F4H5)	C (0,0025%)	0	0,275	11	7d 동안 QD
4/1	8	D (F4H5)	D (0,005%)	0	0,550	11	7d 동안 QD
5/1	8	E (0,005%)	E (F6H8)	0,550	0	11	7d 동안 QD
6/1	8	G (F6H8)	PBS	0	0	11	7d 동안 QD
7/1	8	F (0,005%)	F (F4H5)	1,50	0	30	7d 동안 QD
8/1	8	H (0,01%)	H (F6H8)	1,10	0	11	7d 동안 QD
9/1	8	I (F6H8)	I (0,015%)	0	1,65	11	7d 동안 QD
10/1	8	J (0,01% F6H8+MCT)	J (F6H8+MCT)	1,10	0	11	7d 동안 QD

[0204]

11/1	8	K (F6H8+MCT)	K (PBS)	0	0	11	7d 동안 QD
12/1	8	L (F6H8 내 0.01% 라타노프로스트)	L (Xalatan®)	1.10	1.50	11/30	7d 동안 QD
13/1 (PK, <sup>b</sup> )	8	M(0.01%라타노프로스트 F6H8 내)	L (F6H8 내 0.01% 라타노프로스트)	1.10	1.10	11	7d 동안 QD
14/1	8	N (F6H8+DEGEE)	N (0.01% F6H8+DEGEE)	0	1.10	11	7d 동안 QD

d 일수

IOP 안내압

OD 오른쪽 눈

OS 왼쪽 눈

PBS 포스페이트 완충된 식염수

QD 1 회 매일

<sup>a</sup> 예비연구를 포함하는 각각의 상 사이에 적어도 7-일 세척 기간이 있었다.

<sup>b</sup> 4 눈/시점으로부터 수집함.

[0205]

[0206]

라타노프로스트를 상기 부분불소화 알칸을 포함하는 액체 비히클 내에 용해시킴에 의해 상 1 내지 14에서 사용된 약제학적 조성물을 제조하였다.

[0207]

14 상에서 사용된 조성물의 제조의 예로서, 상기 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 F6H8 내 라타노프로스트 0.005% (w/v)를 포함하는 조성물의 제제가 여기서 기술되고: 1,625 g 에탄올 (Seccosolv, Merck, 최대 0.01 % H<sub>2</sub>O)를 324.3 g F6H8 (99.888%, Lomapharm, GmbH)와 혼합하여 0.5 % (w/w) 에탄올을 갖는 용액을 얻는다. 이후 2.558 mg 라타노프로스트 (99.5% Yonsung, South Korea)를 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 50 mL의 F6H8 용액 내에 용해하여

[0208]

0.005 % (w/v) 라타노프로스트를 포함하는 용액을 얻는다.

[0209]

예비연구에서 및 각각 상 내 투여된 조성물이 여기서 기술된다:

[0210]

예비연구 1:

[0211]

OD: 0.005% (w/v) 라타노프로스트 용액;

[0212]

OS: 포스페이트-완충된 식염수 (PBS)

[0213]

예비연구 2:

[0214]

OD: 0.005% (w/v) 라타노프로스트 용액;

[0215]

OS: 0.005% (w/v) 라타노프로스트 용액;

[0216]

상 1:

[0217]

OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로부틸펜탄

[0218]

OS: PBS

[0219]

상 2:

[0220]

OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로부틸펜탄 내 0.00125% (w/v) 라타노프로스트

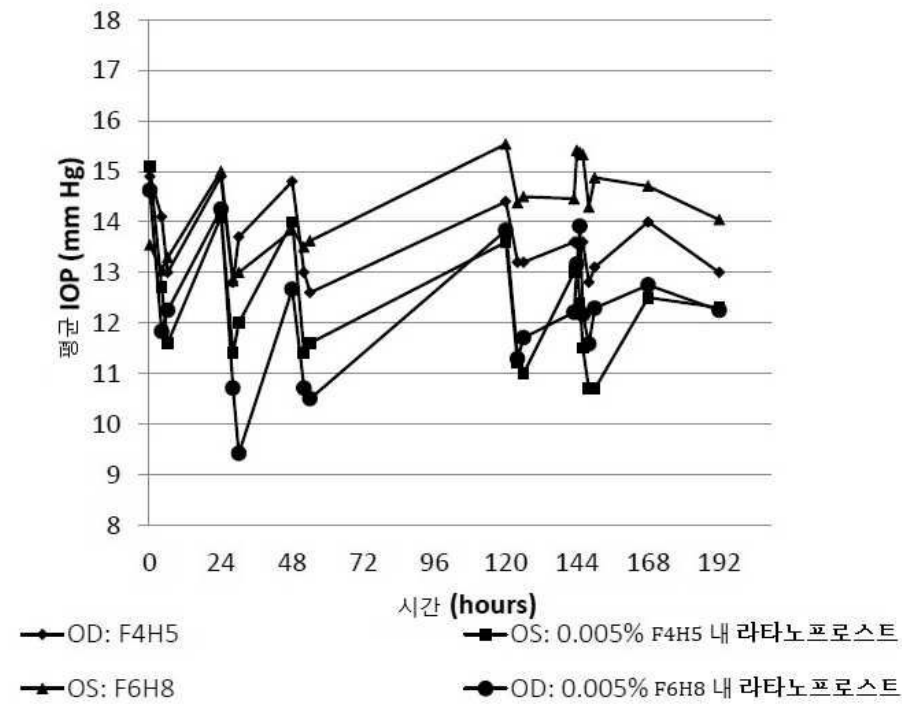
- [0221] OS: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로부틸펜탄
- [0222] 상 3:
- [0223] OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로부틸펜탄
- [0224] OS: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로부틸펜탄 내 0.0025% (w/v) 라타노프로스트
- [0225] 상 4:
- [0226] OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로부틸펜탄
- [0227] OS: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로부틸펜탄 내 0.005% (w/v) 라타노프로스트
- [0228] 상 5:
- [0229] OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄 내 0.005% (w/v) 라타노프로스트
- [0230]
- [0231] OS: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄
- [0232] 상 6:
- [0233] OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄
- [0234] OS: PBS
- [0235] 상 7:
- [0236] OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로부틸펜탄 내 0.005% (w/v) 라타노프로스트
- [0237] OS: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로부틸펜탄
- [0238] 상 8:
- [0239] OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄 내 0.010% (w/v) 라타노프로스트
- [0240] OS: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄
- [0241] 상 9:
- [0242] OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄
- [0243] OS: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄 내 0.015% (w/v) 라타노프로스트
- [0244] 상 10:
- [0245] OD: 2.5% (w/w) 중간-사슬 트리글리세리드 (MCT)를 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄 내 0.010% (w/v) 라타노프로스트
- [0246] OS: 2.5% (w/w) MCT를 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄
- [0247] 상 11:
- [0248] OD: 2.5% (w/w) MCT를 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄
- [0249] OS: PBS
- [0250] 상 12:
- [0251] OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄 내 0.010% (w/v) 라타노프로스트
- [0252] OS: Xalatan [0.005% (w/v) 라타노프로스트 용액]
- [0253] 상 13:
- [0254] OD: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄 내 0.010% (w/v) 라타노프로스트
- [0255] OS: 0.5% (w/w) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄 내 0.010% (w/v) 라타노프로스트



- [0256] 상 14:
- [0257] OD: 1.0% (w/w) 2-(2-에톡시에톡시) 에탄올 (DEGEE)를 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄
- [0258] OS: 1.0% (w/w) 2(2에톡시에톡시) 에탄올을 함유하는 퍼플루오로헥실옥탄 내 0.010% (w/v) 라타노프로스트
- [0259] 상 1의 2주 전에, 안내 효능 예비연구 1 번 (표 1, 예비연구 1 참조)에서, 안내 효능 도전을 위해 각각의 동물의 30  $\mu$ l의 라타노프로스트 안과적 용액 0.005% (w/v)의 단일 투여량을 오른쪽 눈 (OD)에 및 포스페이트 완충된 식염수를 (PBS) 왼쪽 눈 (OS)에 투여하였다. -1, 0 (즉시 투여전), 투여후 1, 2, 4, 6, 24 및 48 시간에서 안압계 TonoVet를 사용하여 얻어진 IOP을 측정하였다.
- [0260] 상 1의 1주 전에, 예비연구 안내 효능 도전 2 번 (표 1, 예비연구 2 참조)에서, 30  $\mu$ l의 라타노프로스트 안과적 용액 0.005% (w/v)의 단일 투여량을 각각의 동물의 두 눈에 투여하였다. 상응하는 IOP을 -1, 0 (즉시 투여전), 투여후 4 및 6 시간에서 TonoVet를 사용하여 측정하였다.
- [0261] IOP 반응 (예비연구 1) 및 눈 사이의 유사성(예비연구 2)을 평가하기 위해 예비연구 1 및 2를 수행하였다. 이를 IOP에 반응성이고 치료에 대한 반응에서 눈 사이의 유사성을 나타낸 동물을 표 1에 개괄된 연구의 14 상에 대해 선택하였다. 동물 선택에 대한 부가적 기준은 적어도 13 mmHg의 기준 안내압, Xalatan®으로 처리 후 기준으로 부터 IOP의 적어도 15% 감소의 반응 및 IOP 측정 동안 동물의 거동이였다.
- [0262] 상기 두 예비연구 효능 상 후, 동물을 표 1에서 기술된 바와 같은 연구의 14 상으로 처리하였다. 상 1 내지 14 동안의 안내압 측정은, 0 (즉시 투여전)에서 1, 2, 3 및 6일에, 투여후 4 및 6 시간 또한 -1, 0 (즉시 투여전)에서 7 일에, 투여후 1, 2, 4, 6, 24, 및 48 시간에서 행해졌다. TonoVet를 사용하여3 판독/눈을 취하였다.
- [0263] 상 1 내지 14 동안 투여전 (투여 이전 최대 2 일)에, IOP 측정 후 0 (즉시 투여전), 투여후 4, 6, 24 및 48 시간에서 1, 2, 3 및 6일에, 다음 IOP 측정 후 투여후 0 (즉시 투여전), 4 및 6 시간에서 7 일에 안구 자극 채점을 행하였다. IOP 측정 후 변형된 Hackett-McDonald 스케일 기술을 사용하여 두 눈을 모두 채점하였다. 투여 세션 동안 산발적 자극 발견이 존재했지만; 투여 그룹 또는 상 사이의 명백한 차이가 없었다.
- [0264] 연구 분석:
- [0265] 도 1에 도시된 바와 같이, 각각 F4H5 및 F6H8에서의 라타노프로스트 용액의 투여는 안내압의 감소를 초래하였다. F4H5 및 F6H8의 라타노프로스트 용액은 0.5 % (w/w)의 에탄올을 추가로 포함하였다.
- [0266] 도 2는 표 1에 요약된 바와 같이 연구의 12 상을 지칭하고, F6H8 대 Xalatan® 내 라타노프로스트를 포함하는 조성물의 헤드 대 헤드 비교를 도시하며, 여기서 1.1  $\mu$ g/눈의 표적 용량 수준 및 11  $\mu$ l/눈의 표적 용량 부피를 갖는 F6H8 내 라타노프로스트 용액의 투여는 1.5  $\mu$ g/눈의 목표 용량 수준 및 30  $\mu$ l/눈의 표적 용량 부피를 갖는 Xalatan®을 주입함으로써 달성되는 것에 비해 IOP의 감소를 나타낸다. 실험 데이터는 본 발명에 따른 조성물을 사용함으로써 활성 성분의 보다 적은 표적 용량을 사용하더라도 최적 표준 Xalatan174에 필적하는 IOP의 감소를 달성할 수 있음을 보여준다. 또한, 보다 낮은 표적 용량이 예를 들어 11  $\mu$ l의 부피, 즉 30  $\mu$ l보다 상당히 낮은 부피로 투여될 수 있어서, 방출되거나 전신적으로 흡수되는 조성물의 양의 감소를 허용한다.

도면

도면1



도면2

