



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. A61K 38/02 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년03월09일 10-0691545 2007년02월28일
---------------------------------------	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7003671	(65) 공개번호	10-2001-0073181
(22) 출원일자	2001년03월22일	(43) 공개일자	2001년07월31일
심사청구일자	2004년09월15일		
번역문 제출일자	2001년03월22일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1999/005239	(87) 국제공개번호	WO 2000/18422
국제출원일자	1999년09월24일	국제공개일자	2000년04월06일

(81) 지정국 국내특허 : 캐나다, 중국, 대한민국, 노르웨이, 미국,

 EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

(30) 우선권주장 98-273332 1998년09월28일 일본(JP)

(73) 특허권자 산텐 세이야꾸 가부시키키가이샤
 일본 오사카후 오사카시 히가시요도가와쿠 시모신쥬3-9-19

(72) 발명자 나카타가즈히코
 일본국나라켄이코마시다카야마쵸8916-16산텐세이야꾸가부시키키가이
 샤겐큐소내

 나카무라마사츠구
 일본국나라켄이코마시다카야마쵸8916-16산텐세이야꾸가부시키키가이
 샤겐큐소내

(74) 대리인 신정건
 김성기

심사관 : 임혜준

전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 나트륨 이노 펩티드를 유효 성분으로하는 누액 분비 촉진또는 각결막 장해 치료용 점안제

(57) 요약

본 발명의 목적은 안과학적 분야에서 나트륨 이노 펩티드의 새로운 효과를 발견하는 것이다. 본 발명은 나트륨 이노 펩티드를 유효 성분으로 함유하는 누액 분비 촉진 또는 각결막 장해 치료를 위한 점안제를 제공한다. 나트륨 이노 펩티드는 심방 나트륨 이노 펩티드(ANP), 뇌 나트륨 이노 펩티드(BNP) 및 C 형 나트륨 이노 펩티드(CNP)이다. 각결막 장해의 전형적인 예로는 안구 건조증, 각막 짓무름 및 각막 궤양이 있다.

특허청구의 범위

청구항 1.

나트륨 이노 펩티드를 유효 성분으로 함유하는 누액 분비 촉진을 위한 점안제.

청구항 2.

나트륨 이노 펩티드를 유효 성분으로 함유하는 각결막 장애를 치료하기 위한 점안제.

청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 각결막 장애는 안구 건조증, 각막 짓무름 및 각막 궤양 중에서 선택되는 하나 이상인 것을 특징으로 하는 각결막 장애를 치료하기 위한 점안제.

명세서

기술분야

본 발명은 유효 성분으로서 나트륨 이노 펩티드를 함유하는 누액 분비 촉진 또는 각결막 장애 치료용 점안제에 관한 것이다.

배경기술

생체에 습윤성을 유지시키기 위한 메카니즘을 가진 누액은 각막과 결막(각결막)을 보호하고, 습윤성을 유지시켜서 이들이 건조되는 것을 방지한다. 누액은 눈의 깜빡거림에 의한 자극으로부터 각결막을 보호하는 윤활제 역할을 하며, 각막 표면의 평활성을 유지시키는 데 기여한다. 누액은 계균 작용을 가지며, 박테리아, 진균, 바이러스 등의 감염을 예방하고, 산소와 여러 가지 영양분을 각막에 공급하며, 이산화탄소 가스와 대사물을 제거한다. 각결막이 손상될 경우, 누액은 장애를 주는 자극 물질을 희석하여 제거하는 역할을 하며, 상처 치료에 관여하는 표피 성장 인자와 같은 액체 성분과 피브로넥틴과 같은 혈액 성분을 장애 부위에 운반하는 작용을 한다. 즉, 누액은 상처 치료를 조절하고, 각결막 상피 세포를 유지하는 데 관여한다. 따라서, 누액은 그 양이 매우 소량이더라도 각결막의 생리학적 상태를 조절하여 각막의 투명성과 생체 항상성을 유지시키는 것으로 알려져 있다[*Journal of Eye*, **11**, 1179-1185(1994)].

안구 건조증(건성 각결막염 등)과 같은 각결막 장애를 치료하는 공지된 방법으로는 인공 눈물로 누액 성분을 공급하는 방법, 점탄성 물질로 각결막 표면에 남아 있는 누액을 유지시켜서 각결막을 치료할 수 있게 하는 방법 등이 있다. 누액은 각결막 장애를 치료하는 전술한 효과를 나타내기 때문에, 누선 기능에 직접 작용하여 누액 분비를 촉진하는 화합물을 발견하는 것이 안구 건조증과 같은 각결막 상피 장애를 가진 각막 짓무름, 각막 궤양 등에 유용한 것으로 예상된다.

나트륨 이노 펩티드에 속하는 펩티드는 포유류, 조류, 양서류 및 어류에 광범위하게 분포되어 있으며, 구조에 따라서 세 가지 군, 즉 심방 나트륨 이노 펩티드(ANP), 뇌 나트륨 이노 펩티드(BNP) 및 C 형 나트륨 이노 펩티드(CNP)로 분류된다. 공지된 심방 나트륨 이노 펩티드(ANP)로는 28 개의 아미노산으로 구성된 α -ANP, α -ANP의 4 번 내지 28 번 아미노산으로 구성된 α -ANP[4-28], α -ANP의 5 번 내지 28 번 아미노산으로 구성된 α -ANP[5-28], α -ANP의 역행성(antiparallel) 이량체 구조를 가진 β -ANP, ANP 전구체로부터 시그널 펩티드를 절단함으로써 형성된, 분자량이 13,000인 고분자형 γ -ANP 등이 있다. 공지된 뇌 나트륨 이노 펩티드(BNP)로는 26 개의 아미노산으로 구성된 BNP-26, 32 개의 아미노산으로 구성된 BNP-32, 45 개의 아미노산으로 구성된 BNP-45, BNP 전구체로부터 시그널 펩티드를 절단함으로써 형성된, 분자량이 약 13,000인 γ -BNP 등이 있다. 공지된 C 형 나트륨 이노 펩티드(CNP)로는 22 개의 아미노산으로 구성된 CNP-22, N 말단으로 연장하는 53 개의 아미노산으로 구성된 CNP-53 등이 있다. 이들 나트륨 이노 펩티드는 신장, 부신 및 혈관 벽에 작용하며, 일반 체액 내 전해질과 혈압을 조절하는 중요한 역할을 한다("Peptides Adjusting Circulation and Related Diseases", p. 14-25, Youdosha, 1992).

α -ANP는 혈관 확장 작용과 이뇨 작용을 가지며, 심부전과 같은 심혈관 질환에 대한 치료제로서 사용된다[*Jpn. Pharmacol. Ther.*, **23**, 949-952(1995)].

안과학 분야에서, α -ANP가 안내압을 저하시키는 효과를 나타내는 것으로 보고되었다(*Curr. Eye Res.*, **6**, 1189-1196 (1987)). 그러나, α -ANP의 다른 효과는 거의 연구되지 않았으며, 나트륨 이뇨 펩티드의 점적에 의한 누선과 각결막 장애에 대한 그 효과를 보고하는 문헌은 없었다.

안과학 분야에 대한 나트륨 이뇨 펩티드의 몇몇 응용 연구가 행해졌지만, 안내압을 저하시키는 효과에 대한 연구는 행해지지 않았다. 안과학 분야에서 나트륨 이뇨 펩티드의 새로운 효과를 연구하는 것은 매우 흥미있는 과제이다.

발명의 상세한 설명

안과학 분야에서 나트륨 이뇨 펩티드의 새로운 효과를 발견하기 위하여 명확히 연구함으로써, 본 발명자들은 나트륨 이뇨 펩티드가 누액 분비를 촉진하는 효과를 나타내며, 각결막 장애를 위한 치료제로서 유용하다는 것을 발견하였다.

본 발명은 유효 성분으로서 나트륨 이뇨 펩티드를 함유하는 누액 분비 촉진 및 각결막 장애의 치료용 점안제에 관한 것이다.

본 발명에서, 나트륨 이뇨 펩티드는 심방 나트륨 이뇨 펩티드(ANP), 뇌 나트륨 이뇨 펩티드(BNP) 및 C형 나트륨 이뇨 펩티드(CNP)이다. 상이한 구조를 가진 ANP, BNP 및 CNP는 공지되어 있으며, 본 발명의 나트륨 이뇨 펩티드는 이들 모두를 포함한다.

나트륨 이뇨 펩티드는 심혈관 질환용 치료제로서 유용한 약제이지만, 안과학 분야에서 안내압을 저하시키는 효과 이외에 몇 가지 효과만이 보고되었다.

안과학 분야에 대한 나트륨 이뇨 펩티드의 용도를 연구함으로써, 본 발명자들은 나트륨 이뇨 펩티드를 토끼에게 점적하였을 때, 나트륨 이뇨 펩티드가 누액 분비를 촉진하는 탁월한 효과를 나타낸다는 것을 발견하였다. 그 상세한 설명은 본 명세서의 "약리학적 테스트" 부분에 기재할 것이다. 본 명세서의 "발명의 배경" 부분에 상세하게 기술한 바와 같이, 누액은 각결막 장애를 치료하는 효과를 나타내기 때문에, 본 발명의 약제는 각결막 장애를 위한 치료제로서 유용하리라고 예상된다. 각결막 장애의 전형적인 예로는 안구 건조증, 각막 짓무름 및 각막 궤양이 있다.

본 발명의 점안제는 점안제 사용시, 일반 안과학적 비히클 내에 나트륨 이뇨 펩티드를 용해시킴으로써 제조할 수 있다. 본 발명의 점안제는 적당한 양의 긴장제, 예를 들면 염화나트륨 또는 진한 글리세린, 완충제, 예를 들면 인산나트륨 또는 아세트산나트륨, 계면활성제, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트, 폴리옥실 40 스테아레이트 또는 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유, 안정화제, 예를 들면 시트르산 나트륨 또는 2나트륨 에데테이트, 보존제, 예를 들면 염화벤즈알코늄 또는 파라벤 등을 임의로 첨가함으로써 조제할 수 있다. pH는 안과학적 제제에 허용 가능한 범위 내일 수 있으며, 4 내지 8의 범위가 바람직하다.

점안제 내 유효 성분의 농도는 0.001 내지 1%(W/V)이고, 0.005 내지 0.5%(W/V)가 바람직하며, 0.05 내지 0.5%(W/V)가 보다 바람직하다. 점안제는 일일 1 회 내지 수 회 점적함으로써 투여한다.

실시예

조제예와 약리학적 테스트를 실시예로서 하기에 나타낸다.

1. 조제예

통상의 조제예를 이하에 나타낸다.

조제예 1(0.1% 점안제의 제조)

나트륨 이뇨 펩티드(100 mg)를 생리식염수(100 ml)에 용해시켜서 0.1% 점안제를 제조하였다.

또한, 첨가하고자 하는 나트륨 이노 펩티드의 양을 변경시켜서 농도가 0.001%, 0.005%, 0.01%, 0.05%, 0.5% 및 1.0% (W/V)인 나트륨 이노 펩티드 점안제도 제조하였다.

2. 약리학적 테스트

사람 누액의 양을 측정하는 데 사용되는 쉬르머(Schirmer) 테스트 페이퍼법은 약제를 점적함에 있어서 정상 동물의 누액량 변화를 측정하는 한 가지 방법이다. 본 발명에서는 나트륨 이노 펩티드의 점적시 누액량을 상기 쉬르머 테스트 페이퍼법을 사용하여 측정하였으며, 누액 분비율에 대한 나트륨 이노 펩티드의 효과를 연구하였다.

실험 방법

실험 동물

체중이 1.8 내지 2.2 kg인 수컷 일본 흰토끼를 실험에 사용하였다.

테스트 약제 용액의 제조

나트륨 이노 단백질(0.56 mg)을 사용 직전에 멸균 정제수에 용해시켜서 0.1% 용액을 제조하였다. 이 용액을 테스트 약제 용액이라고 한다.

약제의 투여 방법

테스트 약제 용액(50 μ l)을 왼쪽 눈에 1 회 점적하였다. 누액 분비에 대한 비히클(정제수)의 효과를 연구하기 위하여, 비히클 단독(50 μ l)을 오른쪽 눈에 1 회 점적하였다.

측정 방법

약제를 투여한 눈과 약제를 투여하지 않은 눈에 대하여 약제 투여 전 및 점적 후 소정 기간 경과 후에 쉬르머 테스트 페이퍼법을 사용하여 누액량을 측정하였다. 쉬르머 테스트 페이퍼의 한쪽 단부를 접고, 접은 단부를 토끼의 관자놀이 쪽에서 눈꺼풀 안쪽의 삼분의 일 부위에 삽입하였다. 1 분 후, 테스트 페이퍼의 젖은 부분의 길이(쉬르머 값, mm)를 접은 단면으로부터 측정하였다.

누액량을 측정하기 3 분 전에 국소 마취제인 옥시부프로카인 염산염의 0.4% 안과학적 용액(10 μ l)을 양쪽 눈에 1 회 점적하였다.

결과

점적 후 T 시간제에서 누액 분비율에 대한 테스트 약제 용액의 작용은 하기 수학적식에 의해 측정된 누액의 증분(mm)으로 나타낸다.

$$\text{누액의 증분(mm)} = [\text{SM(D-T)} - \text{SM(D-0)}] - [\text{SM(V-T)} - \text{SM(V-0)}]$$

SM(D-T): 약제 투여 후 T 시간 경과시의 약제가 투여된 눈(왼쪽 눈)의 쉬르머 값

SM(D-0): 약제를 투여하기 전의 약제가 투여된 눈(왼쪽 눈)의 쉬르머 값

SM(V-T): 비히클 투여 후 T 시간 경과시의 비히클이 투여된 눈(오른쪽 눈)의 쉬르머 값

SM(V-0): 비히클을 투여하기 전의 비히클이 투여된 눈(오른쪽 눈)의 쉬르머 값

테스트 결과의 예로서, 표 1에 테스트 약제(랫트 α -ANP, 랩트 BNP-32 및 사람 CNP-22; 이들 모두는 펩티드 리서치 인스티튜트에서 구입함)의 용액을 점적한 후 1 시간 경과시 누액의 증분(mm)을 나타낸다.

[표 1]

측정 시간	누액 증분(mm)		
	랫 α -ANP	랫 BNP-32	사람 CNP-22
약제 투여 후 1 시간 경과	+1.92	+2.08	+1.33

상기 표의 값은 군 당 6 마리 샘플의 각각의 평균치이다.

표 1로부터 명백한 바와 같이, 본 발명의 테스트 약제(랫 α -ANP, 랩트 BNP-32 및 사람 CNP-22)는 탁월한 누액 분비 촉진 효과를 나타낸다.

산업상 이용 가능성

본 발명은 탁월한 누액 분비 촉진 효과를 나타내며, 누액 분비 촉진제 및 각결막 장해용 치료제로서 유용한 나트륨 이노 펌프 티드를 함유하는 점안제를 제공할 수 있다.