

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. ⁶ A61K 38/18	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2005년09월13일 10-0514277 2005년09월05일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-1999-7002139	(65) 공개번호	10-2000-0036116
(22) 출원일자	1999년03월13일	(43) 공개일자	2000년06월26일
번역문 제출일자	1999년03월13일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1997/003241	(87) 국제공개번호	WO 1998/10785
국제출원일자	1997년09월12일	국제공개일자	1998년03월19일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 루마니아, 싱가포르, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온, 인도네시아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 96-243179 1996년09월13일 일본(JP)

(73) 특허권자 유젠가이샤 사이센판이가꾸쟁꾸쇼
일본 140-0004 도쿄도 시나가와구 미나미시나가와 6쵸메 11방 12고

(72) 발명자 오카모토, 신세이로
일본 158-0085 도쿄도 세타가야구 다마가와데넨쵸후 2쵸메 2방 9고

(74) 대리인 장수길
 위혜숙

심사관 : 임혜준

(54) 신경 영양 인자의 안과용 조성물, 시신경 기능 장애 치료제 및 시신경 기능 장애 치료 방법

요약

신경 영양 인자, 보다 구체적으로 신경 성장 인자 (NGF), 뇌 유래 신경 영양 인자 (BDNF), 모양체 신경 영양 인자 (CNTF), 뉴로트로핀-3 (NT-3), 뉴로트로핀-4/5 (NT-4/5), 뉴로트로핀-6 (NT-6), 글리어 세포 유래 신경 영양 인자 (GDNF), 축색발생 인자 (AF-1) 및 글리어 성장 인자 (GGF2)를 함유하는 것을 특징으로 하는, 시신경 기능 장애, 특히 녹내장의 치료제, 및 이 치료제를 포함하는 콘택트렌즈가 개시되어 있다.

색인어

신경 성장 인자 (NGF), 뇌 유래 신경 영양 인자 (BDNF), 모양체 신경 영양 인자 (CNTF), 뉴로트로핀-3 (NT-3), 뉴로트로핀-4/5 (NT-4/5), 뉴로트로핀-6 (NT-6), 글리어 세포 유래 신경 영양 인자 (GDNF), 축색발생 인자 (AF-1), 글리어 성장 인자 (GGF2), 시신경 기능 장애, 녹내장, 콘택트렌즈

명세서

기술분야

본 발명은 신경 영양 인자를 함유하는 안과용 조성물, 시신경 기능 장애 치료제, 이것을 배합하여 포함하는 콘택트렌즈 및 시신경 기능 장애의 치료 방법에 관한 것이며, 보다 구체적으로 특히 녹내장의 치료에 유효한 안과용 조성물, 치료제 및 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

현재, 40세 이상의 국민 30 내지 40명에 1명꼴로 녹내장이 발병된다고 한다. 이 녹내장은 해마다 증가 추세이며 고령화 사회의 중대한 문제가 되고 있으므로, 지금까지 없던 녹내장 치료 방법의 확립은 중요한 의미가 있으며, 또한 이 녹내장에 대한 유효한 치료제가 요구되고 있다.

녹내장은 안압이 상승하기 때문에 시신경이 안구의 출입구인 시신경 유두에서 압박되고, 그 결과 기능 장애를 일으키기 때문에 발생하는 시신경 기능 장애이다. 안압 상승이 시신경의 세포자멸이 개시되어 시신경 장애를 일으킨다고도 생각할 수 있다.

지금까지의 녹내장 치료는 β -브로커의 점안이나 안압 강하제의 내복으로 안압을 내리는 것 뿐이었다. 그러나 안압을 내려도 시력 저하나 시야 협착은 계속 진행하며, 비타민 B₁₂나 혈류 개선제를 투여하여도 막을 수 없을 때도 있었다.

따라서, 안압을 내리는 것만으로는 불충분하며 시신경 기능 장애 치료를 위하여 시신경 자체의 기능 유지, 개선, 성장 및 재생을 다스리는 약제가 필요하다. 또한, 시신경의 세포자멸을 예방하는 약제가 필요하다.

상기 과제를 해결하기 위하여 본 발명자는 신경 영양 인자를 함유하는 안과용 조성물, 시신경 기능 장애 치료제, 이를 배합하여 포함하는 콘택트렌즈 및 이를 사용하는 시신경 기능 장애의 치료 방법을 발견하여 본 발명을 완성시켰다.

본 발명은 세포자멸을 방지하고 시신경에 직접 작용하므로써 시신경 기능장애, 특히 녹내장의 치료에 유용한 안과용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명은 또한 부작용이 적은 시신경 기능 장애, 특히 녹내장의 치료에 유용한 안과용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

본 발명은 또한 환자 및 의사에게 과도한 부담을 주지 않고 간편한 투여 방법으로 시신경 기능 장애가 치료 가능한 안과용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다. 나아가, 이를 배합하여 포함하는 콘택트렌즈를 제공하는 것을 목적으로 한다. 또한, 이들 안과용 조성물을 투여하는 시신경 기능 장애의 치료 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

<발명의 개시>

본 발명은 신경 영양 인자를 함유하는 것을 특징으로 하는 안과용 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 신경 영양 인자를 함유하는 것을 특징으로 하는 시신경 기능 장애 치료제에 관한 것이다.

본 발명은 또한 유효량의 신경 영양 인자를 투여하는 것을 특징으로 하는 시신경 기능 장애 치료 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 안과용 조성물은 안과용 주사제 (결막하 주사용제, 안구 주사용제, 안구내 주사용제), 안과용 외용제 (점안용제, 안연고용제), 내복용제, 정맥 주사용제, 근육 주사용제, 피하 주사용제의 어떤 형태라도 좋으나, 특히 부작용 경감, 투여의 간편성, 효율적인 환부로의 약제 이행성 등을 고려하면 눈으로의 국소 투여용 제형이 바람직하며, 특히 점안용제 및 안연고제가 바람직하다.

본 발명에 있어서의 신경 영양 인자는 신경의 분화, 보호 및 재생 작용을 갖는 인자라면 특별히 한정되지는 않는다. 이들 신경 영양 인자는 1종 또는 2종 이상 혼합하여 사용해도 좋다. 이러한 신경 영양 인자로서는, 예를 들면 NGF (신경 성장 인자), BDNF (뇌 유래 신경 영양 인자), CNTF (모양체 신경 영양 인자), NT-3 (뉴로트로핀-3), NT-4/5 (뉴로트로핀-4/5), NT-6 (뉴로트로핀-6), GDNF (글리어 세포 유래 신경 영양 인자), AF-1 (축색발생 인자), GGF2 (글리어 성장 인자) 및 이들의 유도체가 바람직하고, 또한 NGF 및 BDNF가 바람직하며, 특히 BDNF가 바람직하다. 여기에서 상기 NGF는 이탈리아의 레비몽탈치니 등에 의하여 발견된 최초의 신경 영양 인자이다.

상기의 신경 영양 인자는 신경 세포의 유지, 증식 및 분화를 행하는 단백질의 총칭이며 NGF나 BDNF는 이들 중의 하나이다.

또한, 점안제 또는 콘택트렌즈 흡수 투여제로서 사용할 경우는 점안액이나 방수 조성에 가깝게 조정하기 위하여, 예를 들어 등장화제, 완충제 등의 약학적으로 허용되는 각종 첨가물을 필요에 따라 첨가할 수가 있다.

이 첨가물로서는 구체적으로 포도당, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 황산마그네슘, 탄산수소나트륨, 글루타치온 등을 첨가할 수가 있으나, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니다.

본 발명에서의 시신경 기능 장애로서는 예를 들면, 시속관 골절 또는 안과내종양이나 동정맥암에 의한 시신경 압박에 의한 시신경 기능 장애, 두개내 질환, 뇌종양, 하수체 종양이나 출혈, 혈행 장애, 경색에 의한 시신경 기능 장애 및 녹내장성 시신경 질환 등을 들 수 있다.

본 발명에 적용되는 녹내장으로서는 저안압 녹내장 (정상 안압 녹내장, 특히 이 경우 시신경 자체의 기능 장애라 할 수 있다. 또한, 세포자멸도 생각할 수 있음) 및 고안압 녹내장 (개방 우각 녹내장 또는 협우각 녹내장 (급성 염증성 녹내장), 선천성 녹내장, 속발적 녹내장) 등을 들 수 있으나, 본 발명은 이에 한정되는 것은 아니며 기타 모든 종류의 시신경 기능 장애, 특히 녹내장에서 효과를 나타낸다.

본 발명의 안과용 조성물에는 당해 분야에서 공지된 첨가제 및 기제가 적절히 사용된다.

점안제 및 안연고로서 조제하는 경우를 하기 설명한다.

신경 영양 인자의 사용량은 특별히 한정되지 않지만, 조제 약제 중에 0.0001 내지 0.5 % (W/V) 또는 10^{-3} 내지 $2 \times 10^5 \mu\text{g} / \ell$ 정도 사용하면 좋으며, 특히 0.0004 내지 0.04 % (또는 10^{-1} 내지 $1 \times 10^3 \mu\text{g} / \ell$) 정도의 사용이 바람직하다. 또한, 등장화제, 기제, pH 조정제, 점조제, 현탁화제, 유화제, 보존제 및 약학적으로 허용되는 것을 필요에 따라 첨가할 수 있다.

본 발명에서의 점안제로서 수성 점안제, 비수성 점안제, 현탁성 점안제 및 유탁성 점안제 중 어느 것이라도 좋으며, 이 경우 일반적으로 점안제는 대별하여 수성 용제를 사용하는 경우와 비수성 용제를 사용하는 경우가 있다.

본 발명에서 사용되는 수성 용제로서는, 예를 들면 멸균 정제수, 생리 식염수 등의 용제 및 BSS 플러스 (알콘사 제품, 상품명) 등의 각종 전해질 이온, 완충제, 등장화제, 글루타치온, 글루코오스 등의 각종 점안제에 필요한 성분을 함유하는 용제 또는 비타민 B₁₂를 포함하는 용제를 들 수 있고, 또한 비수성 용제로서는, 예를 들면 면실유, 대두유, 참기름, 낙화생유, 피마자유, 올리브유, 동백유, 유채유 및 옥수수유 등의 식물성유 및 유동 파라핀 등을 들 수 있다.

또한, 상기 등장화제로서는 당해분야에서 사용되는 것이라면 한정되지 않지만, 특히 염화나트륨, 붕산, 질산칼륨, D-만니톨, 포도당 등이 바람직하며, 그 사용량은 침투압비로 0.6 내지 2.0이면 좋다.

상기 pH 조정제로서는 해당 분야에서 사용되는 것이라면 한정되지 않지만, 특히 붕산, 무수 아황산나트륨, 염산, 수산화나트륨, 시트르산 나트륨, 아세트산, 아세트산 칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 붕사 및 완충액, 예를 들면 시트르산완충액, 인산 완충액 등이 바람직하며, 그 사용량은 안과용 조성물의 pH를 3.0 내지 8.0으로 조정할 수 있는 양이면 좋다.

상기 점조제로서는 당해 분야에서 사용되는 것이라면 한정되지 않지만, 특히 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 콘드로이친 황산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 등이 바람직하며, 그 사용량은 점안병에서 적하되는 정도이면 좋은데, 예를 들면 0.001 % 내지 10 % (W/V)이면 좋다.

상기 현탁화제로서는 당해 분야에서 사용되는 것이라면 한정되지 않지만, 특히 폴리솔베이트 80(상품명), 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥시 경화 피마자유 및 카르복시메틸셀룰로오스 등이 바람직하며, 그 사용량은 0.001 % 내지 10 % (W/V)이면 좋다.

상기 유화제로서는 당해 분야에서 사용되는 것이라면 한정되지 않지만, 특히 난황 레시틴, 폴리솔베이트 80 등이 바람직하며, 그 사용량은 0.001 % 내지 10 % (W/V)이면 좋다.

상기 보존제로서는 당해 분야에서 사용되는 것이라면 한정되지 않지만, 특히 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄, 클로로부탄올, 페닐에틸알코올 및 파라옥시벤조산 에스테르 등이 바람직하며, 그 사용량은 0.001 % 내지 10 % (W/V)이면 좋다.

또한, 본 발명에서 안연고로 사용되는 상기 pH 조정제로서는 당해 분야에서 사용되는 것이라면 한정되지 않으나, 특히 붕산, 무수 아황산나트륨, 염산, 수산화나트륨, 시트르산 나트륨, 아세트산 나트륨, 아세트산, 아세트산 칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 붕사, 완충액 (예를 들면, 시트르산 완충액, 인산 완충액 등)이 바람직하며, 그 사용량은 안과용 조성물의 pH를 3.0 내지 8.0으로 조정할 수 있는 양이면 좋다.

기제로서는 당해 분야에서 사용되는 것이라면 한정되지 않지만, 특히 바셀린, 젤화 탄화수소, 폴리에틸렌글리콜, 정제 라놀린 등이 바람직하다.

본 발명의 안과용 조성물을 투여하는 경우, 투여량 및 투여 회수는 사용하는 제형 및 환자의 증상 등에 따라서 적절히 증감되는데, 점안제 또는 안연고를 투여하는 경우 신경 영양 인자를 조제 약제 중에 0.0001 내지 0.5 % (W/V) 정도 함유하는 약제를 하루에 1 회 내지 수회, 눈에 적하 투여 또는 도포 투여하면 좋다.

또한, 본 발명의 시신경 질환 치료제를 콘택트렌즈의 조성물에 배합 또는 흡수하므로써 콘택트렌즈를 한 채로 시신경 질환의 치료, 예방할 수가 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 시험예에 관한 대광(對光) 반응 변화량과 압박 해방 후 경과 주수와의 관계를 나타내는 도면이다.

도 2는 본 발명의 시험예에 관한 시신경 장애가 있는 집토끼의 눈에 대한 신경 영양 인자의 치료 효과를 나타내는 도면이다.

도 3(a) 및 (b)는 시험예 3에서 BDNF 투여 전후의 시야의 개선 효과를 나타내는 도면이다.

도 4(a) 및 (b)는 시험예 4에서 BDNF 투여 전후의 시야의 개선 효과를 나타내는 도면이다.

실시예

이어서 본 발명의 효과에 대해서 설명하지만, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

<제제예 1>

BSS 플러스 (알콘사제, 상품명) 250 ml에 NGF (Pepro Tech EC사 제품)를 10 μ g 용해시켜 점안액을 얻었다.

<제제예 2>

BSS 플러스 (알콘사제, 상품명) 250 ml에 BDNF (Pepro Tech EC사 제품)를 10 μ g 용해시켜 점안액을 얻었다.

<제제예 3>

BSS 플러스 (알콘사제, 상품명)을 250 ml에 NGF (Pepro Tech EC사 제품)를 5 μ g 용해시켜 점안액을 얻었다.

<제제예 4>

BSS 플러스 (알콘사제, 상품명) 250 ml에 BDNF (Pepro Tech EC사 제품)를 5 μ g 용해시켜 점안액을 얻었다.

<제제예 5>

BSS 플러스 (알콘사제, 상품명) 250 ml에 NT-3 (Research Biochemical International사 제품)를 5 μ g 용해시켜 점안액을 얻었다.

<제제예 6>

BSS 플러스 (알콘사제, 상품명) 250 ml에 NT-4 (Research Biochemical International사 제품)를 5 μ g 용해시켜 점안액을 얻었다.

<제제예 7>

BSS 플러스 (알콘사제, 상품명) 250 ml에 CNTF (R&D Systems사 제품)를 5 μ g 용해시켜 점안액을 얻었다.

<제제예 8>

멸균 정제수 100 ml에 BDNF 0.001 g, 염화나트륨 0.9 g 및 염화벤제토늄 0.003 g을 용해시켰다. 이어서, 얻은 용액을 멤브란 필터로 여과 멸균시켜 점안액을 얻었다.

<제제예 9>

BDNF 0.001 g을 멸균 정제수 10 ml에 용해시키고, 멤브란 필터로 여과 멸균 한 후, 동결 건조하여 분말을 얻었다. 이어서, 얻은 분말에 플러스티베이스 100 g, 클로로부탄올 0.01 g을 첨가하고 유발에서 혼화하여 안연고를 얻었다.

<시험예 1>

녹내장은 안압 상승으로 인하여 시신경이 눈의 출입구인 시신경 유두에서 압박되고, 그 결과 기능 장애를 일으키기 때문에 발생한다고 생각되고 있다. 또한, 동공의 대광 반응의 경로는 눈→시신경(구심로)→중추부→교감 신경(원심로)→홍채로 이루어지며, 녹내장으로 인한 시신경의 장애는 구심로 장애가 되어 대광 반응의 저하로 나타난다. 따라서, 본 시험에서는 안압을 상승시켜 시신경 기능의 장애를 일으키고, 자극광에 대한 동공의 대광 반응을 감약시킨 유색 집토키를 이용하여 동공의 대광 반응을 계측하므로써, 본 발명의 안과용 조성물의 치료 효과를 확인하였다.

안압을 상승시키기 위해서 환상의 강각막 운부 흡인 장치를 작성하여 그 환상의 흡인기를 우각 외측의 강각막부에 대고 흡인하여, 우각의 폐색을 야기하여 안압을 상승시켰다 (이것은 안과 영역에서 안저혈압계 등에 사용되는 알려진 방법이다). 이 장치에 사용한 흡인 펌프로서는 니텍크사의 「EC 5000 아스피레이션 유닛 (Aspiration Unit)」 (상품명)을 사용하고, 93.33 킬로파스칼 (70 cmHg)의 음압으로 우각 외부를 흡인하여 안압을 8.00 킬로파스칼 (60 mmHg)로 상승시켰다.

대광 반응 측정용 자극 광원으로는 네이츠 브라이트 스코프 (Neitz Brite Scope)를 사용하였다.

눈앞에 +14D의 볼록 렌즈를 7cm의 거리에 두고, 한번 집광하여 확산시킨 빛으로 눈안을 비추고 개방형 루프로 안저의 넓은 범위를 모두 조사하였다.

본 시험에서는 집토끼 눈의 약간 아래쪽에서 빛을 조사하여 최대치(max)의 대광 반응을 측정하였다. 기록은 폴라로이드 사 제품인 「매크로폴라피 오토 6 (macropolaphy auto 6) (상품명)」을 사용하여 실시하였다.

상기의 안압 상승 장치, 광 자극 장치 및 동공경 측정법을 사용하여 안압 상승에 의한 시신경 기능 장애를 판정하여 본 발명의 안과용 조성물의 치료 효과를 판정하였다.

구체적으로는, 1일 2회, 오전과 오후, 집 토끼가 먹이를 먹을 때 1시간씩 흡인을 휴지하는 것 이외에는 9시간 흡인을 행하였다. 자극광에 대한 대광 반응의 감약은 1주간 및 2주간의 흡인으로 거의 확인되지 않았으나, 3주일째부터는 확인되기 시작하였다. 1개월 흡인에서 흡인을 중지하고, 대광 반응 변화의 경과를 1개월, 1주일 마다 관찰하였다. 흡인 해방 후, 본 발명의 안과용 조성물 (제제에 1 및 4)를 1일 4회, 1방울 내지 수방울을 점안 투여하였다 (투여된 약액은 각막에서 흡수되어 전방 수 증으로 이행되고, 그 일부는 크로켓관에서 시신경 유두에 이르러 시신경 섬유에서 효력을 발휘하고, 일부는 초자체 증으로 확산하여 시신경에 이른다. 또한, 그 일부는 전방 수의 비통상적인 경로 (Bill, A. 등의 트레이서를 사용한 일련의 연구에서 전방 수는 우각으로부터 배설되는 통상적인 경로 이외에 홍채,모양체를 통하여 맥락막의 맥락막상의 공간에 이르는 눈안의 순환로가 확인됨)를 통과하여 시신경에 이르러 효력을 발휘한다. 또한, 이 눈안의 순환로는 콜로 (Colo) (exp. eye. Res.23:57-585) 등에 의하여 토끼에도 존재한다는 것이 확인되어 있다. 여기에 기술한 것 이외의 경로도 생각할 수 있다]. 치료 효과 (회복도)는 흡인 개방 직후의 대광 반응을 측정하고, 이 때의 동공경을 기준으로 하여 시간 경과에 따라 회복한 대광 반응을 나타내는 동공경의 값을 기준치에서 빼고, 대광 반응 변화량을 $\Delta\gamma$ 로서 구하였다.

이 결과를 도1에 나타냈다.

도1에서 밝혀진 바와 같이 자연 방치해 두어도 대광 반응성은 조금씩 회복되지만, 본 발명의 안과용 조성물을 투여했을 경우, 현저한 회복 효과가 확인되었다.

본 발명의 안과용 조성물에 의한 치료 효과는 1주일만에 나타나고 시간의 경과에 따라 시신경 기능이 점차로 회복된다는 것을 이해할 수 있다. 또한, BDNF의 효과가 강하다는 것이 확인되었다.

<시험예 2>

안압의 상승에 의해 시신경 기능 장애를 일으켜 시각 유발 전위 (VEP)가 감약된 집토끼 눈에 대하여 본 발명의 안과용 조성물의 치료 효과를 확인하였다.

환상의 강각막 흡인 장치를 작성하여 유색 집토끼 및 백색 집토끼의 왼쪽 눈에 장착하고, 에어 펌프 무소음 S 500 (상품명, 일본 동물 약품 제품)로 안압이 60 mmHg 까지 상승하도록 각막 주변부로부터 강막을 환상으로 흡인하였다. 안압의 상승은 간이형 제트 안압계 (카이론사 제품)로 확인하였다.

흡인은 1일 8시간 실시하고, 먹이 공급, 급수를 위하여 도중에 1시간 휴지하였다.

집토끼는 석션링에 의한 흡인 종료 후 및 다음날 아침에 VEP의 측정을 실시하여, 감약된 전위가 다음날 아침에 회복하지 않게 된 시점에서 본 발명의 안과용 조성물의 점안을 개시하였다.

VEP의 측정은 뉴로팩 2 (Neuropack) 2 유발 전위 검사 장치 MEB-7102 (상품명, 일본 광전사 제품)를 사용하여 하기 방법 (2 채널의 프래쉬 VEP법)으로 행하였다.

도출 전극(-)을 집토끼 후두부 좌측 (채널 1, 오른쪽 눈 자극 전위) 및 후두부 우측 (채널 2, 왼쪽 눈 자극 전위) 피하에 천자 고정하고, 기준 전극(+)를 귀에 고정 (좌우 연결)하고, 접지 전극을 후두부에 고정하였다. 이어서, 집토끼를 어두움에 순응시키고, 하기 측정 조건으로 측정하였다.

· 증폭 기록 감도 채널 1 20 $\mu\text{V}/\text{diV}$

채널 2 20 $\mu\text{V}/\text{diV}$

고역필터 100 Hz

저역필터 1 Hz

- 분석 시간 200 msec
- 가산 평균 회수 200 회
- 프레쉬 자극 자극 빈도 1 Hz

발광량 0.6 J

거리 20~30 cm

광자극 후, 30 msec 까지 나타나는 피크부의 전위를 측정하고, 정상시 (흡인 개시 전)을 100 %로 하여 VEP의 감약 또는 회복을 %로 나타냈다.

VEP는 망막 광수용체에 광자극을 주었을 때에 대뇌 피질 시각야에 발생하는 반응이며, 망막에서 발생한 흥분은 시신경에서 시색의 뉴런을 경유하여 외측 슬상체에서 다른 뉴런으로 전달되어 대뇌 피질 시각야에 이른다. 사람은 시신경 교차로 인해 한쪽 눈으로 부터의 자극이 좌우의 뇌에 전달되지만, 집토끼의 시신경은 완전히 교차되어 있기 때문에, 왼쪽 눈의 망막의 흥분은 모두 우뇌 시각야로 전달된다.

집토끼에 있어서의 VEP는 광자극에서 비교적 빨리 잠시 동안 (30 msec) 망막, 시색, 외측 슬상체 및 시각 피질의 피크로서 얻어진다고 알려져 있다 (K. Koshino, et al., Neuroscience 14:23-27,1988).

VEP가 감약된 집토끼에 대하여 제제에 3-7의 신경 영양 인자 점안액 및 대조의 기제 점안액 (BSS 플러스, 상품명)을 왼쪽 눈에 1일 6회, 각 1방울을 21일간 계속 점안하였다.

VEP의 측정은 신경 영양 인자에 의한 치료 개시 후, 매일 1-2회 실시하였다.

결과를 도2에 나타냈다.

신경 영양 인자를 21일간 점안한 집토끼 눈에 모두 VEP의 경시적인 회복이 확인되었다. 대조 기제만을 점안한 집토끼 눈에 VEP의 회복이 발견되었으나, 극히 경미하였다.

본 발명의 안과용 조성물의 치료 효과에 의해 집토끼 눈의 시신경 기능은 회복되고, 특히 BDNF와 NT-4의 효과는 현저하였다.

<시험예 3>

저안압 녹내장 환자 (치료 전의 시력 및 안압은 정상)에 대하여 BDNF 투여에 의한 치료 효과 시험을 실시하였다.

치료 전의 디콘 (Dicon) 정적 시야계로 조사한 환자의 시야를 도 3(a)에 나타냈다. 안저 검사에서 시신경 유두의 함몰이 현저하게 발견되었다. 또한, 시야 검사에서 시감도의 저하와 암점이 발견되었다..

이 환자에 대하여 제제에 4에서 조제한 BDNF (20 $\mu\text{g}/\ell$)을 1일 4회의 비율로 점안한 결과, 1주일만에 시야의 개선 효과가 나타나기 시작하였다. 3주일 후에는 도 3(b)에 나타낸 바와 같이 시감도의 저하가 개선되어 암점도 소실되었고, BDNF의 우수한 효과가 확인되었다.

<시험예 4>

협우각 녹내장 (급성 염증성 녹내장 발작) 환자에 대하여 BDNF 투여에 의한 치료 효과 시험을 실시하였다.

치료 전의 골드먼 동적 시야계로 조사한 환자의 시야를 도 4(a)에 나타냈다. 도면에서 밝혀진 바와 같이 시야 결손이 명백하게 인정되었다.

이 환자에 대하여 제제예 4에서 조제한 BDNF (20 $\mu\text{g}/\ell$)를 1일 4회의 비율로 점안을 한 결과, 약 1개월만에 시야 결손은 완전히 소실되었고, 도 4(b)에 나타낸 바와 같이 시야는 정상으로 회복되었다. 이로 인하여 BDNF의 우수한 효과가 확인되었다.

<시험예 5>

저안압 녹내장 환자에 대하여 NT-4/5 투여에 의한 치료 효과 시험을 실시하였다.

치료 전의 환자 시야를 골드만 동적 시야계로 조사했더니, 시야 협착 이 확인되었다.

이 환자에 대하여 NT-4/5 (20 $\mu\text{g}/\ell$)를 1일 4회의 비율로 점안 실시한 결과, 2주일만에 시야의 개선 효과가 나타나기 시작하였고, 약 7주 후에는 골드만 동적시야계에 의해 시야는 거의 정상 범위까지 확대되었다는 것이 확인되었다.

<시험예 6>

협우각 녹내장 환자에 대하여 NT-3 투여에 의한 치료 효과 시험을 행하였다.

치료 전의 환자 시야를 골드만 동적 시야계로 조사했더니, 시야 협착이 확인되었고, 정적 시야계 (octopus 1-2-3, 상품명)로 조사했더니, 양쪽 눈에서 시감도의 저하 및 시야의 협착이 확인되었다.

이 환자에 대하여 제제예 5에서 조제한 NT-3 (20 $\mu\text{g}/\ell$)를 1일 4회의 비율로 점안을 실시했더니, 2주일째에 효과가 나타나 시야가 확대되었다. 또한, 약 2개월 후에는 거의 정상 영역으로까지 회복되었다. 동적 시야에 있어 오른쪽 눈은 정상이 되었고, 왼쪽 눈도 개선되었으며, 정적 시야는 오른쪽 눈은 정상이 되었고, 왼쪽 눈은 개선되었으며, 시력도 개선되었다. 이것으로 인하여 NT -3의 우수한 효과가 확인되었다.

<시험예 7>

개방 우각 녹내장 환자에 대하여 NGF 투여에 의한 치료 효과 시험을 행하였다.

치료 전의 환자 시야를 골드만 동적 시야계로 조사했더니, 시야 협착 이 나타나고 오른쪽 눈은 아래 절반 부분에 40. 정도를 남길 뿐이었다.

이 환자에 대하여 제제예 1에서 조제한 NGF (40 $\mu\text{g}/\ell$)을 1일 4회의 비율로 점안 실시한 결과, 1주일째에 효과가 나타나 주변부 부터 시야가 개선되었다. 또한 약 1개월 후에는 시야는 상당히 넓어졌으며, 약 6개월 후에는 상당히 넓은 시야가 개선되었다. 이로 인하여 NGF의 우수한 효과가 확인되었다.

산업상 이용 가능성

신경 영양 인자는 특이적으로 신경 영양 인자 수용체와 결합하여 시신경에 직접 작용하므로써 효과를 발휘하는 것으로, 이 결과 부작용이 거의 없어 안구에 직접 투여할 수도 있으며, 전신 투여도 가능하다는 이점을 가졌다.

본 발명의 안과용 조성물은 세포자멸을 방지하여 시신경 기능 장애, 특히 녹내장의 치료에 유용한 것으로 부작용이 적다는 이점을 가졌다. 또한, 본 발명의 안과용 조성물은 환자 및 의사에게 과다한 부담을 주지 않고 간편한 투여 방법으로 시신경 기능 장애의 치료가 가능하였다. 또한, 본 발명의 조성물을 배합하여 이루어지는 콘택트렌즈는 마찬가지로 시신경 기능 장애의 치료가 가능하였다. 그리고 또한 본 발명에서는 이들 안과용 조성물을 투여하는 시신경 기능 장애의 치료 방법을 제공하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

신경 성장 인자 (NGF), 뇌 유래 신경 영양 인자 (BDNF), 모양체 신경 영양 인자 (CNTF), 뉴로트로핀-3 (NT-3), 뉴로트로핀-4/5 (NT-4/5), 뉴로트로핀-6 (NT-6), 글리어 세포 유래 신경 영양 인자 (GDNF), 축색발생 인자 (AF -1) 및 글리어 성장 인자 (GGF2)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 신경 영양 인자를 함유하는 것을 특징으로 하는 안과용 조성물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제1항에 있어서, 신경 영양 인자가 NGF, BDNF, CNTF, NT-3, NT-4/5 및 NT-6에서 선택되는 1종 또는 2종 이상인 안과용 조성물.

청구항 4.

제3항에 있어서, 신경 영양 인자가 BDNF인 안과용 조성물.

청구항 5.

제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 안과용 외용제인 안과용 조성물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 안과용 외용제가 점안제 또는 안연고인 안과용 조성물.

청구항 7.

제6항에 있어서, 등장화제를 함유하는 안과용 조성물.

청구항 8.

제7항에 있어서, 등장화제의 농도가 침투압비로 0.6 내지 2.0인 안과용 조성물.

청구항 9.

제6항에 있어서, 점조제를 함유하는 안과용 조성물.

청구항 10.

제9항에 있어서, 점조제의 농도가 0.001 % 내지 10 % (W/V)인 안과용 조성물.

청구항 11.

제6항에 있어서, 현탁화제를 함유하는 안과용 조성물.

청구항 12.

제11항에 있어서, 현탁화제의 농도가 0.001 % 내지 10 %((W/V)인 안과용 조성물.

청구항 13.

제6항에 있어서, 유화제를 함유하는 안과용 조성물.

청구항 14.

제13항에 있어서, 유화제의 농도가 0.001 % 내지 10 %(W/V)인 안과용 조성물.

청구항 15.

제6항에 있어서, 보존제를 함유하는 안과용 조성물.

청구항 16.

제15항에 있어서, 보존제의 농도가 0.0001 % 내지 10 %(W/V)인 안과용 조성물.

청구항 17.

제6항에 있어서, pH 조정제를 함유하는 안과용 조성물.

청구항 18.

제17항에 있어서, pH 3.0 내지 8.0을 유지하는데 필요한 pH 조정제를 함유하는 안과용 조성물.

청구항 19.

제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 영양 인자의 농도가 0.0001 내지 0.5 %(W/V)인 안과용 조성물.

청구항 20.

제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 영양 인자의 농도가 10^{-3} 내지 $2 \times 10^5 \mu\text{g}/\ell$ 인 안과용 조성물.

청구항 21.

제19항에 있어서, 콘택트렌즈에 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 안과용 조성물.

청구항 22.

신경 성장 인자 (NGF), 뇌 유래 신경 영양 인자 (BDNF), 모양체 신경 영양 인자 (CNTF), 뉴로트로핀-3 (NT-3), 뉴로트로핀-4/5 (NT-4/5), 뉴로트로핀-6 (NT-6), 글리어 세포 유래 신경 영양 인자 (GDNF), 축색발생 인자 (AF-1) 및 글리어 성장 인자 (GGF2)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 또는 2종 이상의 신경 영양 인자를 함유하는 것을 특징으로 하는 시신경 기능 장애 치료제.

청구항 23.

제22항에 있어서, 시신경 기능 장애가 녹내장인 치료제.

청구항 24.

삭제

청구항 25.

제23항에 있어서, 신경 영양 인자가 NGF, BDNF, CNTF, NT-3, NT-4/5 및 NT-6에서 선택되는 1종 또는 2종 이상인 치료제.

청구항 26.

제25항에 있어서, 신경 영양 인자가 BDNF인 치료제.

청구항 27.

제23항, 제25항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 안과용 외용제인 치료제.

청구항 28.

제27항에 있어서, 안과용 외용제가 점안용약제 또는 안연고인 치료제.

청구항 29.

제23항, 제25항 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제가 콘택트렌즈에 포함되어 있는 것을 특징으로 하는 녹내장 치료제.

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.
삭제

청구항 33.
삭제

청구항 34.
삭제

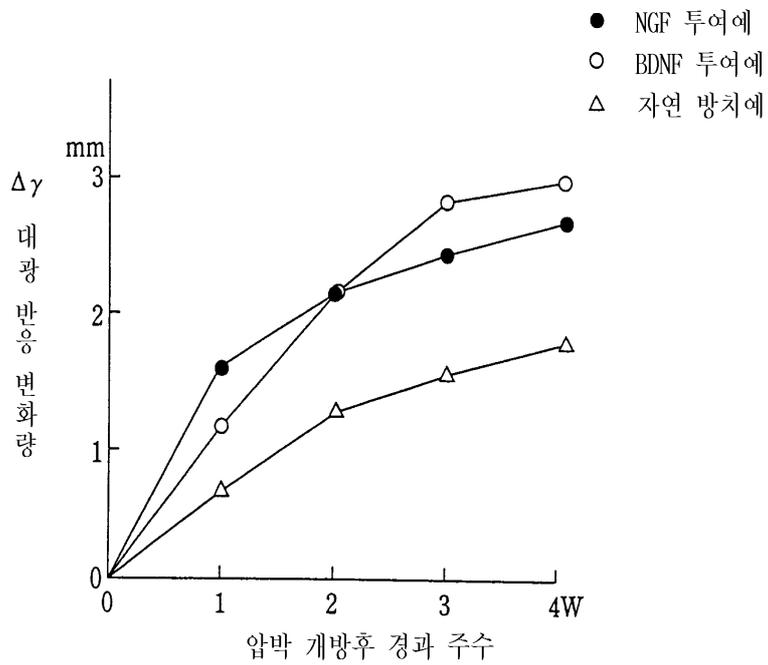
청구항 35.
삭제

청구항 36.
삭제

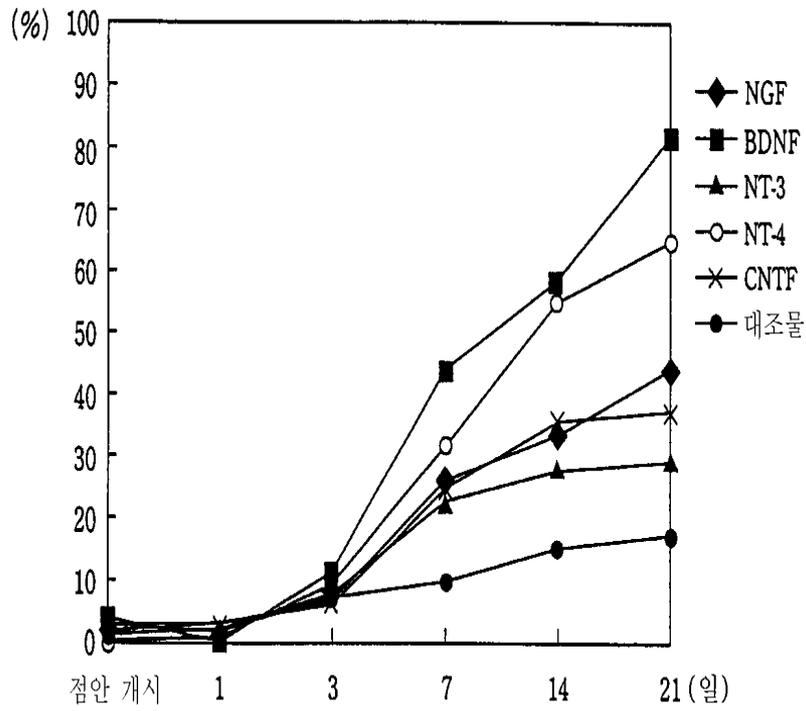
청구항 37.
삭제

도면

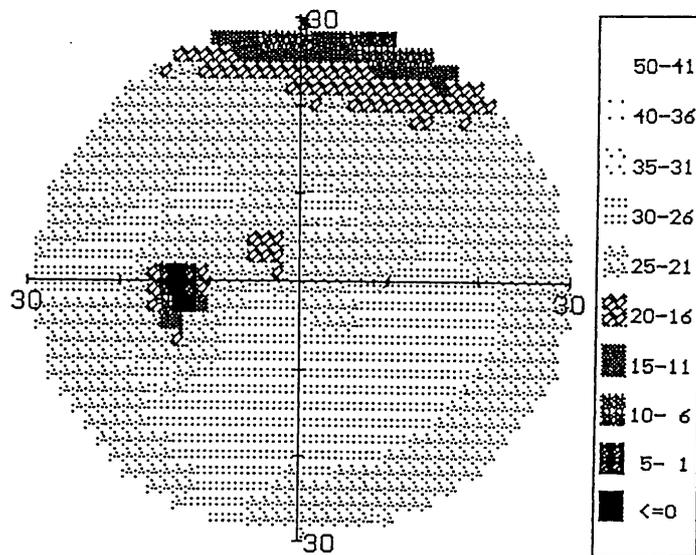
도면1



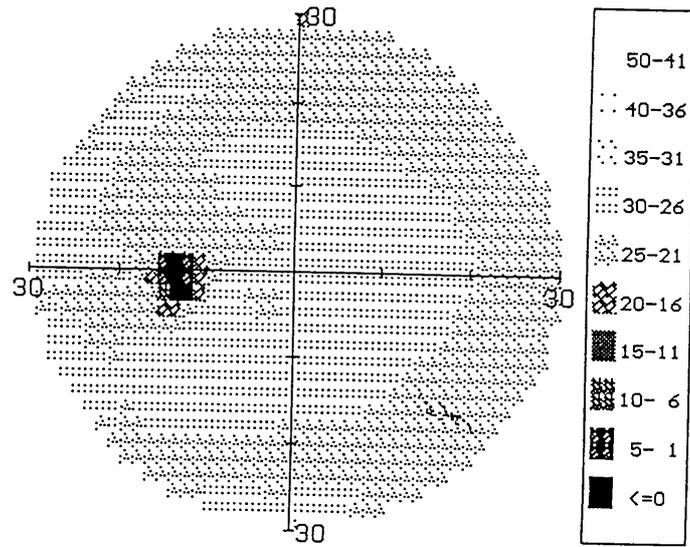
도면2



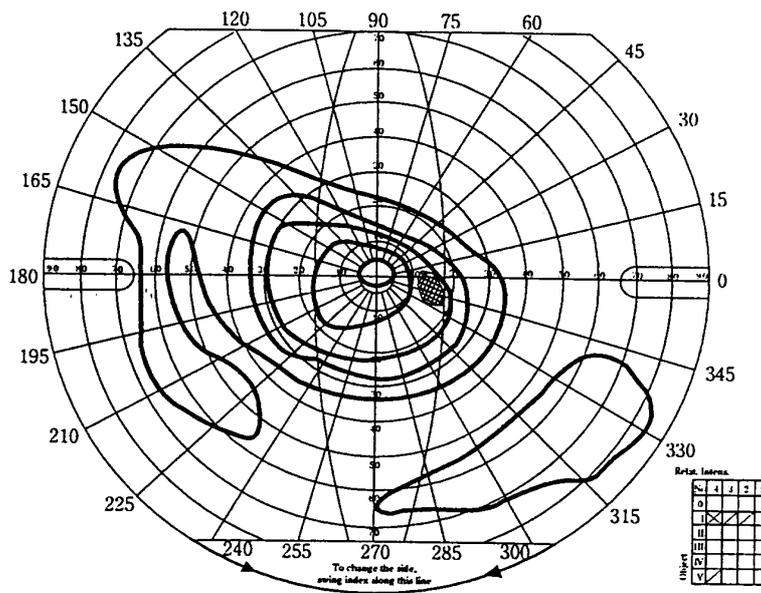
도면3a



도면3b



도면4a



도면4b

