

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ A61K 31/065	(45) 공고일자 2000년05월01일 (11) 등록번호 10-0252390 (24) 등록일자 2000년01월18일
(21) 출원번호 10-1992-0024095 (22) 출원일자 1992년12월12일	(65) 공개번호 특 1993-0012022 (43) 공개일자 1993년07월20일
(30) 우선권주장 91 15534 1991년12월13일 프랑스(FR) (73) 특허권자 라보라뜨와르 엘르 라퐁 파.세 라퐁	
(72) 발명자 프랑스 메종 알포르 94701 아브뉘 뒤 프로페세르 까디오 19 라퐁 루이	
(74) 대리인 프랑스 75016 파리 르 드 랠르보니 5 김동엽, 임석재	

심사관 : 김희수

(54) 뇌조직 보호용 모다피닐(Modafinil)

요약

본 발명은 빈혈로 인한 영향에 대한 인간의 뇌조직 보호용 모다피닐에 관한 것으로서, 특히 뇌경색과 뇌빈혈 치료용 모다피닐에 관한 것이다.

명세서

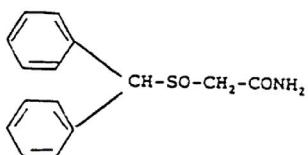
[발명의 명칭]

뇌조직 보호용 모다피닐(Modafinil)

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 치료요법에 있어서 모다피닐의 새로운 용도에 관한 것이다.

모다피닐 또는 (벤즈하이드릴 살포닐)아세트아미드는 다음의 일반식으로 나타내는 화합물이다.



이 화합물과 중추신경계에서 활성제제로서의 그의 치료학적 용도는 특허 FR-A-2,385,693호에 개시되어 있다.

모다피닐은 중추조직에서 빈혈로 인한 영향(repercussion)에 대한 보호효과를 나타내고, 이러한 효과는 치료, 특히 급만성 뇌빈혈과 뇌경색증의 치료에 이용될 수 있음이 본 발명에 의해 발견되었다.

따라서, 본 발명은 빈혈로 인한 영향에 대해서 인간 뇌조직을 보호하기 위한 모다피닐의 용도와 특히 뇌빈혈을 치료하기 위한 모다피닐의 용도에 관한 것이다. 좀더 상세하게는, 본 발명은 모다피닐을 만성 뇌증의 치료와 일시적인 빈혈발작의 치료에 사용하는 것에 관한 것이다.

이러한 용도를 위해서 모다피닐은 특히 경구투여를 위한 안정된 형태로 존재할수 있다. 일반적으로 투여량은 1mg/Kg ~ 100mg/Kg이다.

모다피닐의 항빈혈효과를 입증하기 위한 약리학적 테스트의 결과는 다음과 같다.

1. 엔도테린-1(혈관수축신경제제)의 주사에 의해 유도되는 급성 국부조직 빈혈의 발생에 의해 신성상체의 뇌부위에서 숫놈의 Sprague-Dawley 쥐에서 생성된 선조증 병변에 대한 모다피닐의 효과

실험방법은 K. Fuxe et al. (Eudothelin-1 induced lesions in the brain as a new model of focal ischemia, Conn PM(ed) Methods in Neurosciences, Vol. 7)에 의해 기술되었다. 간략히 말하면, 쥐를 마취시키고 보조환기법 상태에 놓았다. 쥐의 머리를 추축성 프레임에 놓았다. 3가지 요소를 신성상체에 국부적으로 이식시켰다:

- (1) 엔도테린-1 (ET-1)의 혼미경하 주사를 하기 위한 바늘
- (2) 세포외 공간으로 방출될 젖산과 피루브산의 생화학적 검정을 위한 미소 샘플링을 하기 위한 미소투석 탐침

(3) 병변부위에서 혈류를 측정할 목적의 Doppler 레이저 미소탐침

체계적인 동맥혈압을 압력감지기로 말초적으로 측정한다. 신성상체에 대한 조직병리학적 현상은 동물을 죽인 후, 엔도테린-1을 주사하여 국부적인 경색을 일으킨 후 7일 후에 제거된 동물의 뇌에서 결정한다. 병변의 체적은 Agnati et al. (Neuroscience, 1988, 26, 461-478)과 Zoli et al. (Develop. Brain Res. 1980, 51, 45-61)에 의해 기술된 바에 따라 컴퓨터 보조 영상 분석기를 이용하여 측정한다.

병리해부학 부위는 $14\text{ }\mu\text{m}$ 두께의 부위로 DH $100\text{ }\mu\text{m}$ 마다 전체 신선상체에 대해 울트라미크로크리오톤으로 준비하였다. 뉴우런을 크레실 바이올렛(Nissl 염색)으로 염색하고, 신경교세포를 신경교 성유 산성단백 필(GFAP)로 면역화학적 염색을 한다.

엔도테린-1을 $1\text{ }\mu\text{g}/\text{Kg}$ 의 투여량으로 주사하기 30분 전에 모다피닐을 처음 주사로 7일 주기로 10, 30 및 $100\text{mg}/\text{Kg}$ 의 투여량으로 매일 복강내에 투여한다.

또한, 아포모르핀($1\text{mg}/\text{Kg}$)의 복강내주사로 유도되는 동측의 회전운동을 관찰하므로써 행동에 관한 연구 ³뿐만 아니라 생화학적 분석(젖산과 피루브산)도 하였다. 다음의 표 1은 mm^3 로 표시된 병변의 조직체적에 대한 모다피닐의 효과를 나타내는데, 30 과 $100\text{mg}/\text{Kg}$ 의 투여량으로 국소빈혈 병변의 부피에 있어서 투여량에 따른 감소를 보였다.

[표 1]

처 치 (i.p.)	투 여 량 (mg/Kg)	n	병 변 체 적 (mm^3)	
			크레실 바이올렛	GFAP IR
용 대		5	11.11 ± 1.45	18.26 ± 1.42
모다피닐	10	5	9.05 ± 0.39	14.18 ± 1.31
모다피닐	30	4	5.49 ± 1.09	9.01 ± 0.80
모다피닐	100	5	3.07 ± 0.68	4.46 ± 0.62

조직병리학적연구와 병리해부학적 연구에 의하면 뉴우런, 특히 괴사조직 부위의 말초에서 대조동물과 비교하여 더 많으며, 비빈혈 부위의 뉴우런에 견줄만한 세포성 영양기능을 나타낸다. 뿐만 아니라, 병변내와 주위에서의 신경교의 침투는 모다피닐로 처리한 동물에서 덜 심하다.

표 2는 동맥성 수축혈압의 말초측정과 신선상체에서의 혈류측정 결과를 요약한 것이다. 이러한 데이터는 모다피닐이 혈류에 영양을 주지 않음을 나타낸다. 따라서, 모다피닐의 항빈혈효과는 국부적인 환류조직에서의 작용과 관계 없으며 혈액동력학적 효과와도 관계없다.

[2]

		EI-1의 주사 후 시간 (%)						
치료 (I.P.)	투여 양 (mg/Kg)	10	20	40	60	80	100	120
총 양								
모다피닐(n=6)		-14.6±3.9	-52.0±15.1	-49.1±12.2	-35.9±15.9	-34.2±5.9	-32.7±5.3	-32.7±5.5
모다피닐(n=5)	100	-31.8±15.5	-38.6±11.5	-36.5±9.2	-38.2±12.3	-30.0±11.8	-21.2±12.5	-18.5±3.8
모다피닐(n=5)	30	-13.5±4.1	-28.5±9.4	-31.8±13.4	-42.3±15.8	-39.5±12.8	-31.3±12.6	-27.6±2.9
모다피닐(n=5)	10	-26.3±10.6	-40.4±15.5	-43.4±14.9	-43.8±12.4	-38.9±14.6	-32.5±16.2	-31.7±6.2
모다피닐(n=6)		-0.0±3.2	-0.7±3.2	-0.3±2.3	-0.4±2.7	-3.0±2.2	-0.3±2.0	-1.2±1.9
모다피닐(n=5)	100	-1.7±2.4	-1.7±2.4	-1.8±1.5	-2.9±1.1	0.5±1.9	0.5±2.4	-0.5±2.6
모다피닐(n=5)	30	-0.4±1.7	-0.4±2.4	-0.3±2.1	-1.5±1.2	-2.1±3.1	-0.5±2.2	-1.2±3.1
모다피닐(n=5)	10	-0.0±1.6	-0.3±4.5	-0.3±3.8	-0.8±1.9	-1.2±2.6	-0.4±2.1	-0.4±1.8

생화학적 데이터는 표 3에 요약되어 있다. 모다피닐은 젖산이 세포의 공간으로 방출될 때 엔도테린-1-유증가에 있어서 투여량에 따른 감소를 일으킨다. 세포의 피브르산 농도는 모다피닐에 의해 변형되지 않아.

[표 3]

락테이트						
처 치	투여량	n	초기값 (nM)	증 가 량		
				최고치*(%)	AUC**	
용 대 모다피닐 모다피닐 모다피닐	10 30 100	6 5 6	257.7±64.4 250.6±76.4 254.7±77.0 265.5±77.5	279.5±59.9 264.3±105.6 219.0±66.3 137.0±45.3		54748±11588 45609±8037 32314±9057 20147±4992

피루베이트							
처 치	투여량	n	초기값 (nM)	증 가 량		감 소 량	
				최고치*(%)	AUC**		
용 대 모다피닐 모다피닐 모다피닐	10 30 100	6 5 6	10.4±2.4 9.8±1.4 10.7±2.5 10.2±2.6	29.7±7.7 29.5±13.2 35.0±16.0 13.0±8.2	220.7±154.5 106.6±51.0 80.0±34.0 99.0±90.1	-30.6±10.7 -35.2±11.3 -35.9±5.0 -24.2±6.6	-209.1±99.0 -196.3±82.9 -277.7±142.7 -101.4±29.9

* 최고치 = 측정된 최대값

** AUC = 커브밑의 면적

병변부위내의 세포외 공간에서 젖산농도에 있어서의 감소는 혈액 환류가 감소한 반면, 모다피닐이 기능과 뉴우런의 영양에 바람직한 이용가능한 산소의 이용에 바람직한 효과를 준다는 것을 의미한다.

2. 신선상체에서 엔도테린-1(ET-1)유도된 한쪽측면의 병변을 갖는 쥐에서의 아포모르핀 유도 동측의 회전행동을 모다피닐로 치료한 효과

ET-1 주사후 6일째에 행동을 조사하였다. 비선택성 도파민 수용체 동근군 아포모르피린 염화수소 1mg/Kg을 매일 모다피닐 투여한 후 1시간에 목의 피하에 주사하였다. 아포모르핀 유도 빈혈 회전행동을 로토미터(Ungerstedt와 Arbuthnott, 1970)에서 측정하였다.

회전수(360° 회전)를 5분 간격으로 전체 60분동안 기록하였다. 흑질(4주 일찍)에 한쪽면의 6-히드록시도파민 병변을 갖는 쥐에 대한 실험에서 30-100mg/Kg의 모다피닐 투여량은 도파민성약물의 30분전에 주어졌을 때 아포모르피린과 암페타민에 의한 회전행동을 바꾸지 못하는 것으로 나타났다.

기본선과 함께 커브에 의해 형성된 면적값(전체적인 효과)은 임의상수 단위로 평균±SEM으로 표현된다. 최고값(최대반응)은 회전수(360° 회전/5분)로 표시된다. 통계적 분석은 치료구대 대조구(* P<0.05.)의 비매개변수적 테스트와 투여량 관련효과(표에 기재된 의미)를 위한 Jonckheere-Terpstra 테스트(JT)로 이루어졌다.

데이터는 표 4에 요약되어 있다.

[표 4]

처 치	투여량 (mg/Kg)	n	빈 혈 회 전		
			최 고 치	면 적	
용 대 모다피닐 모다피닐 모다피닐	10 30 100	5 5 5	57.2±3.3 41.4±7.6 26.2±0.8 11.2±2.4 JT:P < 0.01	1701.0±34.2 1237.5±325.0 706.0±61.4 276.0±87.9 JT:P < 0.01	

아포모르핀 유도 빈혈 회전운동의 측정에 의한 정신행동적 연구에 의하면 모다피닐은 엔도테린-1 유도 선조증병변을 갖는 쥐에서 빈혈의 회전운동을 투여량에 따라 억제시킨다는 것을 나타낸다. 이러한 억제는 100mg/Kg의 투여량에서 전부 일어난다.

조직병리학과 병리해부학, 생화학적 및 정신행동학적 결과는 일치하고 모다피닐이 뉴우런의 생활력에 직접 또는 간접적으로 작용하여 그리고 병변의 주위나 그 내부에서 신경교 반응의 감소에 의해 항빈혈효과를 나타낸다는 것을 입증한다.

3. 광화학적으로 유도된 뇌경색에 대한 연구:

본 연구에서는 Marc De RYCK 등 (Stroke 20, IV, 1383)에 의해 개시된 광화학적 출중모델을 사용한다.

뒷다리 플레이싱 오차에 대한 연구: Sprague-Dawley 쥐에서 광학적으로 유도된 감각-작동 코텍스의 혈전증후에 상승비임에서 반대측면의 뒷다리의 많은 플레이싱 오차에 대하여 모다피닐로 6일동안 치료한 효과를 표 5에 나타내었다.

[표 5]

뒷다리 플레이싱 오차(반대쪽면)			
쥐	대조구	쥐	모다피닐(100mg/Kg)
1	9	15	8
2	9	16	10
3	14	17	10
4	9	18	7
5	9	19	8
6	16	20	8
7	12	21	7
8	11	22	5
9	9	23	7
10	7	24	8
11	10	25	5
12	11	26	2
13	10	27	7
14	6		
9.5(9-11)		7(5-8)*	

* $p < 0.025$

상기 표 5에서 나타나듯이 Sprague-Dawley 쥐를 10~100mg/Kg의 투여량으로 모다피닐 치료를 하게되면 매일 모다피닐 치료후 7일째에 반대쪽 면에 뒷다리 플레이싱 오차의 수에 있어서 투여량 관련 감소가 있게 된다. 이러한 작용은 100mg/Kg의 모다피닐에서 중요하게 된다.

뒷다리 플레이싱 오차에 대한 이러한 결과는 6일의 모다피닐 치료가 출중후에 있어나는 다른 뇌부위에서의 제2차적 변화인 운동장해 현상을 감소시킬 수 있다.

◆ 회전행동에 대한 연구:

감각-작동 코텍스에 광화학적으로 유도된 혈전증을 가진 Sprague-Dowley 쥐에서, 아포모르핀 유도 반대쪽 회전행동에 대해 6일간 모다피닐로 처치한 효과를 다음 표 4에 나타내었다.

[표 6]

용 대		모다피닐(100mg/Kg)		
쥐	전체 회전수	최고치	회전수	최고치
1	79	2.4	145	4.6
2	80	2.5	136	4.9
3	123	3.3	201	6.0
4	19	0.5	26	1.2
5	98	3.0	114	4.0
6	56	2.1	55	1.9
7	84	2.6	142	5.5
8	64	2.3	47	1.7
9	69	2.2	86	2.4
10	47	1.0	106	2.5
11	48	1.8	54	2.3
12	72	2.4	160	4.9
13	14	1.7	62	2.0
14	18	1.4	150	4.1
62 ± 8.4		2.1 ± 0.2	106 ± 13.9**	3.4 ± 4.2**

** $p < 0.01$

감각-작동 코텍스에 광화학적으로 유도된 혈전증을 가진 Sprague-Dowley 쥐에서 아포모르핀 유도 반대쪽 회전행동에 대해 다양한 투여량의 모다피닐로 6일간 효과를 다음의 표 7에 나타내었다.

[표 7]

반대쪽 회전행동				
처 치	투여량(mg/Kg)	전회전수	최고치 (turns/min/rat)	
용 대		44.6 ± 10.0	1.7 ± 0.2	
모다피닐	10	44.3 ± 12.5	1.7 ± 0.3	
모다피닐	30	91.6 ± 20.7	2.8 ± 0.6	
모다피닐	100	102.9 ± 17.9	3.0 ± 0.5	
Joncheere-Terpstra 실험		$p < 0.01$	$p < 0.05$	

투여량관련 방법에 의한 6일간의 모다피닐치료는 감각-작동 코텍스에 병소빈혈을 가진 쥐에 아포모프핀에 의해 유도되는 반대쪽 회전행동을 증진시킨다는 사실은 실질적으로 흥미롭다. 이러한 발견은 코텍스에서 병소빈혈에 의해 많은 피질선조체 글루타메이트 성유를 제거했을때, 6일간의 모다피닐 치료가 선조성 신경세포에서 아포모프핀 유도에 의한 도파민성(DAergic)활성을 민감화시키고, 특히 DA 수용체 활성 작용을 지연시키는 것으로 나타난다는 것을 의미한다. 또한, 광화학적 출중에서 얻어진 결과는 6일간의 모다피닐 치료가 운동장해 현상을 감소시킬 수 있으며, 상처후 7일째 주로 평가되는 대신경교세포와 미클로글리아작용 또는 경색 체적의 크기를 변경시키지 않으면서 신피질 경색후의 작동회복을 향상시킨다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

모다피닐을 포함하는 것을 특징으로 하는 빈혈로 인한 영향에 대한 인간 뇌조직 보호용 약제학적 조성물.

청구항 2

모다피닐을 포함하는 것을 특징으로 하는 뇌경색 치료용 약제학적 조성물.

청구항 3

모다피닐을 포함하는 것을 특징으로 하는 뇌빈혈 치료용 약제학적 조성물.