(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/44

(45) 공고일자 1999년06월15일
(11) 등록번호 10-0193406
(24) 등록일자 1999년02월03일

(21) 출원번호 10-1994-0025755
(22) 출원일자 1994년10월07일
(65) 공개번호 특1995-0010896
(43) 공개일자 1995년05월15일

(30) 우선권주장 93-251383 1993년10월07일 일본(JP)
94-12537 1994년02월04일 일본(JP)

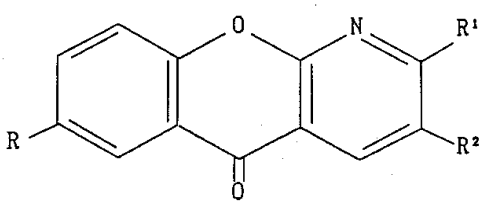
(73) 특허권자 센주 세이야꾸 가부시키가이샤 요시다 쇼지
일본국 오사까후 오사까시 쥬오꾸 히라노마치 2쵸메 5방 8고
(72) 발명자 시게미쓰 도시로
일본국 아이찌 458 나고야시 미도리꾸 나루미쬬 아자-데고시 67-4 산빠아꾸-데고시 4 에이
와타나베 노리꼬
일본국 오오사까 564 스이따시 기시베미나미 1쬬메 9-24 센또뽀리아 501
(74) 대리인 박해선, 이준구, 조영원

심사관 : 조명선

(54) 근시의 예방 및 치료용 조성물

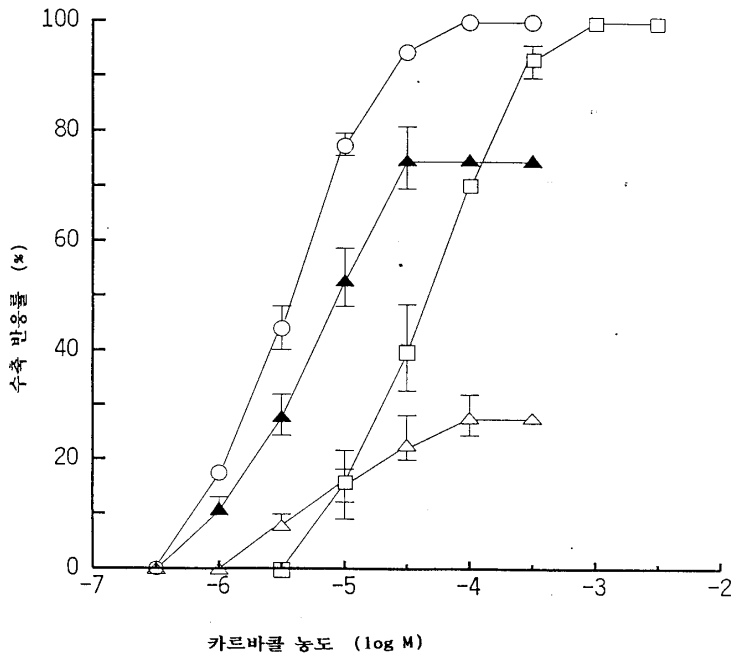
요약

본 발명의 하기 식의 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 근시 예방 및 조성물에 관한 것이다.



(식중, R은 알킬기, R^1은 수소 또는 아미노기이고, R^2는 카르복실기 또는 테트라졸이다.) 본 발명은 근시 예방 및 치료용 조성물은 토끼의 모양체 평활근에 대해 이완 작용을 나타낼 뿐만 아니라, 종래의 근시 예방 및 치료용 제제인 마이드리 - M이 효과를 보이지 못하는 환자의 근시 예방 및 치료에도 우수한 효과를 나타낸다. 본 조성물은 산동 반응을 나타내지 아니하며, 근시 예방 및 치료용으로 유리하게 사용될 수 있다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

근시의 예방 및 치료용 조성물

[도면의 간단한 설명]

제1도는 AA-673 또는 트로피카미드 처리후 카르바콜의 농도 반응 곡선으로, 가로축은 카르바콜 농도(M)의 로그(log M)이고, 세로축은 수축 반응률이다.

제2도는 AA-673 또는 트로피카미드의 카르바콜(3×10^{-5})-유도 긴장성 수축의 이완 곡선으로, 가로축은 약물농도(M)의 로그(log M)이고, 세로축은 이완율이다.

제3도는 카르바콜을 점적한 후 굴절 오차의 변화를 나타내는 도면으로, 가로축은 최초의 카르바콜을 점적한 후 시간(분)이고, 세로축은 카르바콜 점적 바로 직전에 초기 굴절 오차를 근거로 하는 변화(D)이다.

제4도는 T-19465 처리후 카르바콜의 농도 반응 곡선으로, 가로축은 카르바콜 농도(M)의 로그(log M)이고, 세로축은 수축 반응률이다.

제5도 T-19465에 의한 카르바콜(3×10^{-5}M)-유도 긴장성 수축의 이완을 도시한 도면으로, 가로축은 T-19465의 농도(M)의 로그(log M)이고, 세로축은 수축 반응률이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 근시의 예방 및 치료용 조성물에 관한 것이다.

근시는 눈에 들어오는 평행 광선이 망막의 전방에 초점을 맺는 상태로 정의된다.

일반적으로 근시는 하기의 두 종류를 포함한다. 하나는 축성 근시(axial myopia)이다. 이는 수정체의 해상능이 정상일 때 비정상적으로 긴 안축에 의해 발생하며, 심각한 근시는 이 종류에서 발견되는 경우가 많다. 축성 근시는 일반적으로 유아기로부터 시작되며, 안축이 점점 길어져 안저에서 비정상이 발생하게 된다. 구체적으로, 망막과 맥락막의 위축, 색소의 비정상적 증감, 유리체의 혼탁, 망막의 박리를 초래하는 망막 출혈 및 심지어 실명 증세까지도 관찰할 수 있다.

다른 하나는 굴절성 근시(refractive myopia)이다. 이는 각막과 수정체의 아주 강한 해상능을 초래하는 VDT(시각 디스플레이 터미널) 작업과 같이 눈에 대한 근접 작업, 독서 등으로 인해 수정체의 두께가 후천적으로 증대하거나 각막 곡률의 비정상으로 인해 일어난다. 여기에는 모양체 평활근의 수축이 지속적으로 성장하는 비고정 상태로 인해 일어나는 가성근시(pseudomyopia)가 있다. 가성근시란 모양근 마비의 점적 이전에 굴절성 근시에서와 같이 수정체가 두꺼워진 상태를 말한다.

그러나, 모양근 마비의 점적 이후에는, 수정체의 두께가 엷어지고, 굴절 오차가 1D(디옵터)이상만큼 원시쪽으로 이동한다.

그러나, 두 종류의 근시(축성 근시와 굴절성 근시)사이의 명확한 구별은 매우 어려우며, 이 둘이 공존하는 경우를 자주 관찰한다고 한다. 현재, 눈에 대한 근접 작업은, 근시의 원인이 아직도 명확해져야 함에

도 불구하고, 근시 원인중 하나인 것으로 통상 이해되고 있다. 보다 구체적으로는, 눈에 대한 근접 작업을 할 때, 모양체 평활근의 수축이 수정체를 두껍게 만든다. 이러한 상태가 오래 지속되면 원래의 상태를 복구하기가 어려우며, 그후 모양체 평활근의 기질 변화를 일으키며 굴절성 근시를 유발하며, 계속해서 눈의 연약한 후방막이 안축을 자라게 하여 축성 근시를 유발한다.

그대신, 모양체 평활근의 수축상태의 이완은 근시를 치로한다고 한다고 한다. 이러한 목적을 위해, 트로피카미드 등의 약물의 국소 투여(점적)가 모양체 평활근의 장력을 이완시키기 위해 행해진다. 그러나, 약물의 효능은 환자마다 다르며, 전적으로 만족스럽지 못한다. 투여하기 전에 저주파 치료, 초음파 치료 등의 물리 치료와 멀리서 바라보는 훈련을 행하였지만, 그 어느 것도 만족할 만한 결과를 얻지는 못하였다.

상술한 바와 같이, 근시의 예방 및 치료를 위한 만족할만한 방법이나 조성물은 없다. 따라서, 환자와 의사 모두에게 있어서 근시의 예방 및 치료를 위한 우수한 조성물과 방법을 개발하기 위한 강력한 필요성이 존재하고 있다.

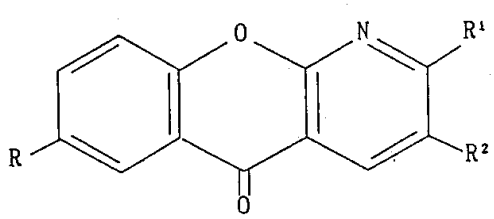
본 발명에 따라서, 현재 하기 일반식(Ⅰ)의 화합물이 놀랍게도 모양체 평활근을 이완시켜 유효성분으로 트로피카미드를 함유하는 종래의 약물과는 다른 메카니즘에 따라 수정체의 두께를 조절하며, 화합물(Ⅰ)의 이러한 작용은 근시 상태인 굴절 오차를 정상 범위내로 복원시킴으로써 근시에 대해 우수한 예방 및 치료효과를 나타낸다는 사실을 발견하게 되었고, 이로 인해 본 발명을 완성하게 하였다.

본 발명의 근시 예방 및 치료용 조성물의 유효성분인 화합물은, 일본 특허 출원 공개 공보 제61-10587호에 기재된 바와 같이, SRS-A 제조에 대한 저해작용과 SRS-A에 대한 길항작용을 동시에 가질뿐만 아니라, IgE-매개 알레르기로 인한 히스타민 방출을 저해하고, 강력한 항알레르기 활성 및 항염증 활성을 가지는 것으로 알려져 있다. 본 발명자들은 상기 화합물이 상술한 작용 이외에도 모양체 평활근의 수축시 우수한 이완작용을 가진다는 사실을 최초로 발견하였다.

따라서, 본 발명은 하기에 관한 것이다 :

(1) 하기 식(Ⅰ)의 화합물 또는 그의 염을 포함하는, 근시의 예방 및 치료용 조성물 :

화학식 1



(I)

(식중, R은 알킬기이고, R^1는 수소 또는 아미노기이며, R^2는 카르복실기 또는 테트라졸이다), (2) 상기(1)에서, 이소프로필기인 근시의 예방 및 치료용 조성물, (3) 상기(1)에서 눈에 대한 국소 투여용인 근시의 예방 및 치료용 조성물, (4) 상기(3)에서, 안약인 근시의 예방 및 치료용 조성물, (5) 상기 (4)에서, 수성 안약인 근시의 예방 및 치료용 조성물, 및 (6) 상기(5)에서 용해제를 추가 함유하는 근시의 예방 및 치료용 조성물.

제1도는 AA-673 또는 트로피카미드 처리후 카르바콜의 농도-반응 곡선으로, 카르바콜 단독에 의해 야기된 최대 수축률은 100%로 간주된다.

- 가로축 : 카르바콜 농도(M)의 로그(log M),
- 세로축 : 수축 반응률
- ○ : 카르바콜 단독(n=8)의 농도 - 반응곡선
- ▲ : 3×10^{-5}M AA-673(n=7)을 5분간 처리한 후 카르바콜의 농도 - 반응 곡선,
- △ : 10^{-4}M AA-673(n=7)을 5분간 처리한 후 카르바콜의 농도 반응곡선,
- ■ : 10^{-6}M 트로피카미드(n=6)를 5분간 처리한 후 카르바콜의 농도 반응곡선.

제2도는 AA-673 또는 트로피카미드의 카르바콜(3×10^{-5}M) - 유도 긴장성 수축의 이완 곡선으로, 최대 긴장성 수축과 정지 장력간의 차이는 100%로 간주된다.

- 가로축 : 약물농도(M)의 로그(log M),
- 세로축 : 이완률(%),
- △ : AA-673(n=7),
- □ : 트로피카미드(n=7).

제3도는 카르바콜 점적후 굴절오차의 변화를 나타내는 도면이다.

- 가로축 : 최초의 카르바콜 점적후 시간(분),
- 세로축 : (카르바콜을 점적하기 바로 직전에) 초기 굴절오차를 근거로 하는 변화(D),
- △ : 생리 식염수가 점적된 눈의 굴절 오차,
- ▲ : AA-6730이 점적된 눈의 굴절 오차,
- ↓ : 카르바콜의 점적을 의미함.

(각 수치는 두 동물의 굴절 오차와 표준 오차의 평균 변화이다)

제4도는 T-19465 처리후 카르바콜의 농도 - 반응 곡선을 나타내는 도면이다.

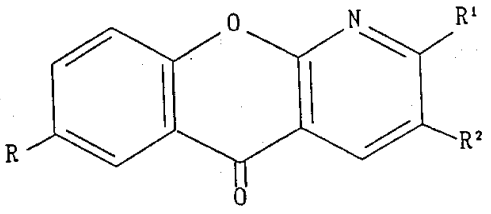
- 가로축 : 카르바콜 농도(M)의 로그(log M),
- 세로축 : 수축 반응률(%),
- ○ : 카르바콜 단독의 농도 반응 곡선,
- □ : 10^{-4}M T-19465을 5분간 처리후 카르바콜의 농도 반응 곡선.

제5도는 T-19465에 의한 카르바콜(3×10^{-5}) - 유도 긴장성 수축의 이완을 나타내는 도면이다.

- 기로축 : T-19465 농도(M)의 로그(log M),
- 세로축 : 수축 반응률(%).

하기식(Ⅰ) :

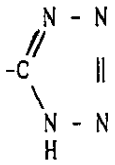
화학식 2



(I)

에서 R로 나타낸 알킬기로는 탄소원자가 1~6개인 직쇄 또는 측쇄 알칼기가 바람직하다. 그의 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 n-헥실이 있다. 보다 바람직한 R은 탄소원자가 1~3개인 직쇄 또는 측쇄 알킬이다. 가장 바람직한 R은 이소프로필이다.

R^1은 수소 또는 아미노기이다.



R^2는 카르복실기(-COOH) 또는 테트라졸 :

이고, 카르복실기가 바람직하다.

일반식(Ⅰ)의 화합물(식중, R^2는 카르복실기임)의 물리화학적 성질 및 제조는, 예컨대, 일본국 특허출원 공개공보 제10587/1986호에 상세하게 기재되어 있다.

또한, 일반식(Ⅰ)의 화학물(식중, R^2는 테트라졸임)의 물리화학적 성질 및 제조는, 예컨대, 일본국 특허출원 공개공보 제48798/1979호에 상세하게 기재되어 있다.

화합물(Ⅰ)은 약리학적 허용가능한 염으로서 사용할 수도 있다. 이와 같은 염으로는, 무기 염기, 유기 염기, 무기산 또는 유기산(예 : 염기성 또는 산성 아미노산)과의 염을 예시할 수 있다.

무기 염기의 예로는, 나트륨과 칼륨 등의 알칼리 금속, 칼슘, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 알루미늄 및 암모늄이 있다.

유기 염기의 예로서, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민 및 N,N' - 디벤질에틸렌디아민이 있다.

무기산의 예로서, 염산, 브로화수소산, 질산, 황산 및 인산이 있다.

유기산의 예로서, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술포산 및 p-톨루엔술폰산이 있다.

염기성 아미노산의 예로서, 아르기닌, 리신 및 오르니틴이 있다.

산성 아미노산의 예로서, 아스파르트산 및 글루탐산이 있다.

이들 염은, 예컨대, 일본국 특허출원 공개공보 제10587/1986호에 기재된 방법 또는 이와 유사한 방법 등 그자체가 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

후술하는 실험예로부터 명백히 알 수 있듯이, 화합물(Ⅰ)과 그의 염은 모양체 평활근의 수축에 대한 이완 작용이 우수하며, 근시의 예방 및 치료용 조성물로서 사용할 수 있다.

본 발명의 근시 예방 및 치료용 조성물은 인간, 토끼, 개, 고양이, 소, 말, 원숭이 등의 포유 동물에게 경구적 또는 비경구적 방법에 의해 안전하게 투여될 수 있다.

본 발명의 근시 예방 및 치료용 조성물은, 예컨대, 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염을 약학적 허용가능한 담체와 혼합하여 제조할 수 있다.

약학적 허용가능한 담체의 예로서는, 통상 제조 물질로 사용된 각종 유기 또는 무기 담체가 있다. 고형물 제제를 제조하기 위해서는, 부형제, 윤활제, 결합제, 붕괴제 등을 적절히 사용할 수 있고, 액체 제조물을 제조하기 위해서는 용해제, 현수제, 농축제, 등장화재, 완충액, 진통제 등을 적절히 사용할 수 있다. 필요에 따라서는, 방부제, 킬레이트화제, 항산화제, 착색제, 감미료, 조미료, 향료 등의 제제용 부가물질을 통상적인 방법에 따라 사용할 수 있다.

부형제의 적절한 예로서는 유당, 자당, 만니톨, 전분, 결정성 셀룰로오스 및 가벼운 규산 무수물이 있다.

윤활제의 적절한 예로서는, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 활석 및 콜로이드 실리카가 있다.

결합제의 적절한 예로서는, 자당, 만니톨, 물티롤, 전분, 젤라틴, 아라비아고무, 트래거캔스 고무, 결정성 셀룰로오스, 덱스트린, 히드록시 프로필셀룰로오스, 히드록시플로필메틸셀룰로오스,
폴리비닐피롤리돈, 아르긴산 나트륨, 키틴 및 키토산이 있다.

붕괴제의 적절한 예로서는, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스, 카르멜로스 나트륨, 나트륨카르복시메틸 전분, 키틴 및 키토산이 있다.

용매의 적절한 예로서는 주사용 물, 알콜(예 : 에탄올), 프로필렌글리콜, 마크로골, 글리세린, 올리브유, 깨기름, 피너츠유, 면실유, 카르토르유 및 옥수수유가 있다.

용해제의 적절한 예로서는, 폴리비닐피롤리돈, 시클로덱스트린, 카페인, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 만니톨, 벤질 벤조산염, 에탄올, 트리스아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 탄산나트륨 및 시트르산 나트륨이 있다.

현수제의 적절한 예로서, 스테아릴 트리에탄올아민, 나트륨라우릴술폰산염, 라우릴 아미노프로피온산염, 레시틴, 벤즈알코늄염화물, 벤즈에토늄염화물, 모노스테아르산 글리세린, 폴리소르베이트 80 등의 계면활성제 및 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 아라비아 고무, 젤라틴과 알부민 등 친수성 중합체가 있다.

농축제의 적절한 예로서는, 난황레시틴, 젤라틴, 아라비아 고무, 트래거캔스 고무, 메틸셀룰로오스, 나트륨카르복시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산나트륨, 아르긴산 나트륨 및 펙틴이 있다.

등장화제의 적절한 예로서, 소르비톨, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글루코오스 및 염화나트륨이 있다.

완충액의 적절한 예로서, 인산염 완충액, 붕산염 완충액, 시트르산 완충액, 타르타르산 완충액 및 아세트산 완충액이 있다.

진통제의 적절한 예로서, 벤질 알콜이 있다.

방부제의 적절한 예로서, p-히드록시벤조산 에스테르, 사중붕산 나트륨, 클로로부탄올, 벤질알콜, 펜에틸알콜, 데히드로아세트산, 소르브산과 그의 염, p-클로로메탁시놀, 클로로크레졸 및 티메로살이 있다.

킬레이트화제의 적절한 예로서, 에데트산 나트륨, 시트르산 나트륨 및 농축 인산나트륨이 있다.

항산화제의 적절한 예로서, 술피트, 아스코르브산, α-토코페롤 및 시스테인이 있다.

착색제의 적절한 예로서, 타르 착색제, 감초 추출물, 리보플라빈 및 산화아연이 있다.

감미료의 적절한 예로서, 글루코오스, 자당, 과당, 벌꿀, 사카린 및 감초가 있다.

조미료의 적절한 예로서, 바닐린, 멘톨 및 장미 향수가 있다.

향료의 적절한 예로서, 회향유, 보르네올 및 멘톨이 있다.

상술한 것 이외에도 약학적 허용 가능한 담체는 한천(agar), 카제인 및 콜라겐이 있다.

또한, 메틸 네오스티그민황산염, 트로피카미드 또는 유효 성분으로서 이들을 함유하는 약물 등 근시 예방 및 치료용 기타 약물과, 다른 효능을 가지는 성분을 적절히 부가할 수 있다.

수용액으로서 본 발명의 근시 예방 및 치료용 조성물의 pH는 화합물(Ⅰ)과 그의 염의 안정성 관점에서 4~9가 바람직하다.

경구적 제제로는, 분말, 과립, 정제 및 캡슐 등의 고형물 제제와 유탁액, 시럽 및 현탁액 등의 액체 제조물이 있다.

정제는 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염에 상술한 부형제, 붕괴제, 결합제, 윤활제 등을 적절히 부가하고, 그 혼합물을 정제 프레스 - 성형하여 제조할 수 있다. 프레스 - 성형에 이어, 상술한 감미료, 조미료, 향료 등을 목적하는 만큼 추가로 가하거나, 약물의 내부 코팅 또는 서방성을 위해 그 자체가 공지된 방법에 의해 코팅을 행할 수 있다. 사용할 수 있는 도포제로는, 예컨대, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 및 에틸셀룰로오스가 있다.

현탁액은, 예컨대, 상술한 용매에서 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염을 현탁시켜 제조할 수 있다. 이렇게 할 때, 상술한 현수제도 필요시에 사용할 수 있다.

비경구적 제제는 여컨대, 눈에 국소투여하기 위한 주사 및 제제를 포함한다.

주사에는 피하주사, 정맥내주사 및 근육내 주사를 포함한다. 주사는 수성 또는 비-수성일 수 있고, 용액 또는 현액액일 수 있다.

눈에 국소 투여하기 위한 제제로는, 예컨대, 안약, 안연고 및 겔을 포함하여, 안약이 바람직하다. 안약은 수성 또는 비-수성일 수 있고, 용액 또는 현탁액일 수 있다.

본 발명의 근시 예방 및 치료용 조성물은 바람직하게는 눈에 국소 투여하기 위한 제제로서, 구체적으로는 안약으로서, 보다 구체적으로는 수성 안약으로서 사용된다.

주사액은, 예컨대, 수성 주사액이 요구될때에는 상술한 방부제, 등장화제등과 함께 주사용 물에 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염을 용해시켜 제조할 수 있고, 유성 주사액이 요구될 때에는 프로필렌 글리콜, 올리브유, 깨기름 또는 면실유에서 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염을 용해시키거나 현탁시킴으로써 제조할 수 있다.

수성 안약은, 예컨대, 정제수를 가열하고, 여기에서 방부제를 용해시키고, 용해제를 첨가하며, 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염을 가한 후, 부가된 성분을 완전 용해시킴으로써 제조할 수 있다. 이와 함께, 완충액, 등장화제, 킬레이트화제, 농축제 등도 사용할 수 있다.

바람직한 용해제로는 폴리비닐피롤리돈, 시클로덱스트린 또는 카페인이 있고, 특히 바람직한 용해제는 폴리비닐피롤리돈이다. 폴리비닐피롤리돈을 사용하는 경우, 화합물(Ⅰ)과 그의 염의 가용성은 크게 개선될 수 있고, 화합물(Ⅰ)과 그의 염의 안정성은 현저하게 향상될 수 있다.

예컨대, 바람직하게 사용되는 폴리비닐피롤리돈은 평균 분자량이 약 25000내지 약120000으로, 약 40000이 바람직하다. 폴리비닐피롤리돈의 부가량은 통상 0.2 내지 20(W/V)%, 바람직하게는 0.5 내지 15(W/V)%, 더욱 바람직하게는 1내지 10(W/V)%이다.

완충액은 붕산 완충액이 바람직하다. 붕산 완충액을 사용하는 경우, 인산 완충액 등 다른 완축액을 사용하는 경우와 비교해 볼 때 자극이 덜한 액체 제조물을 얻을 수 있다. 이 경우에, 붕산을 0.2 내지 4(W/V)% 바람직하게는 0.5 내지 2(W/V)%의 비율로 첨가한다.

수성 안약 현탁약은, 상술한 수성 안약용으로 사용된 첨가물질 이외에, 상술한 현수제를 적절히 가하여 제조할 수 있다.

상술한 수성 안약과 수성안약 현탁액의 pH는 4 내지 9가 바람직하고, 5 내지 8이 더욱 바람직하다.

비-수성 안약은, 예컨대, 알콜(예 : 메탄올), 프로필렌 글리콜, 마크로골, 글리세린프로필렌 글리콜, 에탄올 또는 글리세린 등의 수용성 용매나 올리브유, 깨기름, 피너츠유, 면실유, 카스토르유 또는 옥수수유 등의 유성 용매에서 화합물(Ⅰ) 또는 그의 염을 용해시키거나 현탁시킴으로써 제조할 수 있다.

안연고는, 예컨대, 기제 물질로서 바셀린, 플라스티바제(plastibase) 또는 액체 파리핀을 적절히 사용하여 제조할 수 있다.

안 용도의 겔은, 예컨대, 기제 물질로서 카스복시비닐 중합체, 에틸렌 말레산 무수물 중합체, 폴리옥시에틸렌 - 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체 또는 젤라닉고무(gum gelanic)를 적정량 사용함으로써 제조할 수 있다.

본 발명의 근시 예방 및 치료용 조성물의 투여량이 환자에 대한 투여 횟수, 환자의 증세, 연령, 체중 등에 따라 달라지는 경우, 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 그의 염은 통상 성인용으로 0.01 내지 500㎎/일의 양을 투여한다. 예컨대, 수성 안약의 유효 성분으로서 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 그의 염은 증세에 따라 1~수회, 바람직하게는 2~5회당 1~수 방울씩 0.05 내지 2(W/V)%, 바람직하게는 0.1 내지 1(W/V)%의 양을 투여한다.

본 발명은 본 발명의 화합물의 효과를 명확하게 하기 위해 하기의 실시예 및 실험예를 사용하여 상세히 설명되어 있다. 하기 실시예는 단지 예시 목적을 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아님을 주의해야 한다. 하기 명세서에서, 일반식(Ⅰ)의 화합물(식중, R은 이소프로필이고, R^1은 아미노기이며 R^2는 카르복실기임)은 간단히 AA-673로서 나타내고, 화합물(식중, R은 이소프로필이고, R^1은 수소이며, R^2는 테트라졸임)은 간단히 T-19465로서 나타낸다.

[실시예 1]

수성안약

제 형

AA - 673	5 g
붕산	16 g
사중붕산나트륨	10 g
폴리비닐피롤리돈 (평균 분자량 40,000)	20 g
카페인	2 g
폴리에틸렌 글리콜 (평균 분자량 4,000)	5 g
메틸 p - 히드록시벤조산염	0.26 g
프로필 p - 히드록시벤조산염	0.14 g
총량 제조용 살균 정제수	1000 ml
	(pH 6.0)

[제조방법]

살균 정제수(800ml)를 가열하고, 여기에서 메틸 p-히드록시벤조산염 및 프로필 p-히드록시벤조산염을 용해시킨 후, 계속해서 붕산, 사중붕산나트륨, 폴리비닐피롤리돈(평균 분자량 40,000), 카페인, 폴리에틸렌 글리콜 및 AA-673을 용해시킨다. 냉각후, 여기에 살균 정제수를 가해 총량을 1000ml가 되게한후, 0.22㎛ 막 여과기를 통해 여과 살균시키고, 소정의 용기내에 채워 넣어 수성 안약을 수득하였다.

[실시예 2]

수성 안약

제 형

AA - 673	2.5 g
붕산	16 g
사중붕산나트륨	7 g
폴리비닐피롤리돈 (평균 분자량 4,000)	20 g
메틸 p - 히드록시벤조산염	0.26 g
프로필 p - 히드록시벤조산염	0.14 g
총량 제조용 살균 정제수	1000 ml
	(pH 7.5)

[제조방법]

살균 정제수(800ml)를 가열하고, 여기에서 가열하에 메틸 p-히드록시벤조산염과 프로필 p-히드록시벤조산염을 용해시켰다. 수득한 용액을 실온으로 냉각시켰다. 여기에서 붕산, 사중붕산나트륨과 폴리비닐피롤리돈을, 그후 AA-673을 용해시켰다. 여기에 살균 정제수를 가해 총량이 1000ml가 되게 하고, 0.22㎛ 막 여과기를 통해 여과 살균시키고, 소정의 용기내에 채워 수성 안약을 수득하였다.

[실시예 3]

수성 안약 현탁액

제 형

AA - 673	10 g
인산이수소나트륨	50 g
염화나트륨	9 g
폴리소르베이트 80	20 g
클로로부탄올	3 g
수산화나트륨	적정량
총량 제조용 살균 정제수	1000 ml
	(pH 5.0)

[제조방법]

살균 정제수(800ml)를 가열하고, 여기에서 클로로부탄올을 용해시킨후, 연속적으로 인산이수소나트륨, 염화나트륨 및 폴리소르베이트 80을 용해시켰다. 이 용액을 실온으로 냉각시켰다. 수득한 용액을 수산화나트륨으로 pH 5.0되게 조정하고, 여기에 살균정제수를 가해 총량이 1000ml가 되게한 후, 0.22㎛ 막 여과기를 통해 여과 살균하였다. 여기에 예비 살균한 AA-673을 균질 분산시켜 수성 안약 현택액을 수득하였다.

[실시예 4]

유성 안약

제 형

AA - 673	20 g
총량 제조용 면실유	1000 ml

[제조방법]

미리 살균시킨 면실유에 AA-673을 가하여 유성안약을 수득하였다.

[실시예 5]

안 연고

제 형

AA - 673	10 g
액체 파라핀	100 g
총량 제조용 백색 바셀린	1000 g

[제조방법]

액체 파라핀과 백색 바셀린을 미리 가열 살균하였다. AA-673을 액체 파라핀과 함께 완전 분쇄시키고, 백색 바셀린과 함께 잘 반죽하여 안연고를 수득하였다.

[실시예 6]

겔

제 형

AA - 673	5 g
카르복시비닐 중합체	10 g
펜에틸 알콜	5 g
수산화나트륨	적정량
총량 제조용 살균 정제수	1000 g
	(pH 7.0)

[제조방법]

펜에틸 알코올을 살균 정제수(800ml)에 용해시키고, 이 용액을 0.22㎛ 막 여과기를 통해 여과 살균하였다. 이 용액에 미리 살균시킨 AA-673을 현탁시키고, 여기에 살균 카르복시비닐 중합체를 가하여 격렬하게 교반하면서 용해시켰다. 수득한 용액 pH를 수산화 나트륨으로 pH 7.0으로 조정하고, 살균 정제수를 가해 총량이 1000g이 되게함으로써 겔을 제조하였다.

[실시예 7]

정제

제 형

AA - 673	10 mg
유당	35 mg
옥수수 전분	150 mg
결정성 셀룰로오스	30 mg
스테아르산 마그네슘	5 mg
	230 mg/정제

[제조방법]

AA-673, 유당, 옥수수 전분, 결정성 셀룰로오스(2/3 양) 및 스테아르산 마그네슘(1/2)을 혼합하고 과립화하였다. 수득한 과립에 결정성 셀룰로오스와 스테아르산 마그네슘의 진사량을 가하였다. 이 혼합물을 프레스-성형하여 정제를 제조하였다.

[실시예 8]

캡슐

제 형

AA - 673	10 ㎎
유당	90 ㎎
결정성 셀룰로오스	70 ㎎
스테아르산 마그네슘	10 ㎎
	180 ㎎/캡슐

[제조방법]

AA-673, 유당, 결정성 셀룰로오스 및 스테아르산 마그네슘(1/2양)을 혼합하고 과립화하였다. 수득한 과립에 스테아르산 마그네슘의 잔사량을 가하고 혼합물을 젤라틴 캡슐에 밀봉하여 캡슐을 제조하였다.

[실시예 9]

주사제

제 형

AA - 673	10 ㎎
이노시톨	100 ㎎
벤질 알콜	20 ㎎
	130 ㎎ / 앰플주사제

[제조방법]

AA-673, 이시노톨 및 벤질 알콜을 주사용 증류수에 용해시켜 총량이 2㎖가 되게한 후, 이 용액을 앰풀내에 밀봉하였다. 모든 단계는 무균적으로 진행하였다.

[실험예 1]

[착색한 토끼의 모양체 평활근의 카르바콜 - 유도 수축에 대한 AA-673의 길항 작용]

[시험 재료]

시험 동물로서 무게 2㎏인 착색한 수컷 토끼(네덜란드 산)를 사용하였다. 시험 약물로서는, 모양체 평활근상에서 수축 작용을 가지는 카르바콜(3×10^{-7}M~3×10^{-3} M), 무스카린 수용체 길항작용을 가지는 AA-673(10^{-6}M~10^{-3} M)과 트로피카미드(10^{-7}M×10^{-5} M) [마이드린(Mydrin)-M(상표명, 일본국, 오오사까, SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. 제 산동액 및 조절 마비약)의 유효성분]를 사용하였다. 괄호안의 수치는 최종 약물 농도를 나타내며, 이하 동일하다.

[시험방법]

모양체 평활근의 제조방법 : 착색한 토끼의 안구를 제거하여 그의 후방부는 절단하고, 전방부는 둘로 분할하였다. 이들 중 하나로부터 유리체와 수정체를 떼어내고, 홍채는 절단하였다. 그후, 모양체 평활근을 공막으로부터 서서이 벗겨내어 폭 1㎜, 길이 10㎜인 근육 제조물을 수득하였다.

측정 : 95% O_2-5% CO_2의 공기를 통하게 한 크렙스 - 링거액을 채운 10㎖ 기존 조(orgen bath)에 근육 제조물을 현탁시키고, 37℃로 유지하였다. 약물 반응을 30㎎의 정지 장력(resting tension)하에서 등척으로

기록하였다.

AA-673(3×10^{-5}M 또는 10^{-4}M) 또는 트로피카미드(10^{-6}M)의 5분간 처리에 의한 카르바콜 - 유도 상 수축의 저해 및 AA-673(10^{-6}M~10^{-3}M) 또는 트로피카미드(10^{-7}M~3×10^{-5}M)에 의해 카르바콜(3×10^{-5}M) - 유도 상 수축을 일으키는 긴장성 수축의 이완이 제1도와 제2도에 각각 도시되어 있다.

(1) 토끼의 모양체 평활근 10^{-6}M~10^{-4}M 카르바콜에 의한 농도 - 의존성 수축을 나타낸다(제1도 참조).

(2) 트로피카미드(10^{-6}M)는 고농도 방향으로 카르바콜의 농도 - 반응 곡선의 평행 이동을 일으킨다. 즉, 트로피카미드는 경쟁적인 길항물질이다(제1도 참조).

AA-673은 3×10^{-5}M의 농도에서 카르바콜에 의해 유도된 최대 수축성(100%) 중 약 25%, 10^{-4}M 농도에서는 약 70%를 저해하였다. 카르바콜에 의해 유도된 최대 수축성의 저해 관점에서, AA-673은 비경쟁적인 길항 물질로 간주된다(제1도 참조).

(3) 3×10^{-7}M 이상의 농도에서 트로피카미드는 농도 - 의존성 양태로 카르바콜(3×10^{-5}M)에 의해 유도된 긴장성 수축을 이완시킨 반면, 수축을 정지 장력 이하의 수준으로 이완(최대 긴장성 수축의 정지 장력으로의 이완율은 100%로 간주됨) 시키는데에는 실패하였다(제2도 참조).

3×10^{-6}M 이상의 농도에서 AA-673은 농도 - 의존성 양태로 카르바콜(3×10^{-5}M)에 의해 유도된 긴장성 수축을 이완시켰다. 또한, AA-673은 정지 장력이하의 수준(116%)으로 수축을 이완시켰다(제2도 참조).

상기 결과로부터, AA-673은 토끼의 모양체 평활근에 대해 이완 작용을 가지고 있음이 밝혀지게 되었다. 마이드린 -M의 유효성분인 트로피카미드는 상 수축의 저해 및 카르바콜에 의해 유도되는 계속되는 긴장성 수축의 이완을 나타내었으며, AA-673도 또한 그러하였다. 트로피카미드는 신경 말단 수용체에서 아세틸콜린 - 모양체 평활근을 수축시키는 뉴론 물질 - 과 유사한 작용을 하는 카르바콜에 대해 경쟁적인 길항 작용을 나타낸다. 이와 대조적으로, AA-673은 신경 말단 수용체에서 카르바콜에 대한 경쟁적인 길항 작용을 나타내지는 않지만, 서로 다른 메카니즘에 따라 모양체 평활근상에 직접 작용하여 이완을 일으킬 수 있다. 이 사실로부터, AA-673이 아세틸콜린 이외의 다른 신경 전달 물질로 인해 모양체 평활근의 수축을 이완시킬 수 있음을 알 수 있다. 만일 아세틸콜린 이외의 물질로 인한 수축 때문에 근시 현상이 야기된다면, AA-673은 근시 예방 및 치료용으로 유망한 물질이 될 것이다.

[실험예 2]

마이드린-M 또는 미오핀(Miopin)을 투여함으로써 시력을 되찾지 못한 근시 환자에 대한 본 발명의 근시 예방 및 치료용 조성물의 효과 마이드린-M 또는 미오핀(상표명, 유효 성분으로서 메틸 네오스티그민술페이트를 함유하는 원근 조절 개진제, 일본국 오오사까, SANTEN PHARMACEUTICAL CO,. LTD. 제조)을 투여함으로써 시력을 되찾지 못한 5명의 근시 환자들에게 실시예 2에서 수득한 수성 안약(이하 간단히 약물(agent)이라고 함)을 투여하여 본 발명의 근시 예방 및 치료용 조성물의 효과를 측정하였다.

전해진 바에 의하면, 시력이 약한 5명의 환자(표 1의 A 내지 E의 환자로, 연령층이 9 내지 28세의 범위내임)에 관하여, 안경을 벗은 시력(오른쪽과 왼쪽)과 굴절 오차(오른쪽과 왼쪽) [자동 굴절률 측정기로 측정, 유니트 : D(디옵터)]를 측정하였다. 그 결과는 하기 표 1에 기재되어 있다. 5명 환자의 각막의 곡률반경과 안축의 길이는 정상 범위내에 있었다.

잠자기 전 A 내지 E의 환자의 양눈에 3달 동안 미오핀을 하루에 3 또는 4회에 걸쳐 한 방울씩 및 마이드린-M을 한 방울씩 점적하였다. A 내지 E의 환자의 안경을 벗은 시력(오른쪽과 왼쪽) 및 굴절 오차(오른쪽과 왼쪽)를 병원에 처음 방문했을 때부터 3달째에 측정하고, 그 결과를 표 1에 기재하였다. 표 1에 명백한 바와 같이, 5명의 환자들은 안경을 벗은 시력과 굴절 오차에 거의 다양성을 보이지 아니하였고, 근시의 예방 및 치료에 어떠한 효과도 나타내지 않았다.

그후, 환자 A 내지 E의 양눈에 잠자기 직전에 3달간 마이드린-M을 한 방울 및 미오핀을 하루에 3 또는 4회에 걸쳐 한 방울씩 점적하는 대신에, 본 발명의 약물을 점적하였다. A 내지 E 환자의 안경을 벗은 시력(오른쪽과 왼쪽) 및 굴절 오차(오른쪽과 왼쪽)를 그 이후 3달째(즉, 병원의 초기 방문으로부터 6달째) 측정하고, 그 결과를 표 1에 기재하였다.

표 1에 명백히 나타난 바와 같이, 5명의 환자는 안경을 벗은 상태에서 1.0이상으로 시력을 회복하였고, 굴절 오차에서도 명백한 개선을 보였다.

[표 1]

환자	연령	성별	약 물 (투여기간)	안경을 벗은 시력		굴절 오차	
				우	좌	우	좌
A	11	남성	없음 (병원에 처음 방문)	0.6	0.6	-1.5	-1.5
			마이드린 - M + 미오핀 (3달)	0.6	0.5	-1.5	-1.75
			마이드린 - M + 실시예 2 의 약물 (3달)	1.0	0.9	+0.25	+0.5
B	9	여성	없음 (병원에 처음 방문)	0.7	0.7	-1.75	-1.5
			마이드린 - M + 미오핀 (3달)	0.7	0.5	-1.5	-1.75
			마이드린 - M + 실시예 2 의 약물 (3달)	1.0	1.0	-0.25	-0.25
C	15	여성	없음 (병원에 처음 방문)	0.4	0.5	-2.5	-2.75
			마이드린 - M + 미오핀 (3달)	0.5	0.5	-2.25	-2.0
			마이드린 - M + 실시예 2 의 약물 (3달)	1.0	1.0	-0.5	-0.5
D	28	남성	없음 (병원에 처음 방문)	0.3	0.2	-2.0	-1.75
			마이드린 - M + 미오핀 (3달)	0.4	0.3	-1.75	-2.0
			마이드린 - M + 실시예 2 의 약물 (3달)	1.0	1.2	-0.5	-0.25
E	13	남성	없음 (병원에 처음 방문)	0.6	0.4	-2.75	-2.0
			마이드린 - M + 미오핀 (3달)	0.5	0.5	-2.5	-2.0
			마이드린 - M + 실시예 2 의 약물 (3달)	1.5	1.2	-0.75	-0.5

상기 결과로부터, 마이드린-M과 배합 사용한 본 발명의 약물이, 근시 예방 및 치료용의 종래의 제제인 미오핀과 마이드린-M을 배합 사용하여 개선점을 보이지 못한 환자의 근시 예방 및 치료에 효과적이라는 사실을 발견하였다. 따라서, 근시의 예방 및 치료용으로 본 발명의 약물의 유효성이 제안되었다.

[실험예 3]

[근시 환자에 대한 근시 예방 및 치료용의 본 발명의 약물의 효과]

본 발명의 약물을 5명의 근시 환자에게 투여하고, 근시 예방 및 치료용으로서 약물의 효과를 검사하였다.

전해진 바에 의하면, 시력이 악해진 5명의 환자(표 2에서 환자 F내지 J, 연령층은 9 내지 28세 범위내임)에 관하여, 안경을 벗은 시력(오른쪽과 왼쪽) 및 굴절 오차 (오른쪽과 왼쪽) [자동 굴절률 측정기로 측정, 유니트 : D(디옵터)]를 측정하였다. 그 결과가 표 2에 기재되어 있다. 5명 환자의 각막 곡률 반경과 안축 길이는 정상 범위내에 있었다.

본 발명의 약물 환자 F 내지 J의 양눈에 3달간 하루 3 또는 4회에 걸쳐 한 방울씩 점적하였다. 환자 F 내지 J의 안경을 벗은 시력(오른쪽과 왼쪽) 및 굴절 오차(오른쪽과 왼쪽)를 3달 후에 측정하였고, 그 결과를 표 2에 기재하였다. 표 2에서 명백히 알 수 있듯이, 5명의 환자는 안경을 벗은 상태에서 1.0 이상의 시력을 회복하였고, 굴절 오차에서 명백한 개선을 나타내었다.

[표 2]

환자	연령	성별	약 물 (투여기간)	안경을 벗은 시력		굴절 오차	
				우	좌	우	좌
F	14	남성	없음 (병원에 처음 방문)	0.4	0.5	-1.75	-1.5
			실시예 2 의 약물 (3 달)	1.0	1.2	-0.25	+0.25
G	9	남성	없음 (병원에 처음 방문)	0.6	0.7	-0.75	-0.75
			실시예 2 의 약물 (3 달)	1.2	1.5	+0.25	+0.25
H	28	남성	없음 (병원에 처음 방문)	0.3	0.2	-2.75	-2.5
			실시예 2 의 약물 (3 달)	1.0	1.0	-0.5	-0.25
I	12	여성	없음 (병원에 처음 방문)	0.6	0.7	-1.75	-2.0
			실시예 2 의 약물 (3 달)	1.0	1.2	-0.25	+0.25
J	18	여성	없음 (병원에 처음 방문)	0.6	0.5	-1.75	-2.0
			실시예 2 의 약물 (3 달)	1.0	1.0	-0.5	-0.75

본 발명의 실험예에서 환자들의 안축 길이가 정상 범위내이고, 각막의 곡률 반경에 어떠한 변화도 일으키지 않았다는 관점에서, 이들은 모양체 평활근의 장력(수축)으로 인해 야기되는 굴절성 근시를 가지는 으로 사료된다. 따라서, 본 발명의 약물이 모양체 평활근 수축의 이완으로 인한 근시 환자의 근시 예방 및 치료용으로 효과적이라고 제안되었다. 결론적으로 말하면, 본 발명의 약물은 근시 예방 및 치료시에 우수한 효과를 나타내었고, 근시의 예방 및 치료용 약물로서 유용하였다.

[실험예 4]

[카르바콜의 점적으로 인해 유도된 원숭이의 급성 굴절성 근시에 대한 AA-673의 효과]

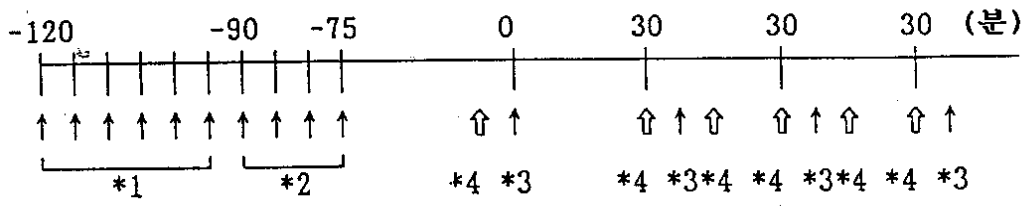
[시험동물]

시험 동물로서 약 3kg 체중의 수컷 사이노몰구스 원숭이 2마리를 사용하였다. 시험 약물로서, 모양체 평활근을 수축시킴으로써 근시를 일으켜 수정체의 해상능을 변화시키는 카르바콜, α-수용체를 자극하여 확장 평활근을 수축시킴으로써 산동(mydriasis)을 일으키는 페닐에프린 [네오시네신(상표명, 일본국 KOWA COMPANY, LTD. 제 산동약)의 유효성분], 및 실험 약물 AA-673을 사용하였다.

[시험방법]

카르바콜(0.75%)을 30분 간격으로 양눈에 점적하고, 시간에 따라 굴절 오차를 측정하였다. 카르바콜을 점적하기 전에 측정하였고, 최초로 카르바콜을 점적한 후 30분에서 시작하여 15분 간격으로 측정하였으며, 동공의 직경이 대략 1㎜ 이하가 될 때까지는 이 수준에서 측정하지 않았다. 한쪽 눈에는 AA-673(실험 약물)을 점적하고, 다른 쪽 눈에는 카르바콜을 점적하기 전 90분에서 시작하여 5분 간격으로 생리 식염수를 4회 점적하였다. 굴절 오차를 측정하기 위해 산동을 유지시킬 목적으로, 카르바콜을 점적하기 전 120분에서 시작하여 5분 간격으로 6회에 걸쳐 5% 페닐에프린을 양눈에 점적하였다. 모든 약물의 점적량은 20㎕이다.

실험 기록은 하기와 같다 :



↑*1 : 페닐에프린의 점적

↑*2 : AA-673 또는 생리 식염수의 점적

↑*3 : 카르바콜의 점적

⇧ *4 : 굴절의 오차의 측정

[결과]

카르바콜을 두 번째 점적한 후 15분으로부터 생리 식염수가 점적된 눈에서 15D의 근시를 발견하였다. 이와 대조적으로 1% AA-673이 점적된 눈에서는 굴절 오차에 아무런 변화도 나타내지 않았다. 카르바콜이 2배 이상 점적되었을 때, 생리 식염수가 점적된 눈에는 근시가 계속 진행되었지만, AA-673은 거의 완전하

게 근시의 발전을 저해하였다(제3도 참조).

상기 결과는 카르바콜-유도 수축작용이 토끼의 모양체 평활근에서 AA-673에 의해 길항되었다는 결과와 조화를 이룬다. 따라서, 본 모델에서 입증된 효과는 AA-673에 의한 모양체 평활근의 이완 및 카르바콜-유도 수축 작용의 저해에 기인될 수 있는 것으로 사료된다. 그러므로 모양체 평활근이 수축 상태로 있는 굴절 근시에 대해 AA-673이 효과가 있다고 제안된다.

[실험 5]

[착색한 토끼의 모양체 평활근의 카르바콜-유도 수축에 대한 T-19465의 길항 작용]

[시험재료]

시험 동물로서, 체중이 2kg의 착색한 수컷 토끼(네덜란드 산)를 사용하였다. 시험 약물로서, 카르바콜(3×10^{-7}M~10^{-4}M) 및 T-19465(10^{-6}~3×10^{-4}M)을 사용하였다. 괄호 안의 수치는 최종 약물 농도치이다.

[시험 방법]

모양체 평활근의 제조방법 : 착색한 토끼의 안구를 떼어내어, 그의 후방부를 절단하고, 그의 전방부는 둘로 분할하였다. 이들 중 하나로부터, 유리체와 수정체를 제거하고, 홍채는 절단하였다. 그후, 눈의 공막으로부터 서서히 모양체 평활근을 벗겨내어 폭 1㎜, 길이 10㎜인 근육 제조물을 수득하였다.

[측정]

상기에서 제조한 근육 제조물을 95% O_2 - 5% CO_2로 통기한 크렙스 - 링거액을 채운 10ml 기관 조에 현탁시키고, 37℃로 유지하였다. 약 30㎎의 정지 장력하에 약물 반응을 등척으로 기록 하였다.

10^{-4}M T-19465을 5분간 처리함으로써 카르바콜 - 유도 상 수축의 저해 및 T-19465(10^{-6}~3×10^{-4} M)에 의해 카르바콜(3×10^{-5} M) - 유도 상 수축을 일으키는 긴장성 수축의 이완이 각각 제4도와 제5도에 도시되어 있다.

[결과]

카르바콜 농도 - 반응 곡선이 제4도 도시되어 있다. 10^{-4}M T-19465을 5분동안 처리하는 것은 카르바콜 - 유도 수축의 저해 및 최대 카르바콜 - 유도 수축의 약 28% 저해 결과를 초래한다. 그러나, 카르바콜 - 유도 수축의 농도 - 반응 범위는 영향을 미치지 않았다.

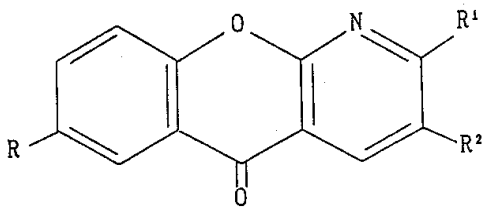
제5도는 T-19465에 의한 카르바콜 -유도 긴장성 수축의 이완을 나타낸다. 이는 3×10^{-4}M T-19465가 최대 카르바콜 - 유도 긴장성 수축을 약 72% 정도 이완시켰다는 결과를 보여준다.

본 발명의 근시 예방 및 치료용 조성물은 토끼의 모양체 평활근상에서 이완작용을 나타낼 뿐만아니라, 근시의 예방 및 치료용의 종래의 제제인 마이드린-M이 효과를 나타내지 못하는 환자의 근시 예방 및 치료에 우수한 효과를 나타내고 있다. 또한 이 조성물은 산동 반응을 보이지 아니하며, 근시 예방 및 치료용으로서 유리하게 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기식(I)의 화합물 또는 그림 염을 함유하는, 근시의 예방 및 치료용 조성물 :



(I)

(식중, R은 알킬기이고, R^1은 수소 또는 아미노기이며, R^2는 카르복실기 또는 테르라졸이다.)

청구항 2

제1항에 있어서, R이 R이 1내지 6개의 탄소원자를 가지는 알킬기인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, R이 이소프로필기인 조성물.

청구항 4

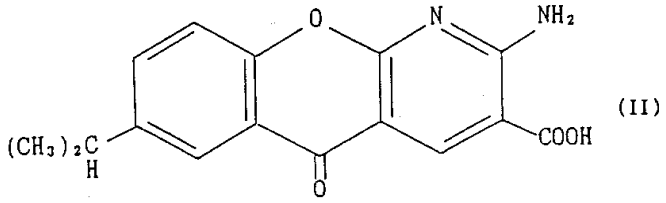
제1항에 있어서, R^1이 아미노기인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, R^2가 카르복실기인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 일반식(Ⅰ)의 화합물이 하기 구조식(Ⅱ)을 포함하는 조성물.



(II)

청구항 7

제1항에 있어서, 눈에 국소 투여하기 위한 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 안약인 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 수성 안약인 조성물.

청구항 10

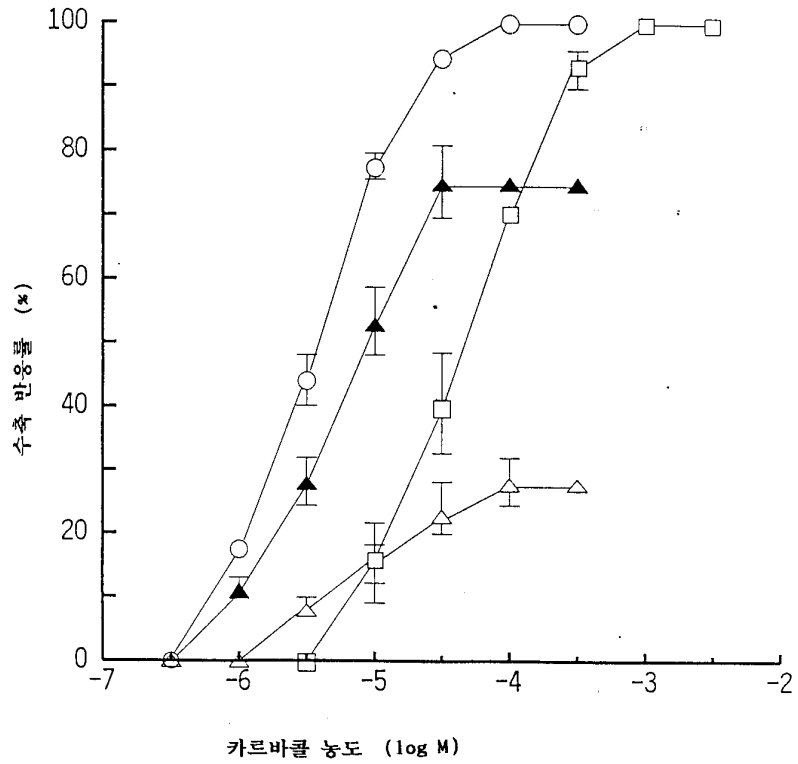
제9항에 있어서, 용해제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 11

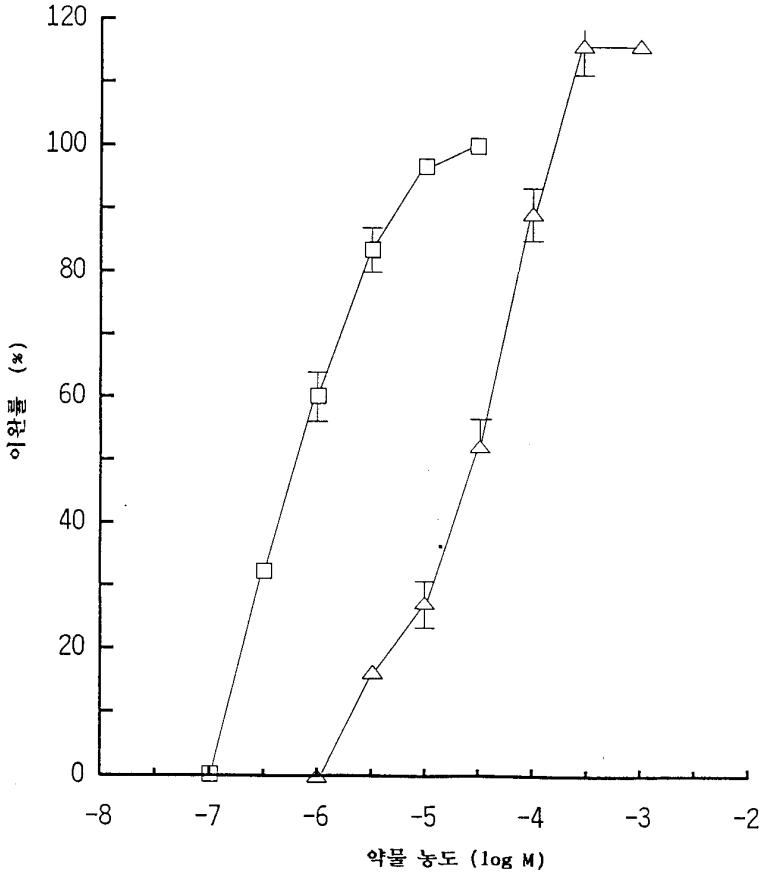
제10항에 있어서, 용해제가 폴리비닐피롤리돈인 조성물.

도면

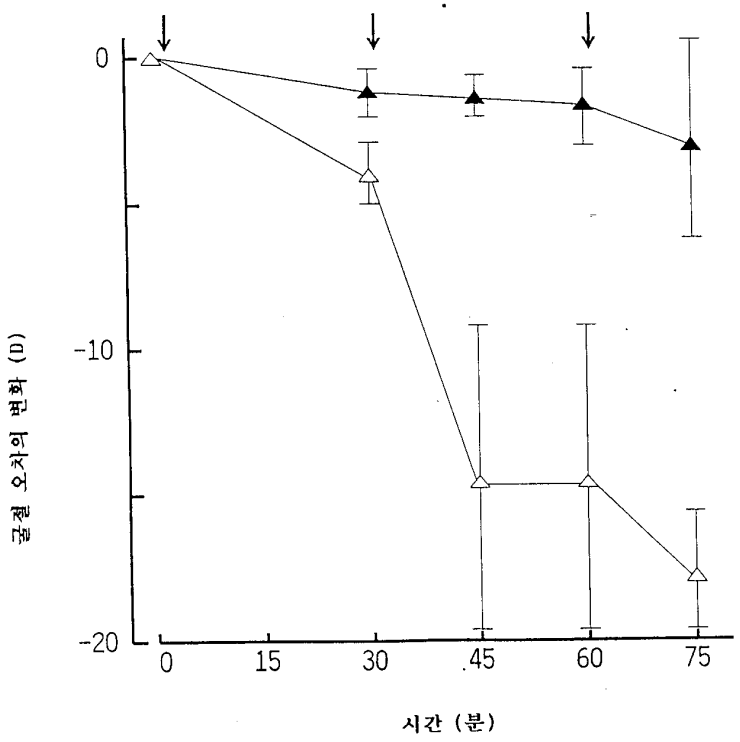
도면1



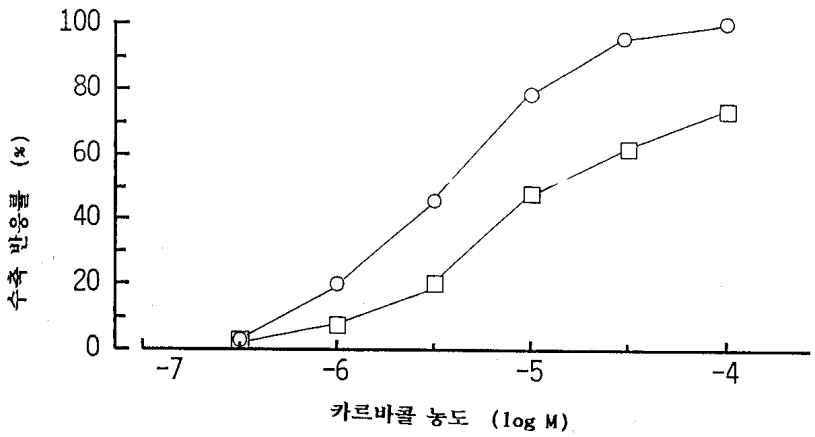
도면2



도면3


0
-10
-20
굴절 오차의 변화 (D)
0
15
30
45
60
75
시간 (분)

도면4


100
80
60
40
20
0
수축 반응률 (%)
-7
-6
-5
-4
카르바콜 농도 (log M)

도면5

