(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 국제특허출원의 출원공개공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
A61M 31/60

(11) 공개번호 특1995-0702443
(43) 공개일자 1995년07월29일

(21) 출원번호	특1995-0700120		
(22) 출원일자	1995년01월12일		
번역문제출일자	1995년01월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 93/006512	(87) 국제공개번호	WO 94/001166
(86) 국제출원출원일자	1994년07월12일	(87) 국제공개일자	1994년01월20일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨지움 스위스(리히텐슈타인) 독일 덴마크 스페인 프랑스 그리스 영국 아일랜드 이태리 룩셈부르크 모나코 네델란드 포르투칼 스웨덴 국내특허 : 호주 캐나다 핀란드 일본 대한민국 노르웨이 미국		
(30) 우선권주장	07/912463 1992년07월13일 미국(US)		
(71) 출원인	브라운 유니버시티 리서치 파운데이션 윌리암 엠 잭슨 미합중국 02906 로드아일랜드 프로비던스 챨스필드 스트리트 42		
(72) 발명자	페트릭 애비셔 미합중국 02806 로드아일랜드 배링턴 체셔 드라이브 7 패트릭 에이. 트레스코 미합중국 84117 유타 솔트 레이크 시티 이스트 4675 싸우쓰 1861		
(74) 대리인	남상선		

심사청구 : 있음

(54) 신경 억제 화합물을 방출시키기 위한 이식장치(IMPLANTING DEVICES FOR RELEASE OF NEUROINHIBITORY COMPOUNDS)

요약

본 발명은 밀 선택된 뇌 영역에 대하여 신경억제 화합물을 국소적으로 방출하는 정전 장치의 이식을 경유하여 운동 장애를 경감시키기 위한 방법에 관한 것이다. 이 방법에 의해 치료된 병리학적 질환으로는 파킨슨 운동 장애, 헌팅턴무도병, 및 간질병 유발 발작 활동이 잇다. 파킨슨 병의 치료에 있어서, 이식될 표적 영역은 시상하 핵, 담창구 내, 및 흡질 세망부이다. 간질의 치료에 있어서, 이식편은 뉴론성 활동과다의 간직병 유발 병소 영역에 놓일 수 있다. 장치는 GABA, GABA아고니스트, GABA강화제, 행동잠재력 차단제, 전압 의존성 칼슘 채널 차단제, 및 글루타메이트 길항제와 같은 신경억제 화합물을 방출하는 중합체 이식편일 수 있다. 또는 달리, 장치는 신경억제 화합물을 분비하는 살아 있는 세포를 함유할 수 있다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

신경 억제 화합물을 방출시키기 위한 이식장치(IMPLANTING DEVICES FOR RELEASE OF NEUROINHIBITORY COMPOUNDS)

[도면의 간단한 설명]

제1도는 기저 신경절을 통하여 시상 및 피질에 이르는 특정 신경경로를 도시한다. 이 신경경로들은 파킨슨 운동장애 및 헌팅턴 무도병에 포함된 주요 경로들이다. 1: 흑질 치밀부(SNpc), 2: 흑질 세망부(SNpr), 3: 선조체, 4: 담창구 외(GPe), 5: 시상하핵(STN), 6: 담창구 내(GPi), 7: 시상, 8: 운동 피질, 검은색 화살촉은 그것로부터 화살표가 뻗어 있는 뇌 핵에서 기원하는 축색돌기의 뉴론 말단을 나타내고,

제2도는 파킨슨애에 대한 실험 모델인, 6-OHDA병변을 포함하고 있는 쥐의 행동방식의 변화의 차이를 나타내는 그래프도이다. 쥐들에게는 GABA를 방출하는 장치(흰색 사각형) 도는 대조 장치(검은색 마름모)를 삽입시켰고,

제3도는 실험내에서 중합체 막대로부터 GABA의 연속적 방출을 나타내는 그래프도이다. 30%의 GABA가 로딩되어 있는 PBS에서 WVAc 중합체 막대로부터 GABA의 누적 방출이 도표화되어 있고,

제4도는 실험적으로 파킨슨 운동장애를 보이는 원숭이의 시상하 핵에 놓여진 GABA-방출 이식편의 효과를 도시한다.

본 내용은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

청구항 1

활동 과다 질환을 보이는 개체에서 뉴론 경로의 비정상적인 행동 부분의 최소한 하나의 비정상적인 활동 과다 출력 뉴론의 활동을 감소시키기 위한 방법으로서, 뉴론 활동을 가지고 있는 최소한 하나의 뉴론에 인접하여 정전 장치를 이식하는 것으로 이루어지며, 상기 표적 뉴론은 비정상적인 활동-과다를 보이는 상기 출력 뉴론에 후시냅스적으로 위치하고 있고, 상기 표적 뉴론은 기능적인 시냅스 입력을 수용하며, 상기 정전장치는 상기 표적 뉴론에서 뉴론 활동을 억제하는 작용을 하는 최소한 하나의 화합물을 국소적으로 방출하고, 상기 억제로 상기 출력 뉴론의 비정상적인 활동과다가 감소되는 것을 특징으로 하는, 비정상적인 활동과다 출력 뉴론이 활동을 감소시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 표적 뉴론은 상기 출력 뉴론과 직접적인 시냅스적 연결관계에 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 표적 뉴론은 중간 뉴론과 직접적인 시냅스적 연결 관계에 있으며, 상기 중간 뉴론은 뉴론 신호를 상기 출력 뉴론에 전달하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 활동의 감소는 상기 개체에서 운동 장애의 경감을 실제화 시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 운동 장애는 파킨슨 운동 장애를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 운동 장애가 간질과 같은 발작 활동을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 출력 뉴론이 기저 신경절내에 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 표적 뉴론이 기저 신경절내에 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 표적 뉴론이 대뇌 피질내에 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 출력 뉴론이 대뇌 피질내에 위치하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 표적 뉴론이 글루타메이트를 분비하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 표적 뉴론이 최소한 하나의 GABA수용체를 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 개체가 헌팅턴 병을 가지고 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 하나의 화합물이 반-투과 벽을 가지고 있는 최소한 하나의 캡슐내에 함유된 살아있는 세포로부터 분배되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 화합물이 GABA 방출 세포로부터 분비되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 화합물이 NIT 또는 RIN세포로부터 분비되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 화합물이 억제성 신경펩티드를 방출하도록 유전적으로 처리된 세포로부터 분비되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18

파킨슨 운동 장애를 가지고 있는 개체의 파킨슨 운동 장애를 경감시키기 위한 방법으로서, 상기 개체의 기저 신경절내에 있는 미리 선택된 뇌 영역에 인접하게 정전장치를 이식시키는 것으로 이루어지며, 상기 장치는 상기 뇌 영역내에 있는 최소한 하나의 뉴론에서 활동-과다를 억제하는 작용을 하는 최소한 하나의 화합물을 국소적으로 방출하고, 상기 화합물은 GABA, GABA아고니스트, GABA강화제, 행동 잠재력 차단제, 전압 의존성 칼슘 채널 차단제, 및 글루타메이트 길항제로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 상기 억제는 상기 기저 신경절내에 있는 뉴론성 활동-과다를 파괴하고, 이 파괴는 상기 파킨슨 운동 장애를 경감시키는 작용을 하는 것을 특징으로 하는, 파킨슨 운동 장애를 경감시키는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 뉴론이 기능적 전시냅스 입력을 수용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 뇌 영역은 제1도에 예시된 경로의 군의 기능성 일부인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 뉴론이 제1도에서 표시된 d1,d2,e1및 e2의 군으로부터 선택된 축색돌기 군의 한 구성원인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

제18항에 있어서, 상기 뇌 영역은 시상하 핵, 담창구 내, 및 흑질 세망부로 이루어지는 군로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23

제18항에 있어서, 상기 화합물은 상기 장치내에 함유된 살아 있는 세포로부터 분비되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 세포가 NIT세포, 샘 유도 세포, 및 난관 유도 세포로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 세포는 상기 화합물을 분비하도록 유전적으로 처리된 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 화합물이 오메가-코노톡신인 것을 특징으로하는 방법.

청구항 27

제18항에 있어서, 상기 운동 장애가 파킨스 병에서 흑질의 도파민 방추뉴론의 소실과 관련된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

파킨슨 운동 장애를 보이는 개체에서 파킨슨 운동 장애를 경감시키기 위한 방법으로서, 뉴론 활동-과다를 보이는 상기 개체의 기저 신경절내에 있는 미리 선택된 뇌 영역에 인접하게 정전 장치를 이식시키는 것으로 이루어지며, 상기 장치는 상기 뇌 영역내에 있는 최소한 하나의 영역에서 활동-과다를 억제하는 작용을 하는 최소한 하나의 화합물을 국소적으로 방출하고, 상기 뉴론은 기능적 전시냅스 입력을 수용하며, 상기 억제로 상기 기저 신경절내에 있는 뉴론성 활동-과다의 파괴가 유도되고, 상기 파괴는 상기 파킨슨 운동 장애의 경감을 이루는 것을 특징으로 하는, 파킨슨 운동 장애의 경감 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 화합물은 GABA, GABA강화제, GABA아고니스트, 행동 잠재력 차단제, 전압 의존성 칼슘 채널 차단제, 및 글루타메이트 길항제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 30

간질병 모양의 발작을 보이는 개체에서 간질병 모양의 발작 활동을 개선시키기 위한 방법으로서, 개체의 뇌내에서 뉴론성 활동-과다를 가지고 있는 간질병 유발 영역에 인접하게 정전 장치를 이식시키는 것으로 이루어지며, 상기 장치는 상기 영역내의 최소한 하나의 뉴론에서 상기 활동-과다를 억제하는 작용을 하는 최소한 하나의 화합물을 국소적으로 방출하고, 상기 억제는 상기 뉴론성 활동-과다를 감소시키며, 상기 감소는 간질병 모양의 발작 활동을 개선시키게 되는 것을 특징으로 하는, 간질병 모양의 발작을 개선시키는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 화합물이 GABA, GABA아고니스트, GABA강화제, 행동잠재력 차단제, 전압 의존성 칼슘 채널 차단제, 및 글루타메이트 길항제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 간질병 모양의 발작은 상기 뉴론성 활당-과다의 병소를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 뇌 영역이 측두엽인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34

제30항에 있어서, 상기 화합물이 상기 정전 장치내에 있는 살아 있는 세포로부터 분비되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 세포가 NIT세포, RIN세포, 샘 유도 세포, 및 난관 유도 세포로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 세포가 상기 화합물을 분비하도록 유전적으로 처리된 것을 특징으로 하는 방법.

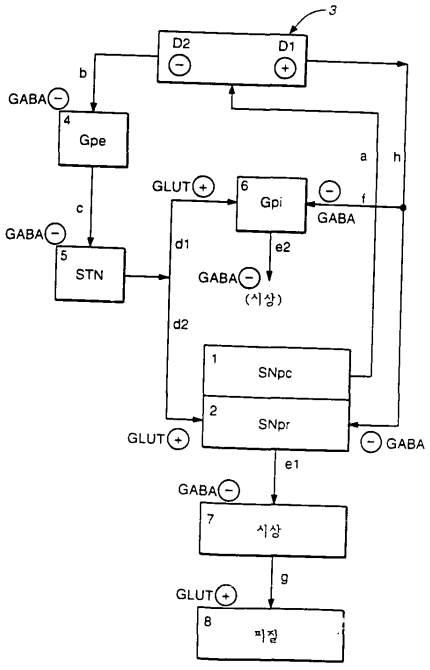
청구항 37

제5항에 있어서, 상기 화합물이 오메가-코노톡신인 것을 특징으로 하는 방법.

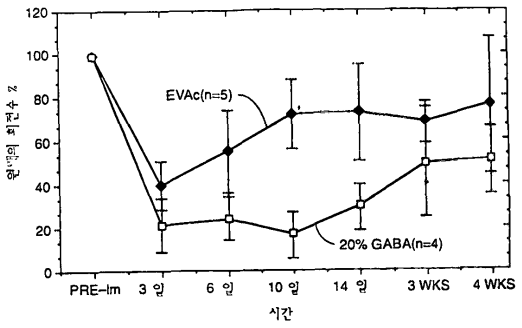
※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.

도면

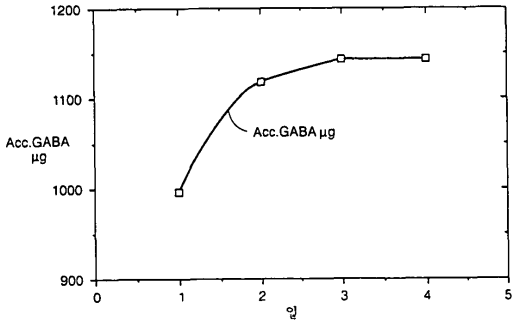
도면1



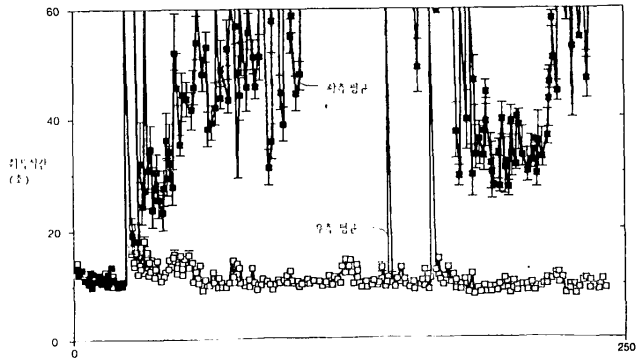
도면2


120
100
80
60
40
20
0
EVAc(n=5)
20% GABA(n=4)
PRE-Im
3 일
6 일
10 일
14 일
3 WKS
4 WKS
시간

도면3


1200
1100
1000
900
Acc.GABA µg
Acc.GABA µg
0
1
2
3
4
5
일

도면4


60
40
20
0
0
250