



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0020867

(43) 공개일자 2015년02월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/445 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0097880

(22) 출원일자 2013년08월19일

심사청구일자 2013년08월19일

(71) 출원인

한림대학교 산학협력단

강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)

(72) 발명자

신영주

서울특별시 강남구 도산대로78길 51, 201동 801호

(74) 대리인

특허법인태동

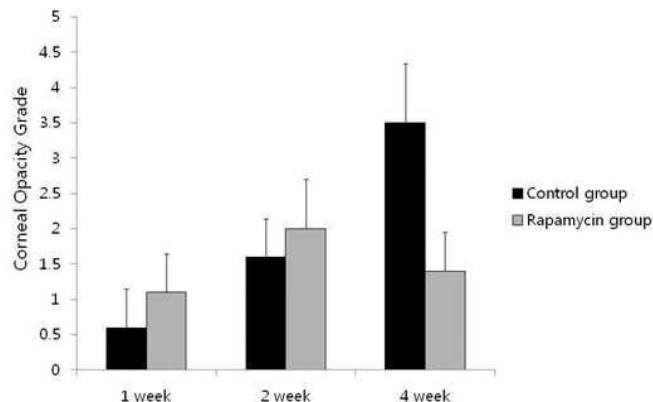
전체 청구항 수 : 총 3 항

(54) 발명의 명칭 라파마이신을 포함하는 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 각막 손상으로 발생하는 각막 혼탁을 방지할 수 있는 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 라파마이신을 처리할 경우, 각막 혼탁의 생성이 억제됨을 확인할 수 있었다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2012R1A1A2040118

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 2012년도 일반연구자지원사업 하반기

연구과제명 각막내피줄기세포의 배양과 분화 및 이식 연구

기 여 율 1/2

주관기관 한림대학교산학협력단

연구기간 2012.09.01 ~ 2015.08.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2010-0021571

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 2010년도 일반연구자지원사업 하반기

연구과제명 염증억제제와 항산화제제의 복합요법의 각막화상에 미치는 효과 연구

기 여 율 1/2

주관기관 한림대학교산학협력단

연구기간 2010.09.01 ~ 2012.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

라파마이신을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 각막 손상은,

각막 혼탁인 것을 특징으로 하는 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 각막 혼탁은,

각막 화상으로 말미암은 것을 특징으로 하는 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

명 세 서

기술 분야

[0001]

본 발명은 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 각막 손상으로 발생되는 각막 혼탁을 방지할 수 있는 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

각막 손상은 안구의 각막 조직이 손상되는 증상으로, 다양한 원인 중 각막 화학 화상이 가장 잘 알려져 있다. 각막 화학 화상은 광범위한 조직 손상과 영구적인 시력저하를 일으키는데, 급성기에 염증을 조절하는게 필수적이다. 후기에 생기는 각막의 혼탁과 신생혈관은 영구적인 시력저하의 원인이 될 수 있다.

[0003]

화학 화상으로 인한 각막의 신생혈관과 혼탁에 대한 치료로 몇 가지 약물의 효능이 연구되었다(Panda A, Jain M, Vanathi M, et al. Topical autologous platelet-rich plasma eyedrops for acute corneal chemical injury. *Cornea*. 2012;31:989-993; Dohlman CH, Cade F, Pfister R. Chemical burns to the eye: paradigm shifts in treatment. *Cornea*. 2011;30:613-614; Yi K, Chung TY, Hyon JY, et al. Combined treatment with antioxidants and immunosuppressants on cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells - chemically injured keratocyte reaction. *Mol Vis*. 2011;17:2665-2671). 하지만, 임상적으로 사용되는 약물들은 아직까지 각막의 혼탁과 신생혈관의 형성을 막는 예방적인 치료로 효과적이지 못한 실정이다.

[0004]

한편, 라파마이신(rapamycin)은 면역억제제로, 암치료와 장기이식의 거부반응의 치료에 사용되고 있다. 라파마이신은 mTOR(mammalian target of rapamycin)을 억제함으로써 작용하는데, 성장 인자나 영양에 의해 시작되는 다양한 상위 신호들은 mTOR 신호 경로로 통합된다. mTOR의 억제는 세포 주기의 정지, 세포 증식의 억제, 면역억제와 자가소화작용의 유도 등을 일으킨다. 최근에는 라파마이신이 폐섬유증과 복강 내 섬유증에 효과가 있다고 보고되었다(Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol*. 1997;41:275-313; Ito TK, Ishii G, Chiba H, Ochiai A. The VEGF angiogenic switch of fibroblasts is regulated by MMP-7 from cancer cells. *Oncogene*. 2007;26: 7194-7203)

선행기술문헌

특허문헌

- [0005] (특허문헌 0001) 각막 혼탁을 치료 또는 예방할 수 있는 약제에 관한 선행 특허로는, 대한민국 특허공개번호 제 10-1996-0033458호에, "푸마길롤 유도체 또는 그의 염을 함유하여 이루어지는 각막 혼탁 억제 조성물"이 공개된 바 있다.
- (특허문헌 0002) 또한, 대한민국 공개특허 10-2011-0116832호에는, "라파마이신(rapamycin)을 포함하는 TGFBI(TGF beta induced) 유전자 변이 각막 이상증(corneal dystrophy)의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물"이 공개된 바 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명에서는 각막의 손상 후 발생하는 각막 혼탁에 대한 라파마이신의 억제 효과를 확인한 후, 이를 바탕으로 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 개발하여 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0007] 본 발명은 라파마이신을 유효성분으로 포함하는 것을 특징으로 하는 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다. 각막의 화학 화상은 각막의 혼탁과 신생혈관을 증가시켜 실명을 일으킬 수 있다. 본 발명의 실험에 의할 경우, 각막 손상 4주 후에 라파마이신 처리군에서 각막 혼탁 점수가 양성 대조군에 비해 낮게 나타났다. 따라서, 라파마이신의 사용은 각막 손상 후 각막의 혼탁을 억제하는데 유용한 것이라 할 수 있다.
- [0008] 한편, 상기 본 발명의 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 있어서, 상기 각막 손상은 각막 혼탁이 수 있다. 이때, 상기 각막 혼탁은, 일 예로 각막 화상으로 말미암은 것일 수 있다.
- [0009] 본 발명의 각막 손상 예방 또는 치료용 약제학적 조성물에 있어서, 본 발명의 유효성분인 라파마이신은 본 발명의 전체 약제학적 조성물 중 경구용 약제는 0.00001mg/ml ~ 1000mg/ml, 점안용 약제는 0.0001mg/ml ~ 200mg/ml의 유효량으로 첨가될 수 있다.
- [0010] 본 발명에서 "라파마이신을 유효성분으로 포함하는"의 의미는, 본 발명의 약제학적 효과가 라파마이신으로부터 유래함을 의미하는 것이고, 라파마이신 외에 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 본 발명에서와 같은 효능을 보이는 다른 성분을 보조제로 포함할 수 있음을 의미한다.
- [0011] 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토오스, 수크로오스, 덱스트로오스, 만니톨, 전분, 솔비톨, 물 등을 포함하나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 부형제로, 현탁제, 습윤제, 윤활제, 감미제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0012] 본 발명의 약제학적 조성물은 안구에 직접 투여할 수 있으나, 그 외에 경구 또는 비경구 모두 가능하며, 비경구 투여는 정맥 내 주입, 피하 주입, 경피 투여, 근육 주입 등을 포함할 수 있다.
- [0013] 상기 조성물의 제형은 사용 방법에 따라 달라질 수 있으나, 경고제 (Plasters), 산제(Powders), 액제 (solutions), 유동엑스제(FluidextractsI), 유제(Emulsions), 현탁제(Suspensions), 정제(Tablets), 주사제 (Injections), 캡슐제(Capsules) 및 환제(Pills) 등으로 제조할 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 결정될 수 있으며, 안구에 직접투여하는 경우 액제(solutions), 유동엑스제(FluidextractsI), 유제 (Emulsions), 현탁제(Suspensions) 등으로 제조되는 것이 좋다.
- [0014] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체내에서의 흡수도, 불활성을 및 함께 사용되는 약물을 고려하여 결정하는 것이 좋으며, 유효성분인 라파마이신을 1일 기준으로 경구제와 주

사제는 0.00001mg/kg ~ 1000mg/kg으로, 점안용 약제는 0.0001mg/kg ~ 200mg/kg의 용량이 되게 투여할 수 있다.

발명의 효과

[0015] 본 발명의 라파마이신을 처리할 경우, 각막 손상의 증상인 각막 혼탁의 생성이 억제 및 치료됨을 확인할 수 있었다. 따라서, 라파마이신을 유효성분으로 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물은 각막 손상 예방 또는 치료용의 목적으로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 라파마이신의 첨가에 따른 각막 혼탁 치료 효과를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 이하, 본 발명의 내용을 하기 실시예를 통해 더욱 상세히 설명하고자 한다. 다만, 본 발명의 권리범위가 하기 실시예 및 실험예에만 한정되는 것은 아니고, 그와 등가의 기술적 사상의 변형까지를 포함한다.

[실험예 1: 각막 혼탁 분석]

[0018] 본 실험은 "ARVO Statement for the Use of Animals in Ophthalmic and Vision Research"에 따라 시행되었다. 8주 된 수컷 BALB/c 쥐를 NARA Biotech (Seoul, Korea)로부터 구입하였고, 실험 전 1~3일 정도 배양실에서 보관되었다. 배양실의 기온은 25℃로 유지되었고, 밤-낮 주기는 12시간씩으로 유지되었다(오전 8시 - 오후 8시; 오후 8시 - 오전 8시).

[0020] 각막의 손상을 유도하기 위해 우선 zoletil hydrochloride (30 mg/kg)과 xylazine hydrochloride (5 mg/kg)를 복강 내로 주사하여 마취를 시행하였다. 이후, 알칼리 화학 화상을 유도하기 위해 0.05 N NaOH를 적셔 우안에 30초 동안 올려놓았다. 이후 각막 표면은 생리 식염수 10 mL로 2분 동안 씻었다. 라파마이신(Sigma, St. Louis, MO)은 하루 한번 우안에 점안(1 mg/mL)하고, 복강 내로 주사(0.2 mg/kg) 하였다. 동물은 세 그룹으로 나누었다. 각막 손상을 입지 않은 음성 대조군 (n = 5), 각막 손상 후 PBS 주입을 받은 양성 대조군 (n = 5), 각막 손상 후, 라파마이신을 점안하고 복강 내 주사를 맞은 라파마이신군 (n = 5)으로 나누었다.

[0021] 각막 혼탁은 각막 손상 후 다양한 간격으로 분석하였다 (1주, 2주, 4주). 각막 혼탁은 0에서 4까지의 점수 체계를 이용하여(Luckett-Chastain LR, Gallucci RM. Interleukin (IL)-6 modulates transforming growth factor-betaexpression in skin and dermal fibroblasts from IL-6-deficientmice. Br J Dermatol. 2009;161:237-248), 0은 혼탁이 없고 완전히 투명한 각막일 때, 1은 약간 뿌옇고 홍채와 수정체가 보일 때, 2는 중등도의 혼탁이 있고 홍채와 수정체가 아직 보일 때, 3은 심한 혼탁과 홍채와 수정체가 거의 안보일 때, 4는 완전한 혼탁과 홍채와 수정체가 전혀 보이지 않을 때로 정의하였다. 각막 혼탁 점수는 (Mean $\pm$ SD, n = 5) 각 시술 후 경과 관찰 기간에 따라 계산하였다.

[0022] 각막 혼탁 점수를 도 1에 나타내었다. 도 1에서 보는 바와 같이 각막 혼탁 점수는 각막 손상 4주 후에 라파마이신군에서 양성대조군에 비해 낮게 나타났다(p = 0.009, Mann-Whitman U test, 도 1).

[0023] 따라서, 본 발명의 라파마이신이 각막 손상으로 말미암은 각막 혼탁의 예방 및 치료에 탁월한 효과가 있는 것으로 결론내릴 수 있었다.

도면

도면1

