(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.[7]
A61K 31/195

(11) 공개번호 10-2004-0053181
(43) 공개일자 2004년06월23일

(21) 출원번호 10-2004-7005660
(22) 출원일자 2004년04월16일
번역문 제출일자 2004년04월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2002/032776
(86) 국제출원출원일자 2002년10월16일
(87) 국제공개번호 WO 2003/032975
(87) 국제공개일자 2003년04월24일

(30) 우선권주장 60/329,655 2001년10월16일 미국(US)

(71) 출원인 더 트러스티스 오브 더 유니버시티 오브 펜실바니아
미국 19104 펜실바니아주 필라델피아 슈트 200 케스트너트 스트리트 3160

(72) 발명자 스톤,리차드,에이.
미국,펜실베니아19083,하버타운,수엘렌드라이브1720

(74) 대리인 청운특허법인

심사청구 : 없음

(54) ＧＡＢＡ 약제를 통한 안구 성장 및 근시의 조절 방법

요약

본 발명은 작용제 또는 길항제(단독 또는 다른 화합물과의 혼합물로)뿐만 아니라, 분류에 상관없이, 안구의 굴절 발달 및/또는 성장을 변경시키는 작용을 하는 어떠한 다른 약제 또는 조성물을 포함하는 치료학적으로 유효량의 적어도 하나의 GABA 약제 또는 화합물을 투여하여 대상 성숙 안구의 굴절 및/또는 성장을 변경시키는 단계를 포함하는 대상 성숙 안구에서 생후 안구 성장 및 안구 이상 발달을 제어하는 방법 및 조성물을 제공한다. 본 발명은 근시, 원시 또는 약시를 치료 또는 예방할 수 있는 방법 및 조성물을 더욱 제공한다.

대표도

도 1

색인어

안구, 근시, 원시, 약시, GABA, 수용체, 길항제, 작용제

명세서

기술분야

본 발명은 2001년 10월16일에 출원된 미국가출원 제60/329,655호를 우선권으로 주장하며 본 발명의 참고문헌으로 포함시켰다.

본 발명은 미국 국립 보건원의 지원번호 제EY-07354호의 보조를 받는다. 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 가질 수 있다.

본 발명은 생후 안구 성장 및 근시를 제어하는 것에 관한 것이다. 좀 더 구체적으로, 본 발명은 안구 발달에 영향을 주는 망막 기전에서 γ-아미노부틸산(GABA)의 영향 및 굴절 발달에서 GABA 수용체와 상호작용하는 약제 및 조성물의 영향에 관한 것이다.

배경기술

지구상에 4명 중 한명은 근시인 것으로 추정되고 있다. 적어도 이들의 절반은 축성 근시인데, 즉, 시축을 따라 안구가 연장되어 있는 것이다. 출생시, 인간의 안구는 축 방향이 비교적 짧아 어린 아이들에게 원시가 야기될 수 있다. 어린 시절에는, 안구가 성장하면서, 각막의 안구 길이 및 수정체가 길어지고 광학 특성이 변화된다. 이상적인 것은, 일정 거리에서 선명한 영상에 대한 교정이 요구되지 않는 정시안이다. 그러나, 안구가 너무 길어지면, 망막 면 앞에 먼곳의 영상 촛점이 위 치하게 되어 축성 근시가 야기된다. 한편, 안구의 길이가 너무 짧게 존재하면, 가까운 영상 촛점이 망막 면의 뒤에 위치하여, 그 결과 원시가 야기된다.

수많은 치료법 및 치료약이 안구의 앞쪽에 촛점을 맞추는데 적용되어 왔다. 대개 이들은 약제의 국소 적용을 통해 안구의 촛점능력을 차단하거나(원근조절로 불림) 또는 근거리 촛점 직무를 수행하는데 효과가 있는 추가적인 렌즈의 사용을 통하여, 근거리 촛점에 대한 필요성을 제거시키기 위한 시도로 사용되었다. 안구의 촛점 근육, 섬모근의 긴장을 풀게하는 국소 약제들은 조절마비제로 불리며 한 세기 동안 사용되어 왔다.

최근에는, 근시에 의해 안구가 망막 영상 퇴행을 겪게된다는 증거들이 알려졌다. 조류 또는 영장류에서 실험적으로 축성근시를 유도하면, 안구의 망막은 예를 들어 눈꺼풀을 닫거나 또는 영상-전파 고글(image-diffusing goggle)에 의해서 형성된 영상을 제거시킨다(Weisel and Raviola, *Nature* 266:66(1997)). 원숭이와 같은 영장류에서 유도된 실험 근시는 일반적인 인간의 축성 근시와 유사하다. 따라서 시력 진행(vision process)이 생후 안구 성장이 정상적으로 조절되며 굴절 오차가 동물에서 결정되는 것을 통해 분명하게 피드백(feedback) 기전에 기여하며, 이는 상기 기전이 신경성이고 망막에서도 일어날 수 있음을 의미한다.

시각적 입력과 연결된 생후 안구 성장에서 망막의 주요한 역할이 증명되었다(Wallman, *Progress in Retinal Research* 12:133-153(1993); Stone, In: Myopia Updateds:Proceedings of the 6th International Conference on Myopia , (Tokoro, ed) Tokyo:Spinger;241-254(1997)). 몇가지 망막 신경전달물질들이 굴절 발달 및 근시 병인론에 관여하고 있다(Stone, 1997;Fischer *et al* ., *J. Comp. Neurol* . 393:1-15(1998); Fischer *et al* ., *Nature Neuroscience* 2:706-712(1999);Fujikado *et al* ., *Curr. Eye Res* . 16:992-996(1997); Pickett Seltner *et al., Visual Neurosci.* 14:801-809(1997); Stone *et al., Proc. Natl. Acad. Sci* USA 86:704-706(1989); Stone *et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* . 42:557-565(2001)). 많은 망막 신경전달물질들은 하나 또는 다른 서브타입(subtype)의 망막 아마크린(amacrine) 세포에 위치한다. 시각 영상-조절된 안구 성장의 특징은 복잡하여 알려진게 적으며(Schaeffel et al., Vision Res. 39:1585-1589(1999)), 아마크린 세포의 관여 가능성은 내부 망막의 복잡한 영상 형태의 진행 과정 및 다수의 성분 기전이 정시화를 유도한다는 견해와 일치한다(Kolb, *Eye* 11:904-923(1997)). 미국 특허 제5,055,302호, 제5,122,522호 및 제5,356,892호(Laties and Stone)에는 혈관작용 소장 펩티드(VIP), PHI, 또는 이들 펩티드의 유사체 또는 피렌제핀(pirenzepine)을 각각 사용하여 성숙 동물의 비정상적인 생후 안구 성장을 제어하는 방법을 개시하고 있다.

실험 근시에 영향을 주는 다양한 신경약물학적 약제와는 대조적으로, 안구의 성장 및 굴절 발달을 완전한 영상 입력(visual input)과 함께 변화시키는 비교적 소수의 약제가 알려져 있는데, 아마도 안구 성장을 좌우하는 시각 의존적 기전이 약제 효과보다 우선하기 때문일 것이다. 예를 들어, 도파민 작용제, 아편제 및 bFGF(basic fibroblast growth factor)는 각각 형태-박탈(form-deprivation) 근시를 억제하나 안구의 성장 또는 비-폐색(non-occluded) 안구 굴절은 변화시키지 못 한다(Stone *et al.* , 1989; Rohrer *et al* ., *Exp. Eye Res* . 58:553-561(1994); Fischer *et al., Visual Neurosci* . 15:1089-1096(1998); 미국특허 제5,284,843호, 제5,360,801호 및 제5,571,823호). 비-폐색 안구의 성장을 감소시키고 원시 방향으로 굴절 이동을 유도하는 무스카린성 길항제의 발달상의 효과가 단일 연구에서 관찰되었다(Cottriall *et al., Exp. Eye Res.* 74:103-111(2002)). 병아리의 고글-비착용 안구(non-goggled eyes)의 성장 및 굴절에 영향을 주는 것으로 알려진 다른 약제는 카인산, N-메틸-D-아스파테이트, 테트로톡신과 같은 신경독소이다(Stone *et al* ., 2001;Fischer *et al* ., 1998; Wildsoet *et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* . 29:311-319(1998); Ehrlich *et al* ., In: Ciba Foundation Symposium 155:Myopia and the control of eye growth , (Bock; Widdows, eds) Chichester:John Wiley amp; Sons, pp. 63-88(1990); McBrien *et al., Vision Res* . 35:1141-1152(1995); 미국 특허 제5,637,604호 및 제5,461,052호).

GABA(γ-아미노부틸산)는 중심 신경 시스템 및 망막에 위치하는, 광범위하게 분포된 억제성 아미노산 신경전달물

질이다. 척추동물의 망막에서, GABA는 다양한 신경 세포 집단에 존재하며(Nguyen-Legros *et al., Microsc. Res. Tech* . 36:26-42(1997)), 아마크린 및 수평 세포의 신호전달에 관여한다(Kolb, 1997; Barnstable, *Curr. Opinion Neurobiol* . 3:520-525(1993); Slaughter, *Progress in Retinal and Eye Research* 14:293-312(1995)). 미국 특허 제5,385,939호 및 제5,567,731호(Laties and Stone)에는 $GABA_B$ 수용체의 길항제를 포함하는 성숙 동물 의 비정상적인 생후 안구 축성장을 억제하기 위한 조성물 및 γ-아미노부틸산 길항제를 투여하여 영장류 동물의 안구에서 약시의 발달을 완화시키고 제어하는 방법에 대해 기술하고 있다. 그러나, 최근까지, GABA나 이의 수용체가 안구의 말초신경 또는 안구의 비-망막 조직에 존재함은 알려지지 않았다.

다른 포유류와 마찬가지로, 병아리는 이의 망막내에서 내부 핵층의 GABA계 아마크린 세포, 수평 세포 및 전위 아마크린 세포인, 내외부 얼기층(plexiform)에 많은 신경 섬유를 갖는 신경절 세포층의 일부 뉴런을 함유한다(Fischer *et al* ., 1998; Agardh *et al* ., *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* . 27:674-678(1986): Mosinger *et al* ., *Exp. Eye Res.* 42:631-644(1986); Hamassaki-Britto *et al* ., *J. Comp. Neurol* . 313:394-408(1991); Watt *et al* ., *Brain Res* . 634:317-324(1994)). 따라서, 병아리는 당 분야에서 망막 연구용으로 인정되는 모델 동물로 사용되어 왔으며, 인간 및 다른 포유류를 포함하는 다른 척추동물을 대표할 수 있음이 증명되었었다.

GABA 수용체는 통상적으로 $GABA_A$, $GABA_B$ 및 $GABA_C$ 수용체의 세개의 주요 서브타입(subtype)으로 분류되었다(Chebib *et al., Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* . 26:937-940(1999)).

대부분의 $GABA_A$ 수용체는 복수의 서브유니트(subunit) 클래스(class)(α1-6, β1-4, γ1-3, δ, ε, θ 및/또는 π) 중 다섯개의 서브유니트를 포함하는 것으로 알려져 있다(Bernard *et al., Pharmacol. Rev* . 50:291-313(1998): Barnard, In: Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission ,(Mohler, ed.)Berlin, Springer, pp.79-99(2001)). $GABA_C$ 수용체는 다른 서브유니트 클래스의 단백질과 복합체를 형성하지 않는 것으로 알려진, 하나 이상의 서로 다른 세개의 ρ 서브유니트를 포함한다((Bernard *et al., 1998;* Bormann *et al.,* In: Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission ,(Mohler, ed.)Berlin, Springer, pp.271-296(2001)). 구별되는 약리학, 구조, 유전적 특징 및 기능(Bormann *et al* ., 2001)에도 불구하고, 최근 $GABA_C$ 수용체는 $GABA_A$ 수용체 패밀리의 $GABA_{A0r}$ 수용체 서브타입으로 재분류되었다(Bernard *et al* ., 1998). 따라서, 본 발명에서 일반적으로 사용되는 용어 '$GABA_A$ 수용체'는 비큐큘린(bicuculline)-감응 GABA 수용체 및 비큐큘린-비감응 '$GABA_{A0r}$ 수용체'의 큰 패밀리이고, ρ-함유 $GABA_A$ 수용체 서브세트는 이전에 '$GABA_C$ 수용체'라 하였었다.

$GABA_B$ 수용체는 아데닐레이트 사이클레이즈 또는 Ca^{++} 및 K^+ 채널과 결합된 메타보트로픽(metabotropic), G-단백질 연관 수용체이다. $GABA_B$ 수용체 기능 중 하나는 신경전달물질의 조절 및 신경펩티드의 방출이다(Bormann, Trends Pharmacol Scil. 21:16-19(2000); Bowery In: Pharmacology of GABA and Glycine Neurotransmission,(Mohler, ed.)Berlin, Spinger, pp.311-328(2001)).

$GABA_A$, $GABA_{A0r}$ 및 $GABA_B$ 수용체 서브타입은 각각 척추동물의 망막에서 광범위 하게 발현된다(Lukasiewicz et al., Cell Dev. Biol. 9:293-299(1998)). 사실, 뇌 조직에서 $GABA_{A0r}$ 수용체의 주된 위치는 감각신경망막이다. $GABA_A$ 수용체는 많은 타입의 망막뉴런에서 시냅스전 및 시냅스후 위치에 존재한다. $GABA_{A0r}$ 수용체는 주로, 그러나 독점적이지 않게 양극세포에서 발견된다. $GABA_B$ 수용체는 아마크린 및 신경절 세포에서 시냅스후에 위치하는 경향이 있다. 병아리에서 얻을 수 있는 결과들은 이러한 일반성과 일치한다.

면역조직화학에 의하면, $GABA_A$ 수용체는 망막의 내외부 얼기층 및 특정 타입의 망막 아마크린 세포체에 존재한다(Yazullar *et al., J. Comp. Neurol.* 280:15-26(1989)). $GABA_{A0r}$ 수용체는 또한 분명하게 양극 세포의 진행과 일치되게 두 얼기층 모두에 위치한다(Koulen *et al., J. Comp. Neurol* . 380:520-532(1997))). 병아리 망막의 인 시튜 부합법(In situ hybridization)에 의하면, 망막의 $GABA_{A0r}$ mRNA는 수평, 양극, 아마크린 및 신경절 세포의 체강(somata)과 일치됨이 확인되었다(Albrecht et al., Neurosci. Lett. 189:155-158(1995)). 그러나, 최근까지, $GABA_B$ 수용체의 생화학적 동정이나 망막 세포 수준에서의 위치는 알려지지 않았었다.

망막에서 GABA는 안구 성장 제어와 연관 가능성이 있는 도파민(Stone et al., 1989;Nguyen-Legros *et al* ., 1997; Kazular *et al* ., *Visual Neurosci.* 10:621-629(1993)), 및 아세틸콜린(Stone *et al* ., 2001; Hamassaki-Britto *et al* ., 1991;Agardh, *Acta Physiol. Scand.* 126:33-38(1986); Duarte *et al., J. Neurosci. Res* . 58:475-479(1999); Neal *et al* ., *Visual Neurosci* . 18:55-64(2001))을 포함하는 다른 신호전달물질과 함께 위치하고 및/또는 상호작용한다(Stone, 1997;Stone *et al* ., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:257-260(1988);Guo *et al* ., *Curr. Eye Res* . 14:385-389(1995)). 안구 발달에 GABA 수용체가 관련되어 있다는 첫번째 증거는 미국 특허 제5,385,939호 및 제5,567,731호(Laties and Stone)에 나타나있으며 성숙 동물의 비정상적인 생후 안구 축성장을 억제하는 $GABA_B$ 수용체의 길항제를 포함하는 조성물과 $GABA_B$ 길항제를 투여하여 영장류 동물의 안구에서 약시의 발달을 경감시키고 제어하는 방법에 대해 기술하고 있다. 이후 보고서에서, 많은 GABA-함유 망막 뉴런은 퀴스퀄산(quisqualic acid) 독성에 비교적 내성이 있었으며, 실험 근시는 상기 신경독소를 안구 투여한 후 발달하였다. 이는 망막 GABA가 어느 정도 근시성 안구 성장과 관련이 있음을 시사하나(Fishcer *et al* ., 1998), 본 발명자의 $GABA_B$ 수용체의 길항제에 대한 초기 조사를 제외하고는 아직까지 입증되지 않고 있었다. 따라서, 당 분야에서는 본 발명에 이르기 까지 생후 안구성

장 제어, 굴절 발달 또는 근시에서의 GABA $_B$ 수용체의 역할에 대한 직접적인 증거, 또는 다른 GABA 수용체 서브타입 또는 GABA 약제 기전의 연관에 대한 설명이 없었으며, 주어진 예측불가능한 생물학적 시스템의 성질인, 망막 GABA의 기능이 알려지지 않았었고, 따라서 그에 대한 연구가 필요한 상태였었다. 또한, 축과 적도부 크기에서 안구를 발달시키는 생후 안 구 성장에 대해 작용하는 조성물 및 이를 사용하는 방법에 대한 요구가 남아있었다.

-발명의 요약-

본 발명은 안구 발달에 영향을 주는 망막의 γ-아미노부틸산(GABA)과 상호작용하는 약제의 효과를 증명하는 직접적인 증거를 제공하며, 생후, 발달중인 안구에서 안구 성장 및 굴절 발달을 제어하고 근시의 제어를 포함하는 조성물 및 방법을 포함한다. 제어된 분석에서, 일부는 근시를 유도하기 위해 일측 고글을 착용하였으며, 주요 GABA 수용체 서브타입의 작용제 또는 길항제를 유리체내 주사로 날마다 투여받은 대상 안구를 굴절률측정법을 통해 연구하고, 초음파와 캘리퍼스 측정법으로 안구 발달상의 상기 약제의 효과를 평가하였다.

GABA $_A$ 또는 GABA $_{A0r}$ 수용체에 대한 길항제는 형태-박탈 근시를 억제하였다. GABA $_A$ 길항제는 축 면에서보다 적도부에서 근시 성장을 더욱 억제시키고; GABA $_{A0r}$ 길항제는 축과 적도부에서 동일하게 억제시켰다. 테스트시, GABA $_A$ 작용제가 아닌, GABA $_{A0r}$ 작용제는 테스트 동물의 고글착용 안구의 근시성 굴절을 변화시켰다. GABA $_B$ 수용체의 작용제보다, GABA $_B$ 수용체의 길항제는, 또한 고글착용 안구의 적도부 팽창보다 더욱 효과적으로 축 성장을 억제시켜 근시 발달을 느리게 하였다. 망막 GABA 함량은 고글 착용 안구에서 약간 감소되는 것으로 나타났다.

고글 비착용 안구에 투여하였을 때, GABA $_A$ 및 GABA $_{A0r}$ 작용제 및 길항제는 또 한 안구 성장을 종종 촉진시키면서 안구 성장을 변화시켰다. 그러나, 단지 GABA $_A$ 작용제만이 근시성 굴절을 유도하는 것으로 나타났다. 상기 제제의 일부는 축으로 안구 성장을 촉진하였으나 적도부에서는 아니였다. GABA $_B$ 작용제 및 GABA $_B$ 길항제는 또한 안구 성장을 촉진하였으나 굴절을 변경시키지는 않았다.

따라서, 본 발명에서 확인한 바에 따라서 GABA $_A$, GABA $_{A0r}$, 및 GABA $_B$ 수용체에 작용하는 약제는 생후 안구에서 안구 성장 및 굴절 발달을 조절한다. 안구에 대한 상기 약제의 해부학적 효과는 단순히 안구 크기가 아닌 안구 형태를 통제하였다. 망막 활동 위치는 알려진 GABA, 이의 수용체 및 형태-박탈 안구에서의 변경된 망막의 생화학과 일치하였다.

따라서, 본 발명의 목적은 어린 동물 또는 어린이의 안구 성장 및 굴절 발달을 효과적으로 변경시킬 수 있는 GABA 수용체의 작용제 또는 길항제 또는 다른 화합물을 제공하는 것이다. 상기 변경은 바람직한 제제를 통해 근시성 안구의 축 연장 또는 적도부 팽창을 억제하는 것과 같은 억제 또는 전환일 수 있다. 상기 변경은 또한 바람직한 제제에 의한 원시의 억제 또는 전환을 통해서 안구 성장의 촉진 및 원시의 감소를 포함시킬 수 있다. 본 발명은 또한 적어도 하나의 GABA 약제 또는 화합물, 또는 다른 클래스의 약제를 치료학적 유효량으로 안구에 투여하여 대상의 성숙 안구의 망막 GABA 수치를 조절하는 단계를 포함하는 대상 성숙 안구의 생후 안구 성장 및 안구 이상의 발달을 제어하는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명의 목적은 성숙 안구의 망막에 존재하는 GABA $_A$, GABA $_B$ 또는 GABA $_{A0r}$ 타입의 GABA 수용체에 작용하는 조성물; 및 방법을 제공하는 데 있으며, 상기 조성물은 안구의 망막에 존재하는 적어도 하나의 GABA 수용체 타입에 대한 적어도 하나의 작용제(agonist)를 치료학적 유효량으로 바람직하게 투여된다. 바람직한 다른 실시예에 있어서, 안구의 망막에 존재하는 적어도 하나의 GABA 수용체 타입에 대한 적어도 하나의 길항제(antagonist)를 치료학적 유효량으로 포함하는 약제 또는 화합물의 투여 단계를 제공한다.

본 발명의 다른 목적은 또한 상기 방법 및 조성물을 제공하는 것으로, 상기 조절 단계는 생후 대상 안구에서 근시를 억제 또는 전환(reversing)시키는 단계를 포함한다. 바람직하게, 안축성장 또는 유리체방 깊이는 근시 굴절이 감소하는 것과 상응되게 감소된다. 또 다른 바람직한 실시예에서, GABA $_A$ 수용체의 작용제 또는 길항제의 치료학적 유효량을 안구 투여에 적합한 pH로 완충된 담체 또는 희석제와 함께 성숙 안구에 투여한다. GABA $_A$ 수용체 길항제의 예로는 SR95531 또는 비큐큘린이 있다. 또 다른 바람직한 실시예에서, GABA $_{A0r}$ 수용체의 작용제 또는 길항제의 치료학적 유효량을 안구 투여에 적합한 pH로 완충된 담체 또는 희석제와 함께 성숙 안구에 투여한다. GABA $_{A0r}$ 수용체의 작용제는 CACA가 있으며, GABA $_{A0r}$ 수용체의 길항제로는 TPMPA가 있다. 다른 바람직한 실시예에서, GABA $_B$ 수용체의 작용제 또는 길항제의 치료학적 유효량을 안구 투여에 적합한 pH로 완충된 담체 또는 희석제와 함께 성숙 안구에 투여한다. GABA $_B$ 수용체의 작용제는 바크로펜(baclofen)이 있으며, GABA $_B$ 수용체의 길항제로는 CGP 46381이 있다.

본 발명의 목적은 또한 상술한 방법 및 조성물을 제공하는 것으로, 상기 조절 단계는 생후 대상의 안구에서 안구성장을 유도하고 원시를 감소(후자는, 굴절의 근시 전이를 촉진시켜서)시키거나, 또는 이들의 조합을 포함한다. 바람직하게, 감소된 원시성(또는 증가된 근시성) 굴절, 및 원시쪽으로 가는 경향의 감소와 상응하여 축 성장 또는 유리체방 깊이가 높아진다. 바람직한 실시예에서, GABA 수용체의 작용제 또는 길항제의 치료학적 유효량을 안구 투여에 적합한

pH로 완충된 담체 또는 희석제와 함께 성숙 안구에 투여한다. GABA $_A$ 작용제는 무시몰(muscimol)이 있고, GABA $_{A0r}$ 길항제는 TPMPA가 있다.

본 발명의 다른 목적은 동물의 성숙 안구에서 생후 안구 성장 및 안구 이상 발달을 제어하기 위해 사용되는 GABA 제제의 효과를 결정하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 목적, 장점 및 새로운 특징을 이하 상세한 설명, 실시예 및 도면에서 구체적으로 설명하며, 이들은 모두 본 발명을 설명하고자 하는 목적으로, 본 발명을 한정하고자 함이 아니며, 이하의 검토는 당 분야의 당 업자들에게 자명하거나 또는 본 발명의 실시를 통해 알 수 있다

도면의 간단한 설명

이하 본 발명의 요약, 구체적인 실시예는 첨부된 도면을 결합하여 읽으면 더욱 이해할 수 있다.

도 1A -1C는 고글 착용 안구의 굴절에 대한 약제의 효과를 나타낸 그래프로, 약제는 근시에 대해 활성을 나타내었다. 도 1A는 GABA $_A$ 수용체에 대해 선택된 약제의 굴절에 대한 효과를 나타내며, 도 1B는 GABA $_{A0r}$ 수용체에 대해 선택된 약제의 굴절에 대한 효과이며, 도 1C는 GABA $_B$ 수용체에 대해 선택된 약제의 굴절에 대한 효과를 나타낸다. 비교 대조구인, 매개체(vehicle)만을 치료받은 고글착용 병아리를 다른 결과와 대조구의 구별을 위해 망상선으로 표시한 막대로 나타내었다. n= 각 코호트(cohort)의 병아리 수. 결과는 고글착용에서 대측성(contralateral) 대조 안구를 뺀 차이로 나타내었다. *P* -값은 약제처리 고글착용 및 대측성 매개체-처리 고글비착용 안구간의 차이를 원-웨이 분산분석법(ANOVA)의 사용에 적용하였다. n.s. = 중요하지 않음.

도 2는 고글 착용 안구의 크기(dimension)에 대한 GABA $_A$ 및 GABA $_{A0r}$ 선택적 약제(작용제 및 길항제)의 효과를 나타내는 그래프로, 약제는 과다한 근시성 안구 성장을 억제하는 활성을 나타내었다. 각 실험군의 병아리 수는 도 1에 나타내었다. 매개체만을 처리한 고글 착용 병아리인 비교 대조구는 다른 결과와 대조구를 구별하기 위해 망상선으로 표시된 막대로 나타내었다. 결과는 고글착용에서 대측성 대조 안구를 뺀 차이로 나타내었다. *P* -값은 약제처리 고글착용과 대측성 매개체-처리 고글비착용 안구간의 차이에 원-웨이 ANOVA를 적용하였다. n.s. = 중요하지 않음.

도 3은 고글 착용 안구의 크기(dimension)에 대한 GABA $_B$ 선택적 약제(작용제 및 길항제)의 효과를 나타내는 그래프로, 약제는 과다한 근시성 안구 성장을 억제 하는 활성을 나타내었다. 각 실험군의 병아리 수는 도 1에 나타내었다. 매개체만을 처리한 고글 착용 병아리인 비교 대조구는 다른 결과와 대조구를 구별하기 위해 망상선으로 표시한 막대로 나타내었다. 결과는 고글착용에서 대측성 대조 안구를 뺀 차이로 나타내었다. *P* -값은 약제처리 고글착용과 대측성 매개체-처리 고글비착용 안구간의 차이에 단일 ANOVA를 적용하였다. n.s. = 중요하지 않음.

도 4는 표시한 바와 같이 고글비착용 안구에서의 굴절에 대한 약제효과를 나타내는 그래프이다. 총 ANOVA에서 확인된 굴절 효과를 갖는 세개의 약제를 나타내었으며, 무시몰만이 대측성 매개체 처리 안구와 비교하여 약제 처리 안구의 굴절에서 통계적으로 상당한 전이를 유도하였다. 도 4의 각 구획에서 각각의 투약 효과를 구별하기 위해 막대를 명암처리하였다. *P* -값은 약제 효과의 통계적 효과를 평가하기 위해 투-웨이 반복 측정 ANOVA(반복적인 요소로 안구를 사용한 단일 요소 반복)를 적용하였다. n.s. = 대측성 매개체-처리 안구 비교에 대해 약제-처리에서 중요하지 않음. † = 투약 비교에서 통계적 유의성에 도달한 효과이며, 매개체-처리 안구와 비교한 약제-처리에서는 아님.

도 5는 적어도 하나의 변수에 영향을 주는 약제의 고글비착용 안구에서 용량에 따른 약제 효과를 나타내는 그래프이다. 각 코호트의 병아리 수는 도 4에 나타낸 바와 같다. 각각의 투약 효과를 구별하기 위해 막대를 명암처리하였으며, 도 5의 각 구획에서, 명암 처리는 각 투약 수치와 일치한다. *P* -값은 약제 효과의 통계적 효과를 평가하기 위해 투-웨이 반복 측정 ANOVA(반복 요소로 안구를 사용한, 단일 요소 반복)를 적용하였다. n.s.= 중요하지 않음. ‡ = 용량-안구 상호작용에서만 통계적 유의성에 도달한 효과이며, 대측성 매개체-처리 안구 비교에 대한 약제-처리에서는 아니다.

발명의 상세한 설명

동물 또는 인간 안구의 일반적인 시각 기능에서, 빛은 수정체를 통해 통과하여 영상을 형성하고, 이는 망막을 통해 받아들여지며, 망막은 상기 정보를 광신경에 전달하고, 광신경은 이를 다시 뇌로 보낸다. 망막 신경화학물질(즉, 신경-활성 화학 화합물)은 시각 과정의 핵심 성분이다. 좀 더 구체적으로, 빛 형성 영상은 망막의 빛 수용체, 로드(rods) 및 콘(cones)을 통해 인지된다. 뇌로 영상 정보를 전달하는 정상적인 과정에서, 광수용체와 연결된 망막 신경 세포는 신경화학물질을 방출하고 전기적 신호를 통과하여 정보를 망막 네트워크의 일부인 인접한 망막 세포에 전달하여 공식

화된 양질의 신호를 광신경에 이르게 한다. 상기 광수용체는 광 에너지를 전기 및/또는 화학적 신호로 변화시키는 변환기로 작용한다.

동물의 안구가 생후 성장 기간 동안 시각이 박탈되거나(예를 들어, 투명한 또는 영상 뒤틀림 고글이 안구상에 고정되어서) 망막 영상 분해를 겪게되면, 일반적으로 비정상적인 안구 성장에 의해 근시가 야기된다. 영상 박탈 또는 분해 기간 동안, 특정한 망막 신경화학물질의 대사가 변경되어 망막에서 이들의 농도가 변화하게 된다. 구체적으로, 성숙 조류 또는 영장류의 안구 영상 박탈 기간에, 상기 화학 변경은 근시를 야기하는 과다한 안구 성장과 동시에 망막에서 발생된다.

본 발명은 GABA 수용체와 상호작용하는 안구 약제 또는 조성물을 투여하여 어린, 성숙 동물 또는 인간의 안구에서 생후 안구 성장 및 굴절 이상의 발달을 제어할 수 있는 방법을 포함한다. 근시에서 감소되는 것으로 나타나는 GABA의 망막 수치 조절에 의해 활성 약제가 작용한다. GABA 약제에 대한 성장 반응이 복잡하나, GABA 수용체의 작용제 또는 길항제가 형태-박탈 근시의 진행 및 정상적인 영상 입력를 갖는 안구 성장에 모두 영향을 주면서, 안구 성장을 변경시키는 증거를 본 발명에서 제공된다. 형태-박탈 근시성 안구에서의 변경된 GABA의 망막 농도가 중간 정도인 반면, 다양한 테스트 동물에서 변화의 일관성은 안구 성장 제어에 망막 GABA-계 뉴런이 관여됨을 뒷받침한다. GABA가 다양한 망막 뉴런에 의해 발현된다는 것과 함께, GABA 및 이의 수용체의 안구 위치가 알려진 사실에서, 본 발명에서 확인된 것들은 망막이 안구 성장을 조절하고 망막 GABA가 굴절 발달을 조절할 수 있다는 원리를 더욱 뒷받침한다.

대략적으로 말하면, 생후 성숙 동물의 안구에서 근시, 난시, 약시 또는 이와 유사한 안구 이상 장애의 발달 또는 진행은 신경화학물질 존재의 생후 안구 제어를 통해서, 또는 상기 신경화합물의 작용제 또는 길항제를 통해서 억제할 수 있으며, 일상적으로 근시가 야기되는 어린 동물의 안구 성숙 단계 동안의 조건하에서 상기 신경화학물질이 변경될 수 있는 환경을 포함한다. 상기 근시 예방 또는 치료는 신경화학물질, 이의 작용제 또는 길항제 또는 안구 성장 및 굴절 발달에 영향을 주는 다른 조성물의 투여를 통해 수행된다. 선택적으로, 또한, 자연적으로 발생한 신경화학물질의 합성, 저장, 방출, 수용체 상호작용, 재흡수, 또는 분해 단계에서 작용 하여 상기 자연적으로 발생한 신경화학물질의 조직 수치 및/또는 생체이용률에 영향을 주는 약제를 투여하는 것을 통해 수행되며, 상기 신경화학물질, 또는 이의 작용제 또는 길항제는 근시성 또는 원시성 안구의 성장 및 굴절 발달에 영향을 준다.

영장류와 조류 안구의 분명한 해부학적 차이에도 불구하고, 병아리의 영상-박탈 유도 근시('형태-박탈 근시')는 병아리와 어린 원숭이에서 수행된 연구에서 나타난 바와 같이 영장류의 것과 매우 유사하다. 상기 두 종에서, 제시된 증거는 생후 안구 성장의 제어는 실질적으로 국소적이고, 안구내에 위치하며, 분명하게 망막에서 유래됨을 뒷받침한다. 닭은 빠르게 성숙하기 때문에, 본 발명과 관련된 연구를 수행하기 위해 갓태어난 병아리를 대개 사용하였다.

유용한 병아리 모델은 형태-박탈 모델로, 한쪽 안구의 시야가 고글 또는 눈꺼풀 셔터로 덮혀져서 동측 안구 확장 및 근시가 야기된다. 이 경우에, 형태-박탈 근시는 어린이의 근시를 지연시키는 데 유용 가능한 제제를 동정하기 위해 사용된다. 상술한 병아리 모델에서, 일부 병아리는 근시를 유도하기 위해 일측 고글을 착용하고 날마다 주요 GABA 수용체 서브타입에 대한 작용제 또는 길항제를 유리체내 주사를 통해 투여 받았다. 이후 상기 안구에 대해 굴절률측정법 및 초음파 및 캘리퍼스 측정법으로 연구하여 안구 발달에 대한 약제의 작용을 평가하였다. 일측 고글을 착용한 다른 병아리들의 망막은 비교 목적을 위해 GABA 함량을 분석하는데 사용하였다.

본 발명에서 사용되는 용어에 의하면, 신경화학물의 작용제 또는 길항제는 망막 조직에서 신경화학물질의 활성에 영향을 주는 화합물이다. 작용제는 수용체를 활성화시켜서 세포내 반응을 야기시키는 제제이다. 따라서, 작용제는 세포내 조절(regulatory) 화합물의 효과와 유사하다. 본 발명의 목적을 위해서, 신경화학물질의 길항제는 망막 조직에서 신경화학물의 활성을 방해하고 막는 화합물로, 효과적으로 작용제의 활성을 억제하며, 따라서 효과적으로 성숙 동물의 과도하거나 비정상적인 생후 안축성장을 억제한다. 상기 길항제는 과도하거나 비정상적인 축 성장 및/또는 적도부 팽창을 일반적으로 야기하는 조건하에서 유용하다. 안구 투여에 대해 상술하였고, 일반적으로 바람직하나, 적절한 환경에서는 전신(systemic) 투여도 적용할 수 있다.

<u>형태-박탈 근시에 대한 GABA 약제의 효과</u> . GABA 약제의 각 클래스의 제제를 근시성 진행을 변경시키기 위한 본 발명의 다양한 실시예에서 사용하였다. $GABA_A$ 수용체의 작용제가 아닌 길항제는 형태-박탈 근시에 대해 특이한 억제 활성을 나타내었다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 비큐큘린 및 SR95531의 수용체의 길항제는 각각 고글 아래 안구의 유리체방의 적도부 팽창을 뚜렷하게 감소시켰다. 고글착용 안구의 축 크기를 상당하게 변경시키지 않고, 단지 SR95531만이 근시성 굴절의 감소를 야기시켰다. 어떤 경우에는, $GABA_A$ 길항제가 고글착용 안구 성장에서 주로 적도부 크기를 억제하는 것으로 보고된 제1 클래스의 약제를 대표하였다.

그러나, 본 발명의 다른 바람직한 실시예에서, $GABA_{A0r}$ 수용체의 길항제인 TPMPA는 GABAA 수용체의 길항제보다 실험 근시에 대해 더욱 강력하였다. 초음파 측정에 의하면 TPMPA는 광범위하게 근시성 굴절 전이를 제거하고 안축 길이와 유리체 방 깊이를 상당히 감소시켰다. $GABA_{A0r}$ 수용체의 작용제인 CACA는 고글착용 안구의 굴절에 대

해 중간정도의 이상성(biphasic) 효과를 가지나, CACA에 의한 크기 측정은 변경되지 않았다.

GABA $_B$ 선택적 약제인 작용제와 길항제는 어느 정도의 항-근시성 활성을 나타내었다. 길항제 CGP46381은 근시를 억제시키고 축, 유리체방 및 적도부 팽창을 제한하는 가장 효과적인 약제였다.

고글비착용 안구에 대한 GABA 약제의 효과 . 고글착용 안구에서 GABA 약제의 각 클래스의 제제는 고글비착용 안구의 발달에 영향을 주었다. 특정 실시예에서, GABA $_A$ 및 GABA $_{A0r}$ 수용체 서브타입과 상호작용하는 약제가 가장 효과적인 것으로 증명되었고, GABA $_B$ 수용체에 대해 선택적인 제제는 촉진 효과 가능성이 적게 나타났다. 본 발명의 바람직한 실시예에서는, 축 및 유리체방 길이의 증가뿐만 아니라 적도부 직경도 팽창되었다. 무시몰은 통계학적으로 상당한 근시성 굴절 전이를 유도하는 것으로 테스트된 유일한 약제이다. 아마도, 다른 약제를 투여받은 고글비착용 안구는 안구의 광학요소가 연장된 축 성분에 대한 보상때문에 정시안으로 존재하였을 것이다.

다른 실시예에서, GABA $_A$ 수용체의 길항제인 SR95531은 또한 축 및 유리체 방 길이를 증가시켰으나, 굴절에 대한 효과는 통계학적 중요성에 도달하지 못하였으며, 고글 비착용 안구의 적도부 크기를 변경시키지 못하였다. 일 실시예에서, 작용 제 CACA는 굴절 변경 또는 적도부 직경에 대한 영향없이 중간정도로 축 성장을 촉진시키는 것으로 나타났다.

비교에 의하면, 다른 실시예에서, GABA $_{A0r}$ 수용체의 길항제인 TPMPA는 또한, 굴절 변경없이 축 연장 및 유리체방 깊이를 촉진시켰다. TPMPA-처리 고글 비착용 안구에서 실제로 적도부 크기가 감소됨에 따라 TPMPA 효과의 기하학적 특징은 특이하였다.

고글비착용 안구의 안구성장을 촉진시키고 근시쪽으로 굴절 전이를 유도하는 GABA 약제의 능력은 이러한 제제들이 원시를 치료하는데 유용성을 갖는다는 의미이다. 원시에서, 안구가 비교적 짧은 경향이 있으나, 안구 성장을 촉진시켜 이러한 문제를 교정할 수 있다. 원시에서 원시성(또는 '플러스') 굴절 이상은 감소되거나 또는 굴절의 근시성('마이너스') 전이가 원시성 굴절 이상을 감소 또는 중화시는 것처럼 GABA 약제를 통해 또한 감소 또는 교정시킨다. 원시 및 근시의 성장 및 광학 효과는 반대이므로, 열린 안구에서의 '근시 유도'는 원시 치료의 가능성을 확립시켰다. 어린이의 원시가 사시 및/또는 약시를 야기할 수 있으므로, 이는 본 발명의 다른 응용 분야이다.

근원적인 약제학적 기전 . GABA 약제의 효과는 복잡하기 때문에, 그들의 근원적인 약제학적 기전을 분명하게 설명하기란 어렵다. 어느 실례에서는, 작용제 및 길항제가 유사한 성장 효과를 나타내었다. 용량-반응 곡선이 복잡한 경향이더라도, 최적의 유효한 약제 용량은 테스트한 범위의 중간에서 나타났다. U-형태 또는 역 U-형태 용량 반응 곡선(호르메시스(hormesis)라 함)은 약제에 대한 생물학적 반응으로 점점 인식되어왔다(Calabrese et al., Trends Pharmacol. Sci. 22;285-291(2001)). 생체이용률 및 다른 약물동력학적 고찰 및 가설에 집착하지 않고, 본 발명자는 안구 반응은 망막 GABA 수용체 서브타입의 다양성을 반영하는 것이라고 주장한다(Barnard *et al* ., 1998; Barnard, 2001; Bormann *et al* ., 2001).

또한, 일례에 있어서, 본 발명의 조성물 및/또는 방법에 따른 치료의 결과에 의한 안구의 생화학적 변화는 최근 이용가능한 방법을 통해 탐지가능하지 않았다. 그럼에도, 이러한 변화는 여전히 발생하며 안구의 성장 및/또는 굴절 제어 또는 변화에 효과를 나타내는데 충분하였다.

망막 GABA의 분자 서브유니트 조성물은 광범위하게 특징화되지 않았으며; 주요 GABA 수용체 서브그룹내에서, 최근 연구된 약제들은 복수의 수용체 서브타입과 상호작용할 수 있었다. 따라서, GABA 약제에 대한 안구 성장 반응은 GABA 수용체의 복잡한 망막 분포, 망막내의 GABA 수용체 서브유니트의 특정 타입, 안구 성장 제어에 관여하는 다른 망막 세포와 GABA 계 뉴런의 상호작용, 및/또는 특정 또는 복수의 GABA 수용체 서브유니트에 대한 구별되는 약제 친화력을 반영하는 것이다. 근원적인 기전에 대한 지식은 본 발명 자체에 대해서 효과가 없었다.

GABA 약제 및 안구 형태 . 신경독소는 헤미고글(hemigoggle)을 착용한 안구의 유리체방 벌지(bulge)(Wallman, 1993; Wallman et al., Science 237:73-77(1987))를 포함하는 유리체강에 효과를 나타내었으며(Wildsoet, *et al* ., 1998; Calabrese *et al* ., 2001), 실험 근시에서 적도부 팽창이 아닌 축 연장을 억제하는 도파민성 및 무스카린성 약제의 활성(Stone, 1997; Stone, 1989; Stone *et al* ., *Exp. Eye Res* . 52:755-758(1991)), 및 지속적인 조명 상태하에서 사육된 병아리의 초기 반응에 따른 선택적인 안구의 축 연장(Stone *et al* ., Vision Res. 35:1195-1202(1995))은 각각 유리체방 형태의 망막 제어를 암시하였다. 그러나, 본 발명에서 개시한 성장 효과는 아마도 망막 신호전달을 반영하기 때문에, GABA 약제에 대한 안구 반응은 안구 형태의 망막 제어에 유사하게 영향을 주었다. 특정 약제에 따라서, 아마도 상응하는 수용체 서브타입에 따라, 시각적 입력이 사전에 손상되었는지 완전하였는지에 의해, GABA 제제는 안구 형태에서 일반되게 선택 축 또는 선택 적도부 효과를 나타났다.

예를 들어, GABA $_A$ 및 GABA $_{A0r}$ 수용체는 안구 형태를 조절하는 데서 독특한 역할을 갖는다. 고글착용 안구에서, GABA $_A$ 작용제 또는 길항제는 각각 적도부 팽창을 억제하는 데 주로 작용하였으나, GABA $_{A0r}$ 길항제인 TAMPA는

축과 적도부 크기 모두에서 유사한 성장저해를 나타내었다.

안구 형태의 임상적 견지에서, 유리체방의 선택적인 축 연장은 많은, 그러나 모두는 아닌 인간의 근시성 안구의 형태적 특징으로 알려져 있다(Cheng *et al., Optom. Vis. Sci.* 69:698-701(1992); Mutti *et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41:1022-1030(2000)). 지금까지, 지속적인 조명을 통해 12:12 시간의 낮과 밤 주기에서 밤 주기의 파괴를 통한 초기 안구 성장 반응과 본 발명을 포함하는 GABA 약제 반응은 유리체방의 선택적인 축 연장을 유도하는 유일하게 알려진 또는 공개 된 조건이다.

동물의 성숙과정 동안 축-연장 근시를 억제하기 위한 치료는 안구 투여를 통해 유효량의 제제를 사용하여 투여하는 것이나, 치료 목적으로 점안약, 국소적용용 연고 또는 겔, 또는 경구 투여 알약, 정제 또는 액상제가 바람직하다. 또한, 대부분의 경우, 치료제는 통상적으로 점안약, 연고 또는 겔과 같은 약물치료의 국소 적용을 통해 인간 안구에 투여되나, 다른 약물 투여의 국소 방법이 또한 본 발명을 통해 수행되었다. 점안약은 통상적으로 안약 배지에 0.1 내지 4% 범위의 활성제 농도로 제조된다. 예를 들어, 한정하고자 하는 의도는 아니나, 안구에 대해 적절한 전달 매개체내에 혼합한 $GABA_A$ 작용제인 무시몰 1% 용액은 임상적으로 사용하는 농도이다.

'유효량' 또는 '치료학적 유효량'은 GABA 약제 단독, 또는 담체, 희석제, 다른 작용제 또는 길항제 및/또는 다른 상승성분의 양을 의미하며, 결과적으로, 동물, 바람직하게는 인간에게 투여할 때, 예를 들어, 상술한 캘리퍼스 또는 초음파 측정, 또는 안구 굴절, 초음파 또는 관련된 기술을 포함하는 인간의 표준 안구 시험을 통해 증명된 근시 또는 원시와 같은 굴절 이상을 치료하고 예방하는 데 효과적이다. 본 발명의 조성물은 예를 들어, GABA 약제의 감소된 용량을 사용하여 근시를 상당히 감소시킬 수 있으며, 따라서, 대안적인 치료법을 통해 야기될 수 있는 부작용 및 가능한 통증 또는 독성을 줄일 수 있었다.

'유도된', '촉진된', '강화된', '증가된', '억제된', '예방하는' 및 이와 유 사한 용어는 안구 성장 및 근시에 대한 일반적인 사전적 의미로 사용되었다. 예를 들어, '강화된'은 성장의 증가 및/또는 유도를 의미한다. 보다 구체적으로, '강화'는 동물의 눈 또는 눈들을 축 또는 적도부 방향으로 연장시켜 성장시킬 수 있는 GABA 수용체에 대한 약제의 능력을 의미한다. 안구 이상의 '전환'은 근시성 안구의 경우에서, 적어도 하나의 변수로 상대적 크기가 감소되어 근시성이 줄어들거나(원시성이 늘거나); 또는 원시성 안구의 경우, 적어도 하나의 변수로 크기가 증가하거나 성장이 촉진되어 원시성이 줄어드는 것(또는 근시성이 증가)을 의미한다.

pH, 보존 및/또는 안정성과 관련되어 제제법에 일부 제약이 존재할 수 있다. pH 6.5가 점안약에서는 허용가능하다. 점안약에 대한 완충은 일반적이고, $GABA_A$, $GABA_B$ 또는 $GABA_{A0r}$ 수용체의 작용제 또는 길항제에도 필요하다. 다른 첨가제 및 성분이 예를 들어, 치우(Chiou)의 미국특허 제4,865,599호(본 발명의 참고문헌으로 포함시킴)에 기술된 바와 같이 존재할 수 있다.

점안약을 투여하는 일반적인 처방은 깨어있는 시간에 따라서 고르게 하루에 한번에서 하루에 4번으로 다양할 수 있다. 보다 효과적인 제제는 적게 적용될 수 있으며, 또는 보다 희석된 용액으로 안구에 사용될 수 있다. 선택적으로, 연고, 겔, 액상 삽입물 및 분말 또는 다른 제제의 국소 저장소(depositor)를 임상적 실행에서 사용하게 되었다. 이들의 사용은 약제 분해 문제를 피하고 순응도를 개선시킬 수 있고, 동시에 정의된 양의 약제를 전달할 수 있다. 또한 상술한 활성제를 치료학적 유효량 및 용량으로 전신 투여를 위한 알약, 캡슐, 액상, 엘릭서 또는 다른 조제를 통해 투여시킬 수 있다.

'대상'은 본 발명에서 사용되거나 또는 안구 이상을 조절 또는 예방하는 데 효과적인 모든 조류 또는 동물을 의미한다. '동물'은 야생 또는 상업적으로 가치있는 종 및 수의학적 동물뿐만 아니라 영장류와 인간을 포함하는 모든 동물을 의미한다. 발달 또는 성숙 안구가 바람직하게는 모든 종의 신생아 또는 어린 아이이나, 신생아, 어린이, 젊은이 또는 어른을 더욱 포함한다.

상술한 동물을 사용하는 실험에서, 축성 근시는 형성된 영상의 망막을 박탈하여 실험적으로 유도되었으며, 영장류에서는 약시가 실험적으로 동시에 유도됨을 알 수 있다. 약시는 안구의 약한 시력을 통해 증명되며, 약한 시각능을 야기한다. 약시는 인간에서 원인 모르게 발생하거나 사시의 일부로 발생하며, 좀 더 구체적으로 작은 안구를 갖는 원시 어린이에게 발생되는 것으로 알려져 있다. 치료학적 유효량의 GABA 약제를 투여하는 것은 또한 성숙 인간의 영구적이거나 지속적인 약시 발달을 예방, 억제 또는 전환시킬 수 있을 것이다. 또한 원인을 알수 없는 약시가 이미 발달된 인간에게 상술한 제제를 유사하게 치료학적으로 치료하여 도움을 줄 수 있을 것이다.

$GABA_A$, $GABA_B$, $GABA_{A0r}$ 수용체에 대한 GABA 작용제 또는 길항제의 친화력 및 상대적인 친화력은 당 분야에서 알려진 방법을 통해 결정할 수 있다.

인간뿐만 아니라, 병아리에서도, 축 연장 및/또는 적도부 팽창은 다른 동물의 안구와 매치되는 안구의 비교를 통해서 또는 테스트 약제 또는 화합물을 한쪽 안구에만 처리하고, 다른 안구에는 대조구로 약제 매개체만을 처리하거나 비처

리 상태로 남겨두는 것을 통해 확인할 수 있다. 좀 더 구체적으로, 동물 안구의 축 성장을 유도 또는 억제하기 위해 사용된 약제의 GABA 효과를 탐지하는 단계는 한 쪽 안구 또는 한 동물의 안구에 GABA $_A$, GABA $_B$, 또는 GABA $_{A0r}$ 수용체의 작용제 또는 길항제를 접촉시키는 단계, 및 상기 안구에서 축 및/또는 적도부 성장 변화를 탐지하고, 이후 다른 안구 또는 다른 대조 동물의 안구에 대조 제제 또는 약제를 운반하기 위해 사용된 매개체만을 접촉시키고, 상기 안구의 축 및/또는 적도부 성장을 측정하는 단계를 포함한다. 이후 상기 약제를 처리한 안구 또는 약제를 처리한 동물 안구의 축 및/또는 적도부 성장을 대조구 또는 매개체만을 처리한 안구 또는 대조 제제를 처리한 동물의 안구와 비교한다. 굴절 효과는 유사하게 평가되었다. 상기 비교는 고글 착용 안구 대 고글 비착용한 열린 안구의 효과에서 얻은 결과를 포함하여 더욱 평가하였다.

본 발명에서 설명한, 동일한 신경화학물질의 작용은 원시를 야기하는 생후 안구 축성장을 감소시키는데도 다른 방향 및/또는 정도로 관여할 가능성이 있다. 따라서, 망막 화학물질이 유사하게 과도하거나 부족한 것은 원시 발달 과정과 관련될 것으로 보인다. 결과적으로, 원시 치료는 유효량의 GABA 약제 투여를 포함할 수 있다.

본 발명의 경우는 어린 병아리의 정상 안구에 화합물의 국소 지역적 적용이 안구 성장을 강화시킨다는 발견에 의한다. 그러나 성장 강화 정도는 아직 다른 약 제학적 제제를 통한 조절에 민감하다. 본 발명의 열린 눈 모델에 대한 효과를 통해 나타낸 바와 같이, GABA 제제의 성장 효과는 GABA $_A$, GABA $_B$, 또는 GABA $_{A0r}$ 수용체의 작용제 또는 길항제를 동시에 투여하여 억제시킬 수 있었다.

본 발명을 이하 실시예를 통해 좀 더 구체적으로 설명한다. 하기 실시예는 첨부된 청구항의 범주를 한정하고자 하는 것이 아니다.

실시예

이하 실시예는 생후 안구 성장의 제어에서 망막 GABA 기전의 역할에 대한 직접적인 증거를 제공하기 위해 수행되었다.

흰색 레그혼 병아리(메릴랜드, 체스터타운, 트루슬로우 농장)를 2001년 스톤 등이 기술한 바와 같이 12시간 낮:밤 주기하에서 사육시켰다. 상기 병아리들을 에테르 흡입을 통해 마취시켜서 모두 고글 착용 및 약제 주입에 사용하였다. 실험 안구는 병아리 중 절반은 오른쪽 안구를, 나머지 절반은 왼쪽 안구를 사용하였고, 각 군에서 교차 순서로 이를 할당하였다. 형태-박탈 근시는 일측성의 투명하고 하얀 플라스틱 고글을 시아노아크릴레이트 풀로 안와골막(periorbital) 깃털에 접착시켜 유도하였다.

안구내 약제 투여 . 모든 고글 착용 및/또는 약제 주사는 병아리가 생후 1주일이 되면 시작하였다. 낮 주기로 들어가서 약 4시간후에, 약제+매개체 또는 매개체 단독으로 10㎕ 안구내 주사를 무균상태하에서, 고글착용 또는 실험적 비착용 안구에 주었으며, 모든 대측성 안구는 동시에 매개체 주사를 투여받았다.

처리하고 4일 후, 상기 병아리의 안구 조사를 위해 케타민((20㎎/kg) 및 사일라진(xylazone)(5㎎/kg)의 혼합물을 근육내 주입하여 마취시켰다. 이날, 상기 동물들은 안구 주사를 받지 않았다. 안구 굴절 및 A-스캔 초음파검사법을 스톤 등이 기술한 방법(*Vision Res* . 35:1195-1202)으로 수행하였다. 전신 마취 상태동안, 상기 병아리들의 목을 베고, 적출된 안구의 축 및 적도부 크기를 디지탈 캘리퍼스로 측정하였다. 병아리 안구의 관측 프로파일은 타원형이며, 상기 적도부 크기는 가장 짧고 가장 긴 적도부 크기의 평균으로 기록하였다.

표 1은 사용한 약제, GABA 수용체 서브타입에 대한 이의 특징적인 친화력, 공급자 및 일일 용량 범위를 μg 단위로 나타내었다. 특정 실험에서 투여되는 일일 용량은 첨부된 도면 및 하기에 기술한 결과에서 제공된다.

[표 1]

	약제학적 활성 #	화학명; 및 약제 공급자 †	주사되는 약제 용량(μg); 산출한 최대 유리체 수치(uM) *
GABA $_A$ 약제			
무시몰	혼합 GABA $_A$ 및 GABA $_{A0r}$ 작용제	무시몰 하이드로브로마이드 ^{R}	5-200μg; 320-6,410 uM

TACA	혼합 GABA$_A$ 및 GABA$_{A0r}$ 작용제	트랜스-4-아미노크로토닌산 [T]	10-100μg; 618-6,180uM
비큐큘린	길항제	(-)-비큐큘린 메토브로마이드 [R]	0.01-50μg; 0.135-676uM
SR95531	길항제	6-이미노-3-(4-메톡시-페닐)-1(6H)-피리다진부타논산 하이드로브로마이드 [T]	1-100μg; 17.0-1,700uM
GABA$_{A0r}$ 약제			
CACA	작용제	시스-4-아미노크로톤산 [R]	10-200μg; 618-12,360uM
TPMPA	길항제	(1,2,5,6-테트라하이드로-피리딘-4-일)메틸포스핀산 [R]	0.1-200μg; 3.89-7,760uM
GABA$_B$ 약제			
바크로펜	작용제	R(+)-바크로펜 [R]	10-100μg; 250-2,500uM
CGP46381	길항제	(3-아미노프로필)(사이클로헥실메틸)포스핀산 [T]	1-200μg; 28.5-5,701uM
SCH50911	길항제	(+)-(2S)-5,5-디메틸-2-모르포린아세트산 [T]	10-200μg; 316-7,217uM
SOH-사크로펜	길항제	2-하이드록시사크로펜 [R]	10-200μg; 235-4,700uM
CGP35348	길하제	(3-아미노프로필)(디에톡시-메틸)포스핀산 [T]	1-500μg; 27.8-13,880uM

Chebib *et al* ., 1999; Bormann *et al* ., 2001 : Bormann, 2000; Bowery, A *nnu. Rev. Pharmacol. Toxicol* . 33: 109-147(1993); Bolser *et al* ., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 274:1393-1398(1995); Froestl *et al* . In: Perspectives in Receptor Research,(Giardina et al., eds) Amsterdam: Elsevier Science B. V., pp.253-270(1996); Johnstone, *Trends Pharmacol. Sci.* 17:319-323(1996); Uchida *et al* ., *Eur. J. Pharmacol.* 307:89-96(1996).

* 산출한 주사후 최대 유리체 농도, 150μℓ 액상 유리체에 매개체와 함께 초기 급성 약제가 분포된 것으로 간주(Roher *et al., Visual Neurosci* . 10:447-453(1993)).

†화학물질 공급자 : [R] RBI/시그마(메사츄세츠, 내틱); [T] 토크리스 쿡슨(미주리, 볼윈).

표 1은 또한 150μℓ 액상 유리체 부피에 빠르고 균일하게 약제가 분포되었다는 가정(Roher *et al* ., 1993)을 기초로, 유리체액에서 가능한 얻을 수 있는 최대 약제 농도를 uM 단위로 추정하여 제공하였다.

따라서 유사한 점안약 용량을 산출할 수 있었다. 각 약제 용량마다 사용된 병아리의 수는 도 1 내지 4와 하기 결과에 나타내었다.

생화학적 분석. 망막 GABA를 분석하기 위해(Allison et al., Anal. Chem. 56:1089-1096(1984) 동일한 고글 타입을 하루된 병아리의 한쪽 눈에 덮었다. 2주된 병아리를 낮 주기에 들어간 4시간 후에 머리를 자르고 안구를 적출하여, 차가운 식염수에서 차게하고, 캘리퍼스로 축 및 적도부 크기를 측정하여 안구 팽창을 확인하고 가능한 빠르게 얼음상에서 해부하였다. 상기 망막은 곧바로 얼려서 각각 액체 질소에 보관하였다.

분석 시간에, 각각의 냉동 망막을 4℃에서 내부 기준으로 0.3mM 5-아미노발레릭산HCL이 포함된 0.5㎖의 0.1M $HClO_4$ 에 놓고 균질화시켰다. 상기 균질물을 4℃에서 15분간 14,000rpm으로 원심분리시키고, 상층액을 0.2㎛ 나일론막을 갖는 아크로디스크 13㎜ 실린지 필터(겔만 사이언스사, 앤아버, 미시간)를 사용하여 여과시켰다.

화합물 유도(derivatization)를 위해서, 0.02㎖의 여과된 상층액을 5mM o-프 탈알데히드(OPA; 시그마-알드리치, 세인트 루이스, 미주리), 50% 메탄올 및 5mM 2-메틸-프로판에티올(시그마-알드리치)을 함유하는 0.18㎖의 15% 카보네이트 완충용액(pH9.6)과 함께 상온에서 6분간 반응시켰다. 25μℓ의 상기 유도 샘플을 LC-4C 전기화학 탐지기

가 장착된 고압 액상 크로마토그래피 시스템(바이오애널라이티컬 시스템, 웨스트 라페이에트, 인디아나)을 사용하여 베크만 초미세범위(ultrasphere) C_{18} 역상(ODS, 5㎛, 4.6㎜×25㎝) 컬럼으로 분리하였다. 상기 컬럼을 0.1㎖/분의 유속으로 58% 0.1M 소듐 아세테이트(pH5.0) 및 42% 아세토니트릴의 이동상에서 용리하였으며, +0.7V에서 유리탄소 작용 전극 대 Ag/AgCl 대조 전극을 갖는 탐지기로 판독하였다.

단백질을 분석하기 위해서, 상기 원심분리 펠렛(pellet)을 1.0㎖의 1.0M NaOH에 용해시키고, 소의 혈청 알부민을 표준으로 하여 10㎕를 바이오-라드 분석 키트(바이오-라드 래버래토리사, 헐큘레스, 캘리포니아)를 사용하여, 제조업자의 사용설명서에 따라 측정하였다. GABA 수치는 ㎍/㎎단백질로 기록하였다.

결과 분석 . 고글착용 병아리에 대해서, 첫번째 결과 측정은 고글을 착용한 안구 반응에 대한 약제 효과, 및 각각에 대한 개체 용량의 비교 및 각 약제에 대해 매개체-처리 대조구의 비교였다. 고글착용 및 대측 안구간의 굴절 및 각 크기 측정의 차이는 원-웨이 분산 분석(ANOVA)을 통해 평가하였다. 고글-비착용 병아리에 대한 첫번째 결과 측정은 굴절 및 측정법에 대해서 투-웨이 반복 측정 ANOVA(반복 요소로 안구를 사용한, 하나의 요소 반복)를 사용하여 대측 매개체-처리 안구에 대한 약제-처리 안구를 비교하는 것이다.

투-웨이 ANOVA에 의한 통계학적 결과는 주로 약제-처리 대 대측 안구 비교를 통해 기술하였다. 상기 비교를 통한 실례는 통계학적 유의성에 도달하지 않았으나, 전체 용량 또는 안구-용량 상호작용 조건은 $P < 0.05$로 산출되었으며, 다른 비교들은 가능한 약제 활성의 다른 징후로 확인하였다. 정상성 또는 동등 편차에 대한 ANOVA 가정이 일치하지 않으면, 상위의 일치하는 ANOVA를 사용하였다. 만약 ANOVA로 치료 효과가 확인되면, 사후 다중 쌍체 비교(post hoc multiple pairwise comparisons)에 의한 터키 테스트를 사용하여 특정 치료 군을 확인하였으며, 통계적 유의성을 위해 $P < 0.05$로 가정하였다(Glantz, Primer of Biostatistics, 4th Edition, New York, McGraw-Hill, pp97-98(1997)). 도면에서는 전체 ANOVA가 적어도 $P < 0.05$의 중요 수치에 도달할 때의 P 값으로 나타내었으며, 군 비교에 대한 사후 테스트는 하기 표에 나타내었다.

고글착용 및 대측성 고글비착용 안구에서의 GABA의 망막 수치를 스튜던트=s 짝지운 t-테스트를 통해 비교하였다. 전측 방 깊이 및 수정체 두께에 대한 자료는 거의 모든 코호트에서 작용하지 않았기 때문에 대부분의 실험에서 기록하지 않았다. 단지 하기에 기술한 바와 같이, CACA를 투여받은 고글비착용 병아리의 수정체 및 전측 방, 및 CGP46381을 투여받은 고글비착용 병아리의 수정체는 예외로 하였다. 상응하는 매개체-처리 대조구와 함께, 동일한 약제를 사용하여 테스트한 다른 코호트의 병아리로 부터 얻은 결과들은 분석용으로 모아두었다. 자료는 평균 ±S.E.M으로 나타내었고 시그마스태트(SigmaStat)(SPLL사, 시카고, 일리노이)로 분 석하였다.

[표 2]

약제	특이성	굴절	축 길이		유리체방 깊이 (초음파)	적도부 직경 (캘리퍼스)
			초음파	캘리퍼스		
비큐큘린 SR95531	$GABA_A$ 길항제 $GABA_A$ 길항제	n.s. 50㎍ 대 대조구	n.s. n.s.	n.s. n.s.	n.s. n.s	100㎍ 대 대조구 10㎍ 대 0.01㎍ 100㎍ 대 대조구 및 1㎍ 50㎍ 대 대조구 및 1㎍ 10㎍ 대 대조구 및 1㎍
CACA	$GABA_{A0R}$ 작용제	200㎍ 대 50㎍ 및 10㎍	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
TPMPA	$GABA_{A0R}$ 길항제	200㎍ 대 대조구 100㎍ 대 대조구 50㎍ 대 대조구 10㎍ 대 대조구	100㎍ 대 대조구 10㎍ 대 대조구	n.s.	200㎍ 대 대조구 100㎍ 대 대조구 10㎍ 대 대조구 10㎍ 대 대조구	200㎍ 대 대조구 및 0.1㎍ 100㎍ 대 대조구, 10, 1 및 0.1㎍ 50㎍ 대 대조구
바크로펜 CGP46381	$GABA_B$ 작용제	10㎍ 대 대조구 200㎍ 대 대조	n.s. 100㎍ 대	n.s. 100㎍ 대 대	n.s. 200㎍ 대 대조구	n.s. 200㎍ 대 대조구

	GABA $_B$ 길항제	구 100μg 대 대조구 및 1μg 50μg 대 대조구	대조구	조구 10μg 대 대조구	100μg 대 대조구 및 1μg	100μg 대 대조구
SCH50911	GABA $_B$ 길항제	50μg 대 대조구	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
2OH-사크로펜	GABA $_B$ 길항제	100μg 대 대조구 및 10μg	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s.,ANOVA에 의해 $P \geq 0.05$

치료 효과를 원-웨이 ANOVA로 확인하기 위해서 각 약제에 대한 처리 군간의 통계학적으로 유의한 사후 쌍체 비교(터키 테스트를 통해 $P < 0.05$로 정의함)를 나타내었다(전체 ANOVA 결과에 대해서는 도 1 내지 3 참조).

[표 3]

약제	특이성	굴절	축 길이		유리체방 깊이 (초음파)	적도부 직경 (캘리퍼스)
			초음파	캘리퍼스		
무시몰	GABA $_A$/GABA $_{A0r}$ 작용제	50 amp; 10μg	200, 50, 10, amp; 5μg	200, 50 amp; 10μg	200, 50 amp; 10μg	200, 50 10μg
SR95531	GABA $_A$ 길항제	†	‡	100μg	100μg	n.s.
CACA	GABA $_{A0r}$ 작용제	n.s.	50μg	n.s.	n.s.	n.s.
TPMPA	GABA $_{A0r}$ 길항제	§	10μg	200 amp; 100 μg	*	200 amp; 100 μg
바크로펜	GABA $_B$ 작용제	n.s.	n.s.	*	100μg	n.s.
CGP46381	GABA $_B$ 길항제		n.s.	n.s.	10μg	n.s.

* 약제-처리 대 대측성 안구에 대해서 ANOVA에 의한 $P < 0.05$, 그러나 터키 테스트로 확인된 특별한 쌍체 비교는 없음.

† 전체 용량 효과에 대해서 ANOVA에 의한 $P < 0.05$, 그러나 약제-처리 대 대측성 안구에 대해 확인된 유의한 효과는 없음; 전체 및 처리한 안구들에서 모두 서로 각각 다르게 5 및 100μg을 터키 테스트로 확인함.

‡ 안구와 용량 효과의 상호작용에 대해서만 ANOVA에 의한 $P < 0.05$; 터키 테스트는 100μg 용량에 대해 유의한 차이로 약제-처리 대 대측성 안구를 확인함.

§ 전체 용량 효과에 대해 ANOVA에 의한 $P < 0.05$, 그러나 약제-처리 대 대측성 안구에 대해 확인된 유의한 효과는 없음; 터키 테스트를 통해 확인된 특별한 쌍체 비교는 없음.

n.s. ANOVA에 의해 $P \geq 0.05$.

약제-처리 및 대측성 매개체-처리 안구간의 통계학적으로 유의한 사후 쌍체 비교(터키 테스트로 $P < 0.05$로 정의됨)는 투-웨이 측정 ANOVA로 처리 효과를 확인한 각 약제 용량을 통해 확인하였다(전체 ANOVA 결과는 도 4 및 5를 참조).

결과

고글착용 안구, GABA $_A$ 제제 . GABA $_A$ 작용제는 형태-박탈 근시에 대해 효과가 없었다. 혼합 GABA $_A$ /부분 GABA $_{A0r}$ 작용제 무시몰은 고글착용 안구의 굴절, 초음파 또는 캘리퍼스 측정에 작용하지 않았다(10, 50, 100 또는 200μg의 일일 복용량; n= 9 -10/군; 결과는 나타내지 않음). 혼합 GABA $_A$ /GABA $_{A0r}$ 작용제 TACA는 또한 고글착용 안구에 투여(10 또는 100μg의 일일 복용량; n= 10 -13/군; 결과는 나타내지 않음)하였을 때 굴절 또는 크기 측정에 대해 통계적으로 유의한 효과를 갖지 않았다.

GABA $_A$ 길항제는 우선 캘리퍼스에 의한 평가에 의하면, 고글 착용 안구의 적도부 팽창을 제한하였다. 최대 50μg의 일일 복용량으로 한 전통적인 GABA $_A$ 길항제인 비큐큘린은 초음파 또는 캘리퍼스에 의하면, 고글착용 안구의 근시성 굴절 또는 축 치수에 대한 효과를 갖지 않았다(도 1A 및 2). 그러나, 고글착용 안구의 적도부 직경은 감소하였다(도 2; 표 2). 100 또는 200μg 용량은 심한 망막 수종 또는 다른 독성으로 설명될 수 있는 망막 백화를 야기하므로 높은 일일 용량의 비큐큘린은 테스트하지 못하였다.

유사하게, GABAA 길항제 SR95331은 고글착용 안구에서 현저한 용량 의존적인 적도부 팽창 저해를 야기하였다(도 2; 표 2). SR95331은 또한 고글착용 안구의 근시성 굴절을 감소시켰으며, 일일 복용량 50μg이 가장 효과적이었다(도 1A; 표 2). 축 길이 또는 유리체방 깊이를 감소시키는 SR95331의 경향이 감소된 근시성 굴절과 상응하나(도 2), 어떠한 길이 측정도 통계학적 유의성에 접근하지 않았다(P = 0.1 또는 그 이상). 그러나, 비큐큘린과 다르게, 사용량에서, SR95531은 생체내 안구 실험 동안이나 양분한 적출 안구의 조사를 통해서 탐지되는 어떠한 안구 독성도 야기하지 않았다.

고글착용 안구, GABA $_{A0r}$ 제제 . 선택적인 GABA $_{A0r}$ 작용제인 CACA는 고글착용 안구의 굴절 반응에 이중상 효과를 나타내었다. 굴절에 대한 CACA의 효과는 형태-박탈 근시에서의 굴절 변화 크기와 비교하여 비교적 크지 않았고(도 1B), 초음파 또는 캘리퍼스에 의한 축 측정에서 통계적으로 확인될만한 변화로 수행되지 않았다(결과를 나타내지 않음). 아마도 이는 축 크기에서 작게 상응하는 변화가 측정 변이성에 의해 분명하지 않기 때문일 것이다. 또한, CACA는 고글착용 안구의 적도부 크기의 변화를 야기하지 않았다(결과를 나타내지 않음).

대조적으로, GABA $_{A0r}$ 길항제 TPMTA는 강력한 항-근시성 효과를 나타내었다(도 1, 2; 표 2). 고글착용 안구에서, 근시성 굴절이 감소되었고, 초음파 측정에 의하면 축 및 유리체방 연장이 차단되었으며, 캘리퍼스 측정에 의하면 적도부 팽창도 차단되었다. 캘리퍼스에 의해 측정된 어떠한 축 성장 효과도 통계학적 유의성에 도달하지 않았다.

고글착용 안구, GABA $_B$ 제제 . GABA $_B$ 작용제 바크로펜은 단지 일주일간 항-근시성 효과를 나타내었다. 고글착용 안구에서 부분적으로 근시성 굴절 이상을 감소시켰으나(도 1C, 표 2), 초음파나 캘리퍼스 측정으로는 두개의 용량 테스트에서 통계학적으로 유의한 성장 저해를 나타내지 않았다(도 3).

대조적으로, 높은 친화력의 GABA $_B$ 길항제 CGP46381은 강력한 항-근시성 효과를 나타내었다(도 1C 및 3; 표 2). 고글착용 안구의 근시성 굴절 전이, 축 및 유리체방 연장 및 적도부 팽창을 저해하였다. 고글착용 안구에서, 두개의 다른 GABA $_B$ 길항제인 SCH50911 및 2OH-사크로펜은 각각 근시성 굴절을 감소시켰으나, 초음파 또는 캘리퍼스에 의하면 안구 크기를 감소시키는 경향이 통계학적 유의성에 도달하지 않았다(도 1C 및 3). GABA $_B$ 길항제 CGP35348은 굴절 또는 초음파 또는 캘리퍼스로 측정한 고글착용 안구의 과도한 성장에 대해 통계적 효과를 갖지 않았다(n=9-18/군; 결과를 나타내지 않음).

고글비착용 안구, GABA $_A$ 제제 . 고글착용 안구에 대한 효과가 부족한것과는 대조적으로, GABA $_A$ 작용제 무시몰은 50μg 용량에서 최대 효과를 갖고 고글비착용 안구에서 굴절을 근시로 전이시켰다(도 4; 표 3). 이러한 굴절 효과와 일관되게, 무시몰은 초음파 또는 캘리퍼스 측정에 의하면 축 성장을 촉진시켰고, 유리체방이 깊어지게 하였다. 또한 고글비착용 안구의 적도부 직경을 증가시켰다(도 5; 표 3). 대측성 매개체 처리 안구에 대한 효과를 고글비착용 병아리에서 GABA $_A$ 작용제 무시몰을 사용하여 관찰하였으며(ANOVA : $P < 0.05$), 근시성 굴절 전이를 유도하는 능력이 확인되었다. 상기 대측성 매개체-처리 안구의 굴절은 무시몰 용량에 따라 다으과 같이 다양하였으며: 5μg(0.86±0.58D), 10μg(+0.11±0.82D), 50μg(1.78±1.21D) 및 200μg(3.82±0.83D), 상기 10 및 200μg 용량은 터키 테스트 에 의하면 각각 다른 것들과 통계학적으로 달랐다('D' = 디옵터, 굴절 단위, 여기서 '마이너스' 값은 근시를 의미하고 ' 플러스' 값은 원시를 의미한다). 아마도, 상기 결과는 대측성 안구에 표준화시켜 설명하였기 때문에(도 4), 대측성 안구에서의 근시 정도는 200μg 용량에서 근시성 굴절 전이의 분명한 손실의 원인이 되었을 것이다. 고글비착용 무시몰-처리 병아리에서 초음파 또는 캘리퍼스 변수에서 대측성 안구에 대한 성장 효과 증거는 없었고; 무시몰 처리 안구에서의 무시몰의 성장 효과는 200μg에서 손실되지 않았으며(도 5), 무시몰이 고글비착용 안구의 성장을 촉진시키고 근시를 유도한다는 결론을 더욱 강화하였다.

그러나, 혼합 GABA $_A$ 작용제 TACA는 이의 대측성 매개체-단독-처리 대조구 안구와 비교할 때 약제-처리 안구의 굴절 또는 안구 크기 치수에 영향을 주지 않았다(10 또는 100μg의 일일 복용량; n = 10/군; 결과를 나타내지 않음).

GABAA 길항제 SR95331은 또한 안구 성장을 촉진시켰으나(도 5, 표 3), 무시몰보다는 다소 덜 효과적이었다. 매개

체-처리 대측성 안구와 비교하여, SR95331은 캘리퍼스 측정에 따르면 축 성장을 강화시키고 유사한 양으로 유리체방을 연장시켰다. 약제-처리 대 대측성 안구 비교가 유의하지 않은 반면, 축 연장의 초음파 측정은 용량 비교에서 상당한 안구 연장을 나타내었다($P = 0.02$). 터키 테스트는 100μg 약제 용량에 대한 유의한 차이로 처리 및 대조 안구를 확인하였다. 굴절에 대해서는, 전체 용량 효과(P = 0.046)가 나타났으나, 대측성 안구와 비교하여 약제-처리 안구에서 최대 1 -2 디옵터의 근시성 전이는 통계학적 유의성에 도달하 지 않았다(P = 0.07). SR95531은 고글비착용 안구의 적도부 직경에 유의한 효과를 나타내지 않았다. 망막 독성에 대한 가능성때문에(상기에 나타냄), 비큐큘린은 고글비착용 안구에 대해 테스트하지 않았다.

고글비착용 안구(전측 방 및 수정체 효과를 포함함), GABA $_{A0r}$ 제제 .

굴절에 대해서는 작용하지 않은 반면(도 4, 또는 결과를 나타내지 않음), 선택적인 GABA $_{A0r}$ 작용제 CACA는 유리체방 길이를 증가시키는 경향(도 5; $P = 0.056$) 과 함께, 초음파에 의하면 축 길이를 약간 촉진시켰다(도 5 ; 표 3; n= 9-10/군). CACA는 매개체-처리 안구에 대한 약제-처리의 제1 결과 비교(상기 방법 참고)에서 수정체 두께 또는 전측 방 깊이에 대해 작용하지 않았으나(수정체에 대해 $P = 0.22$; 전측 방에 대한 $P = 0.80$), 총 용량 비교에서는 수정체 및 전측 방 모두에 대해 통계적으로 유의한 효과를 나타내었다(렌즈에 대한 $P = 0.001$; 전측 방에 대한 $P \leq 0.001$). 이러한 점에 있어서, 10μg 용량을 받은 병아리가 다른 용량을 받은 코호트와 다른게 전체적으로 보다 얇은 렌즈와 보다 깊은 전측 방을 갖고 있었다. 수정체에 대한, 터키 테스트는 10μg 용량을 투여받은 병아리의 전체 수정체의 두께는 100 또는 200μg 용량을 투여받은 병아리와 통계학적으로 차이가 있음을 확인하였다. 10μg 용량을 투여받은 병아리에서, 약제- 및 매개체-처리한 안구의 수정체는 각각 2.22±0.02㎜로 측정되었다. 10μg 용량을 투여받은 병아리의 약제-처리한 안구의 수정체는 100 또는 200μg에서의 수정체보다 0.16㎜ 두꺼웠으며, 10μg 용량을 투여받은 병아리의 매개체-처리한 안구는 다른 두 코호트의 매개체-처리 안구의 수 정체보다 0.10㎜가 더 두꺼웠다.

터키 테스트로 매개체-처리 안구가 아닌 약제-처리 안구는 안구-간 비교에서 통계적으로 차이가 있음을 확인하였다. 전측 방에서, 터키 테스트는 10μg 용량을 투여받은 병아리의 전측 방이 50, 100 또는 200μg 용량을 투여받은 병아리의 것과 통계적으로 차이가 있음을 확인하였다. 10±μg 용량에서, 약제- 및 매개체-처리 안구의 전측 방은 각각 1.32±0.03 및 1.31±0.03㎜로 측정되었고, 10μg 용량을 투여받은 병아리의 약제- 및 매개체-처리 안구의 전측 방은 보다 높은 용량에의 안구보다 0.08 - 0.14㎜ 더 깊었다. 안구-간 비교에서, 터키 테스트는 약제-처리 안구에서 10μg 용량이 100 및 200μg과 통계학적으로 차이가 있음을 확인하였고, 10μg 용량을 투여받은 병아리의 대측성 매개체-처리 안구는 200μg을 투여받은 병아리의 대측성 안구와 통계학적으로 차이가 있음을 확인하였다. 어떠한 성장 치수도 통계학적 유의성에 도달하지 않았다(도 5).

고글비착용 안구에 투여히, GABA $_{A0r}$ 길항제 TPMPA는 중간 정도로 축 성장 및 유리체방 길이를 모두 촉진시켰다(도 5; 표 3). 축 크기와 대조적으로, TPMPA는 고글비착용 안구의 적도부 직경을 감소시켰다. 고글비착용 안구에 주어진 약제의 수에 따라서, 약한 근시성 굴절 전이는 상기 용량에서 통계학적 유의성에 도달하였으나($P = 0.02$), 약제-처리 대 대측성 안구($P = 0.14$) 비교에서는 확인되지 않았다.

고글비착용 안구, GABA $_{B}$ 제제 . 고글비착용 안구에 투여시, 상기 GABAB 작용제인 바크로펜은 유리체방을 중간 정도로 깊게 하였다. 캘리퍼스로 측정할때 유사한 양의 축 신장은 통계적 유의성에 도달하였으나, 초음파로 측정시는 아니었다(도 5; 표 3; 각 용량에서 n = 8). 굴절을 포함하는 고글비착용 안구에 대한 바크로펜의 다른 효과도 통계적 유의성에 도달하지 않았다(결과를 나타내지 않음).

근시에 대해 가장 효과적인 GABAB 길항제인 CGP46381을 두개의 일일 복용량으로 테스트하여 고글비착용 안구에 대한 효과를 결정하였다(n=10/군). CGP46381은 고글비착용 안구에서 유리체방 길이를 약하게 강화시켰다(도 5; 표 3). 초음파 또는 캘리퍼스 측정에 의한 축 길이의 비교할 만한 증가는 통계적 유의성에 도달하지 않았다.

CGP46381은 약제- 와 매개체-처리 안구들의 비교에서 수정체 두께에 영향을 주지 않은 반면(ANOVA; $P = 0.58$), 용량 비교에서는 통계적으로 유의한 수정체 효과를 나타내었는데($P = 0.03$), 이는 10μg 용량을 투여받은 병아리의 전체 수정제의 두계가 100μg을 투여받은 병아리와 통계적으로 차이가 있음을 나타낸다. 10μg 용량을 투여받은 병아리에서, 약제- 및 매개체-처리 안구의 수정체를 각각 측정하여 2.27±0.04 및 2.26±0.03㎜였다. 이러한 측정값은 100μg 용량을 투여받은 병아리의 약제- 및 매개체 치료 안구의 수정체보다 각각 0.07 및 0.06㎜가 더 두꺼웠다.

안구-간 비교에서, 터키 테스트는 매개체-처리 안구간이 아닌, 약제-처리 안구간의 이러한 차이점이 통계적으로 유의함을 확인하였다. CGP46381은 굴절(결과를 나타내지 않음), 전측 방 깊이(결과를 나타내지 않음) 또는 적도부 직경(도 5)에서 통계적으로 확인할만한 변화를 나타내지 않았다.

망막의 생화학 . HPLC-ED 분석법을 통해서, 고글비착용 안구의 GABA 수치를 측정한 결과 10.8±0.2μg/㎎단백질을 가지고 있었으며, 이는 병아리 망막에 대해 알려진 수치(Nistico *et al., Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 40: 29-39(1983))와 일치하였다. 대측성 고글착용 안구의 GABA 수치는 10.3±0.2μg/㎎단백질을 갖는 것으로 측정

되었다. 이러한 차이 크기가 작더라도, 근시성 안구의 망막 GABA의 감소는 통계적으로 유의하였다(n= 23 안구 쌍; P < 0.02, two-tailed student's paired t-test).

요약 . GABA 약제는 형태-박탈 근시를 억제하고 정상 시각 입력을 갖는 안구 성장에 영향을 모두 주었으며, 따라서, 안구 성장 및 굴절 발달을 조절하는 기전에서 GABA 수용체를 확인하였다. 이온 채널-게이트 수용체(GABA $_A$ 및 GABA $_{A0r}$ 수용체) 및 G-단백질-연관 수용체(GABA $_B$ 수용체)는 모두 약제 반응과 연관되었다. 상기 약제들의 복잡한 해부학적 효과는 망막 기전이 발달 안구의 전체 크기가 아닌 형태를 조절한다는 사실을 확고히 한다. 신경 망막에서의 작용 위치는 알려진 GABA 와 이의 수용체의 안구 위치와 일치하며, 형태-박탈 안구의 망막 GABA의 작으나 일관된 감소와 상기 약제에 대한 안구의 발달 반응과도 일치한다. 작동 기전이 분명하게 밝혀지지는 않았으나, 고글착용 및 비착용(개방) 안구 모두의 성장에 대한 GABA 약제 효과 특성, 및 망막에서의 GABA $_{A0r}$ 수용체의 풍부함은 GABA 약제학이 안구 성장 및 기하학적 형태를 조절하는 망막 기전을 연구하는데 유용함을 의미한다. 또한, 다른 특이성을 갖는 약제를 투여 받은 안구들은 정시로 남는데 반해, 무시콜을 투여받은 확장된 안구는 근시가 되므로, GABA $_A$ 약제는 망막 정시화 기전을 분석하는 데 유용할 것으로 보인다.

그럼에도, 본 발명은 제한적이지 않으며, 작용제 또는 길항제(단독 또는 다른 화합물과의 혼합물로)뿐만 아니라, 분류에 상관없이, 안구의 굴절 발달 및/또는 성장을 변경시키는 작용을 하는 어떠한 다른 약제 또는 조성물을 포함하는 치료학적으로 유효량의 적어도 하나의 GABA 약제 또는 화합물을 투여하여 대상의 성숙 안구의 굴절 및/또는 성장을 변경시키는 단계를 포함하는 대상의 성숙 안구에서 생후 안구 성장 및 안구 이상 발달을 제어하는 방법 및 조성물을 포함하고자한다. 망막 GABA 농도가 근시에서는 변경되기 때문에, 망막 GABA는 안구의 굴절 발달 및 성장에 영향을 주게 된다. 또한, 본 발명은 작용제 또는 길항제(단독 또는 다른 화합물과의 혼합물로)뿐만 아니라, 분류에 상관없이, 망막 GABA의 장애를 교정시키는 작용을 하는 어떠한 다른 약제 또는 조성물을 포함하는 치료학적으로 유효량의 적어도 하나의 GABA 약제 또는 화합물을 안구에 투여하여 대상의 성장 안구에서 망막 GABA 수치를 조절하는 단계를 통해 안구의 굴절 발달 및 성장을 변경시키는 다른 사용법을 선택적으로 포함한다.

본 발명에서 인용하거나 기술한 각각의 특허, 특허 출원 및 출판물의 내용은 완전하게 본 발명의 참고문헌으로 포함시킨다.

상술한 발명의 상세한 설명이 특정한 바람직한 실시예에 대하여 기술하였으나, 구체적인 내용을 설명하고자 하는 목적이었으며, 본 발명의 의도 및 범주를 벗어나지 않고 본 발명이 다양한 변형 및 추가적인 실시예를 포함할 수 있으며, 본 발명에서 기술한 특정의 구체적 내용은 본 발명의 기본 원리를 벗어나지 않고 상당 히 다양할 수 있음은 당 분야의 당 업자들에게 자명하다. 상기 변형 및 추가적인 실시예는 또한 첨부된 청구항의 범주내이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.
GABA, 또는 적어도 하나의 GABA 작용제 또는 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 성숙 동물 또는 인간의 생후 안구 성장을 제어하는 방법.

청구항 2.
GABA, 또는 적어도 하나의 GABA 작용제 또는 길항제를 투여하는 단계를 포함하는 성숙 동물 또는 인간의 안굴절 현상을 제어하는 방법.

청구항 3.
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 안구에서 GABA 또는 이의 농도를 변화시키는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생후 안구 성장은 비정상적인 성장을 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 생후 안구 성장은 비정상적인 굴절을 야기하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.
제1항 내지 제5항에 있어서, 상기 방법은 치료학적으로 유효량의 GABA 약제 또는 조성물을 안구에 투여하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.
제6항에 있어서, 상기 GABA 약제 또는 조성물의 투여단계는 안구의 $GABA_A$, $GABA_B$, 또는 $GABA_{A0r}$ 타입의 GABA 수용체에 작용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.
제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 투여된 약제 또는 조성물은 적어도 하나의 GABA 수용체 타입에 대한 적어도 하나의 작용제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.
제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 투여된 약제 또는 조성물은 적어도 하나의 GABA 수용체 타입에 대한 적어도 하나의 길항제를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 생후 동물 또는 인간의 안구에서 근시 또는 이의 징후, 또는 근시의 진행을 억제 또는 전환시키는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.
제10항에 있어서, 상기 방법은 안구길이 또는 안구의 유리체방 깊이 또는, 안구의 적도부 팽창으로 성장을 억제 또는 감소시켜, 근시성 굴절 또는 근시 징후 또는 이의 진행을 예방, 억제 또는 감소시키는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.
제10항에 있어서, 상기 방법은 안구길이 또는 안구의 유리체방 깊이 또는, 안구의 적도부 팽창으로 성장을 억제 또는 감소시켜, 근시성 굴절을 예방, 억제 또는 감소시키는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13.
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 원시 또는 이의 징후를 억제 또는 전환시키는 단계, 또는 생후 동물의 눈에서 원시의 진행을 감소시키는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14.
제13항에 있어서, 상기 방법은 안축 길이 또는 안구의 유리체방 깊이, 또는 안구의 적도부 팽창으로 성장을 촉진 또는 강화시켜, 원시성 굴절을 예방, 억제 또는 감소시키거나, 원시의 진행을 감소시키는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15.
제13항에 있어서, 상기 방법은 안축 길이 또는 안구의 유리체방 깊이, 및 안구의 적도부 팽창으로 성장을 촉진 또는 강화시켜, 원시성 굴절을 예방, 억제 또는 감소시키거나, 원시의 진행을 감소시키는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16.
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 약시 또는 이의 징 후를 억제 또는 전환시키는 단계, 또는 생후 동물 또는 인간의 안구에서 약시의 진행을 감소시키는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17.
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 안구 투여에 적합한 pH로 완충된 담체 또는 희석제에 존재하는 치료학적으로 유효량의 $GABA_A$ 수용체 작용제를 성숙 안구에 투여하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 18.
제17항에 있어서, 상기 $GABA_A$ 수용체 작용제는 무시몰(muscimol) 또는 TACA인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 19.
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 안구 투여에 적합한 pH로 완충된 담체 또는 희석제에 존재하는 치료학적으로 유효량의 $GABA_A$ 수용체 길항제는 성숙 안구에 투여하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 GABA $_A$ 수용체 길항제는 SR95531 또는 비큐큘린(bicuculine)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 21.
제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 안구 투여에 적합 한 pH로 완충된 담체 또는 희석제에 존재하는 치료학적으로 유효량의 GABA $_{A0r}$ 수용체 작용제를 성숙 안구에 투여하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22.
제21항에 있어서, 상기 GABA $_{A0r}$ 수용체 작용제는 CACA인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 23.
안구 투여에 적합한 pH로 완충된 담체 또는 희석제에 존재하는 치료학적으로 유효량의 GABA $_{Aor}$ 수용체 길항제는 성숙 안구에 투여하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 24.
제23항에 있어서, 상기 GABA $_{A0r}$ 수용체 길항제는 TPMPA인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25.
제1항 내지 제16항에 있어서, 상기 방법은 안구 투여에 적합한 pH로 완충된 담체 또는 희석제에 존재하는 치료학적으로 유효량의 GABA $_B$ 수용체 작용제를 성숙 안구에 투여하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26.
제25항에 있어서, 상기 GABA $_B$ 수용체 작용제는 바크로펜(baclofen)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27.
제1항 내지 제16항에 있어서, 상기 방법은 안구 투여에 적합한 pH로 완충된 담체 또는 희석제에 존재하는 치료학적으로 유효량의 GABA $_B$ 수용체 길항제를 성숙 안구에 투여하는 단계를 더욱 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 28.
제27항에 있어서, 상기 GABA $_B$ 수용체 길항제는 CGP46381, SCH50911, 또는 2OH-사크로펜(saclofen)인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29.
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따라 생체내에서 근시, 원시 또는 약시인 대상 안구 또는 안구들을 치료하는 방법.

청구항 30.
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 따라 생체내에서 대상 안구 또는 안구들의 근시, 원시 또는 약시를 예방하는 방법.

청구항 31.
유효량의 신경화학 물질 또는 이의 작용제 또는 길항제를 동물 또는 인간의 안구에 투여하여, GABA, 또는 이의 작용제 또는 길항제의 존재를 조절하는 단계를 포함하는 성숙 동물 또는 인간의 생후 안구 성장을 제어하는 방법.

청구항 32.
안구 투여에 적합한 pH로 완충된 담체 또는 희석제에 존재하는 치료학적으로 유효량의 망막 GABA 수용체의 작용제 또는 길항제를 제1 동물 안구에 투여하는 단계;

상기 제1 안구에서 안축 또는 적도부 방향으로의 성장 변화를 탐지하는 단계;

상기 제1 안구의 망막 GABA 수용체의 작용제 또는 길항제로 사용된 담체 또는 희석제를 포함하는 대조물질을 제2 동물 안구에 투여하는 단계;

상기 제2 안구에서 대조물질의 효과를 탐지하는 단계; 및

상기 제1 안구의 성장 변화를 제2 안구에 대한 대조물질의 효과와 비교하는 단계를 포함하며, 상기 제1 안구는 봉합하여 닫거나 또는 고글착용에 의해 열리거나 덮히며 상기 제2 안구는 제1 안구와 동일(열리거나 덮힘)한 것을 특징으

로 하는 생후 동물의 성숙 안구의 안구 성장에 작용하는 하나 이상의 GABA 약제 또는 화합물의 효과를 탐지하는 방법.

청구항 33.
제32항에 있어서, 상기 제1 동물 안구 및 제2 동물 안구는 동일한 동물의 것임을 특징으로 하는 방법.

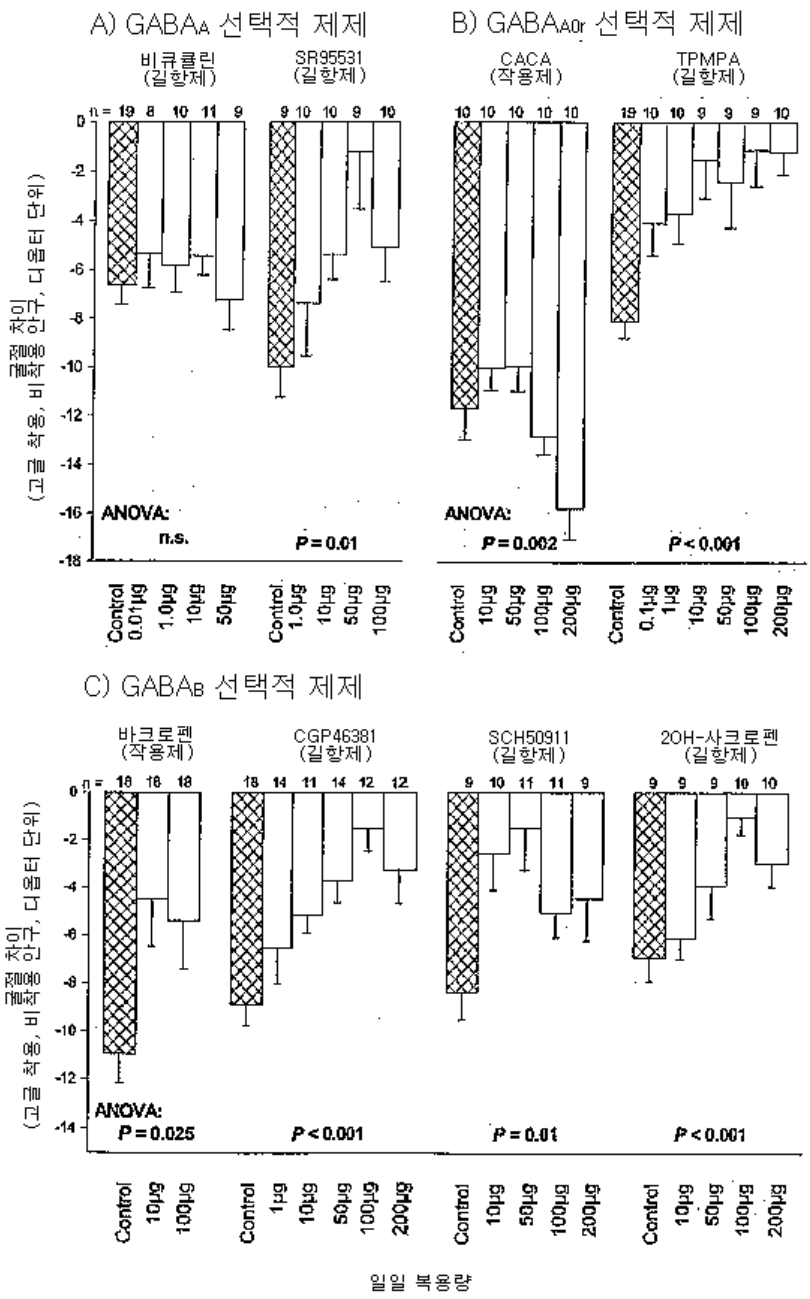
청구항 34.
제32항에 있어서, 상기 제1 동물 안구 및 제2 동물 안구는 서로 다른 동물의 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 35.
제1항 내지 제34항에 있어서, 상기 동물 또는 대상은 조류 및 인간을 포함하는 영장류를 포함하는 포유류로 이루어진 군으로 부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

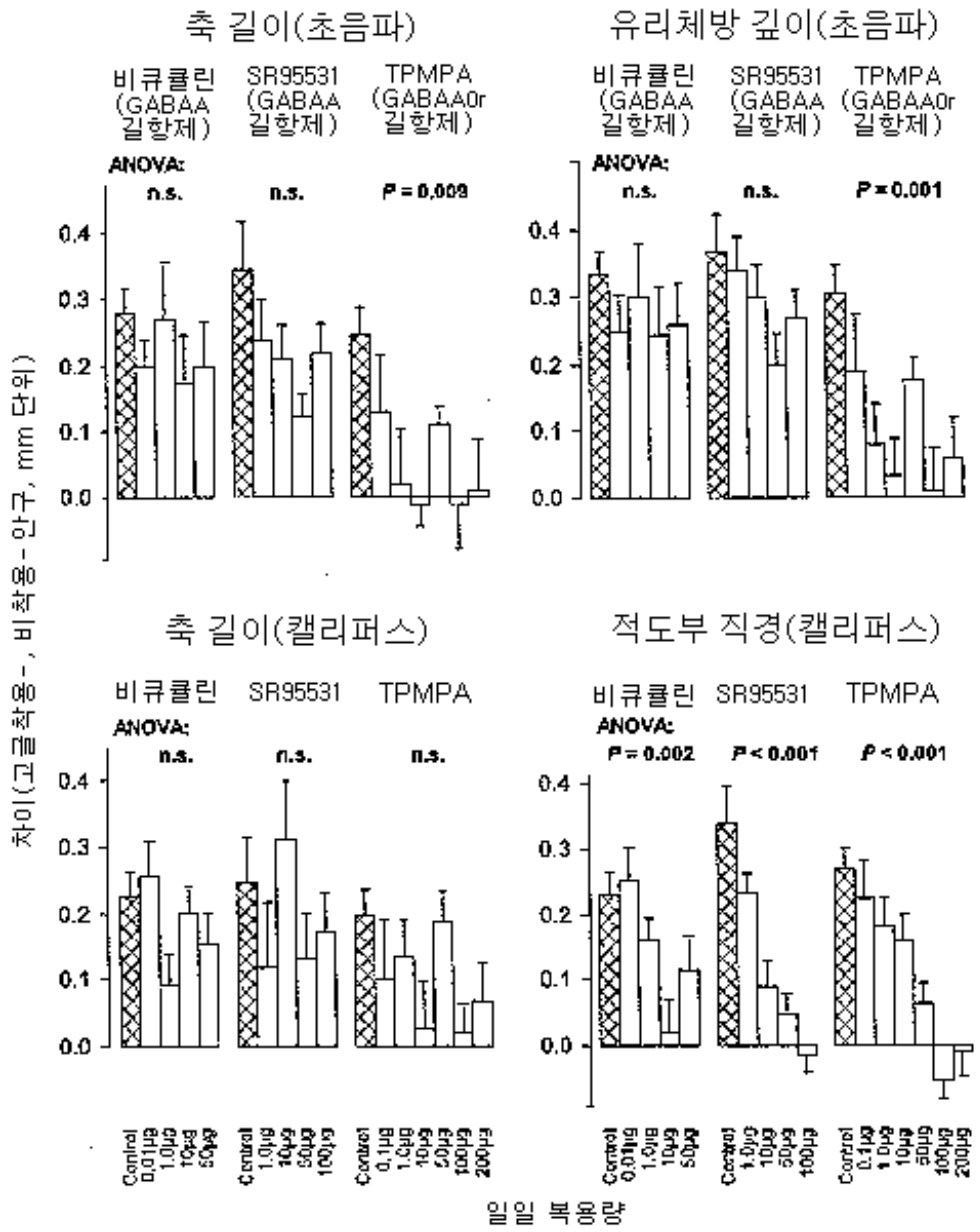
청구항 36.
생후 안구의 성숙 단계동안 GABA가 변화되는 것을 특징으로 하는 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 성숙 동물의 생후 안구 성장을 제어하는 데 유용한 물질 조성물.

도면

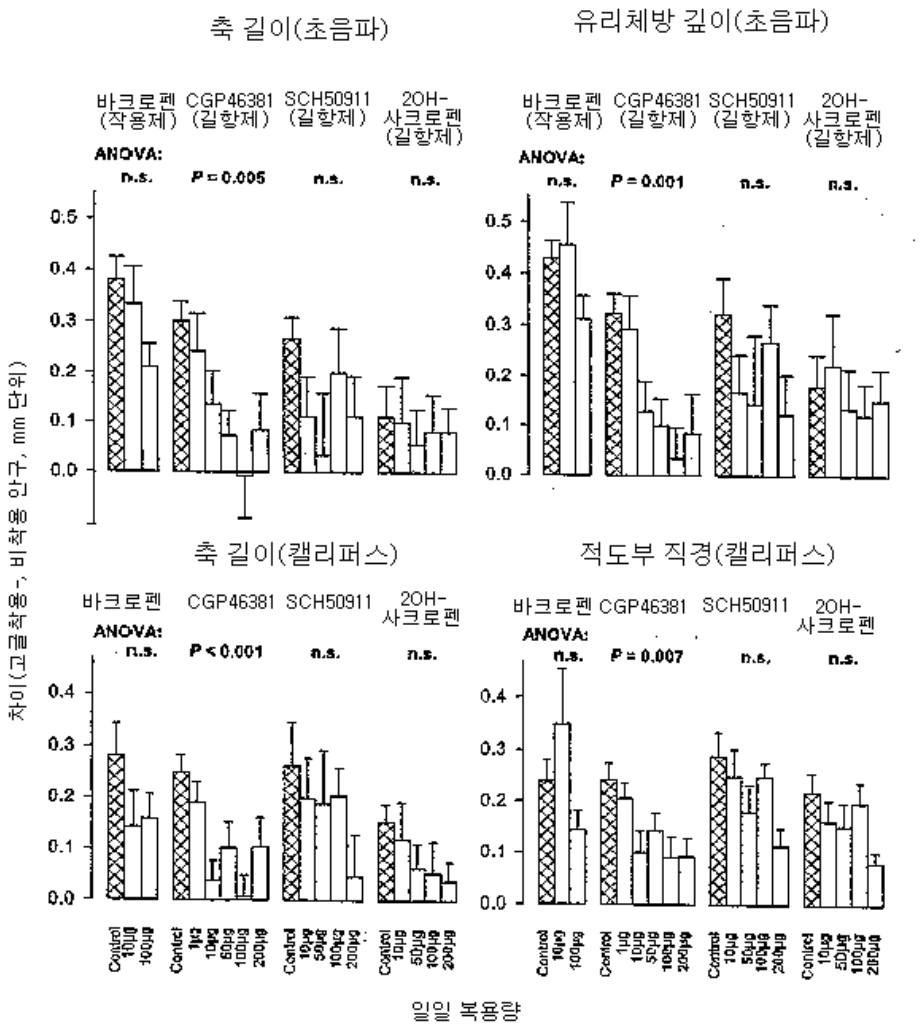
도면1


A) GABAA 선택적 제제
비큐큘린 (길항제)
SR95531 (길항제)
B) GABAA0r 선택적 제제
CACA (작용제)
TPMPA (길항제)
(고글 착용, 비착용 안구, 디옵터 단위)
굴절 차이
ANOVA:
n.s.
P = 0.01
P = 0.002
P < 0.001
Control
0.01μg
1.0μg
10μg
50μg
100μg
0.1μg
1μg
200μg
C) GABAB 선택적 제제
바크로펜 (작용제)
CGP46381 (길항제)
SCH50911 (길항제)
2OH-사크로펜 (길항제)
P = 0.025
P < 0.001
P = 0.01
P < 0.001
일일 복용량

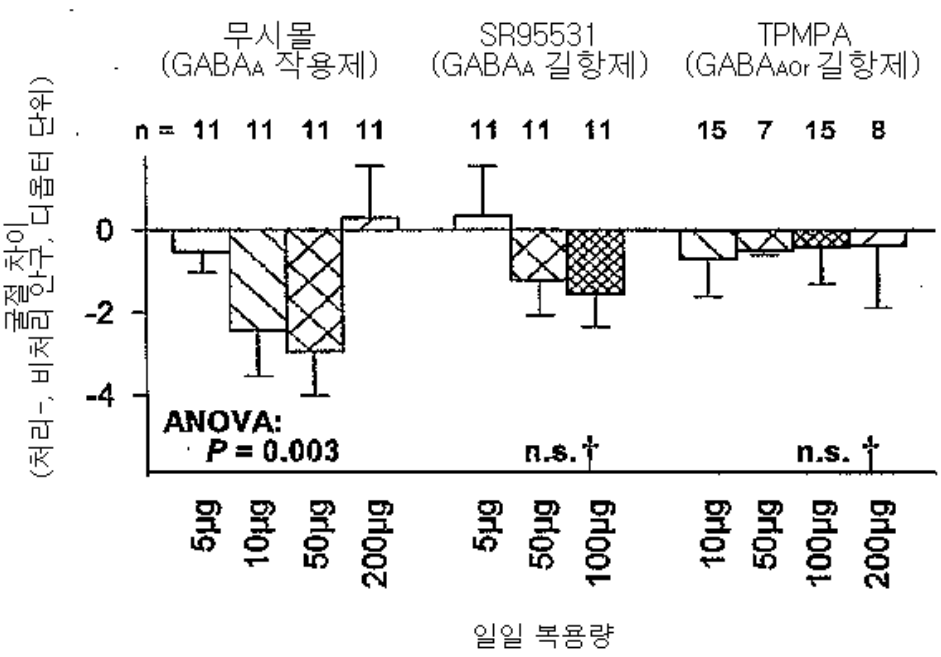
도면2


축 길이(초음파)
유리체방 깊이(초음파)
축 길이(캘리퍼스)
적도부 직경(캘리퍼스)
비큐큘린 (GABAA 길항제)
SR95531 (GABAA 길항제)
TPMPA (GABAA0r 길항제)
ANOVA:
n.s.
P = 0.009
P = 0.001
P = 0.002
P < 0.001
차이(고글착용-, 비착용-안구, mm 단위)
일일 복용량

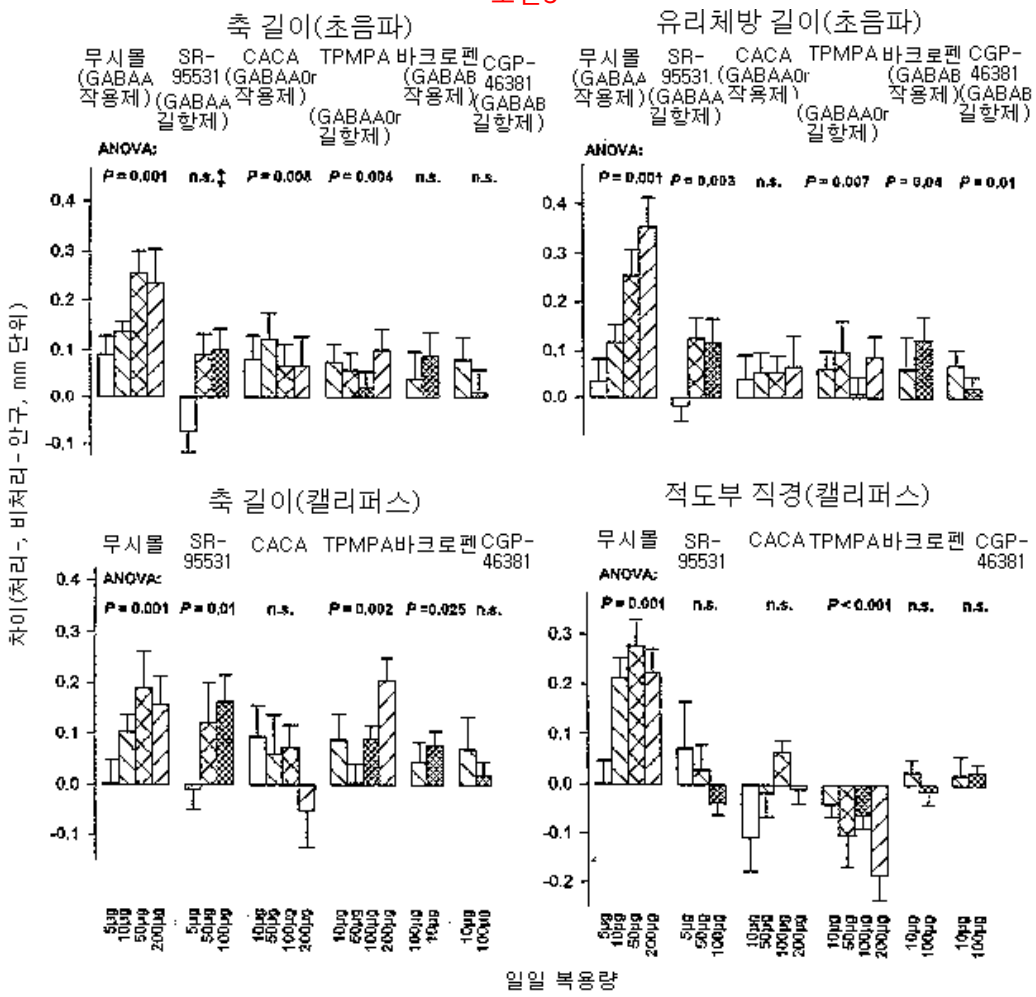
도면3


축 길이(초음파)
유리체방 깊이(초음파)
바크로펜 (작용제)
CGP46381 (길항제)
SCH50911 (길항제)
2OH-사크로펜 (길항제)
ANOVA:
n.s.
P = 0.005
P = 0.001
축 길이(캘리퍼스)
적도부 직경(캘리퍼스)
P < 0.001
P = 0.007
차이(고글착용-, 비착용 안구, mm 단위)
일일 복용량

도면4


무시몰 (GABAA 작용제)
SR95531 (GABAA 길항제)
TPMPA (GABAA0r 길항제)
n = 11 11 11 11 11 11 11 15 7 15 8
굴절 차이 (처리-, 비처리 안구, 디옵터 단위)
ANOVA:
P = 0.003
n.s.†
n.s.†
5μg
10μg
50μg
200μg
100μg
일일 복용량

도면5


축 길이(초음파)
유리체방 길이(초음파)
축 길이(캘리퍼스)
적도부 직경(캘리퍼스)
무시몰 (GABAA 작용제)
SR-95531 (GABAA 길항제)
CACA (GABAA0r 작용제)
TPMPA (GABAA0r 길항제)
바크로펜 (GABAB 작용제)
CGP-46381 (GABAB 길항제)
ANOVA:
차이(처리-, 비처리-안구, mm 단위)
일일 복용량