(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[7]
A61K 31/44

(45) 공고일자 2001년05월02일
(11) 등록번호 10-0287991
(24) 등록일자 2001년02월01일

(21) 출원번호	10-1993-0004150	(65) 공개번호	특1993-0019214
(22) 출원일자	1993년03월18일	(43) 공개일자	1993년10월18일
(30) 우선권주장	92-61947 1992년03월18일 일본(JP)		

(73) 특허권자 미쓰비시 가가꾸 가부시키가이샤 미우라 아끼라
일본 도쿄도 지요다꾸 마루노우찌 2쵸메 5방 2고
(72) 발명자 마노도미야
일본국 오오사까후 이바라끼시 기다가스가오까 1-23-17
시오무라진
일본국 지바껭 후나바시시 후지와라 6-4-26
(74) 대리인 김기종, 권동용, 최재철

심사관 : 한형미

(54) 안과용 아르가트로반 제제

요약

망막과 초자체의 수술, 백내장 수술 및 녹내장 수술 등에 있어서의 눈속 수술후의 전방내(前房內) 피브린 형성을 방지함을 목적으로 한다.

본 발명은 아르가트로반을 전방내에 투여하는 것을 특징으로 하는 전방내 피브린 형성을 방지하는 방법을 제공한다. 또한 본 발명은 이 방법을 실시하기 위한 관류액제, 점안제 및 점적용제를 제공한다.

대표도

도1

명세서

[발명의 명칭]

안과용 아르가트로반 제제

[도면의 간단한 설명]

제1도는 조건 A 의 레이저 조사에 의하여 피브린 형성된 전방내 (前房內)를 나타내는 생물의 형태를 표시하는 도면 대용 사진.

제2도는 조건 B 의 레이저 조사에 의하여 피브린 형성된 전방내를 나타내는 생물의 형태를 표시하는 도면 대용 사진.

제3도는 조건 A 의 레이저 조사에 기인하는 전방내 피브린 형성이 아르가트로반에 의해 저해되어 있는 전방내를 나타내는 생물의 형태를 표시하는 도면 대용 사진.

제4도는 조건 B 의 레이저 조사에 기인하는 전방내 피브린 형성이 아르가트로반에 의해 저해되어 있는 전방내를 나타내는 생물의 형태를 표시하는 도면 대용 사진.

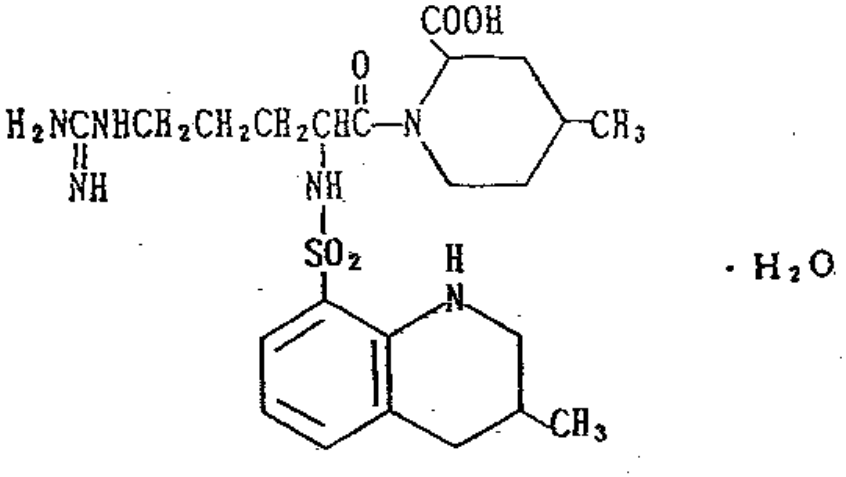
제5도는 자가(自家) 혈장의 전방내 투여에 의한 피브린 형성이 아르가트로반에 의해 저해되어 있는 전방내를 나타내는 생물의 형태를 표시하는 도면 대용 사진.

제6도는 자가 혈장의 전방내 투여에 의하여 피브린 형성된 전방내를 나타내는 생물의 형태를 표시하는 도면 대용 사진.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아르가트로반의 안과영역에 있어서의 신규용도에 관한 것이다. 보다 상세하게는 본 발명은 아르가트로반에 있어서의 전방내 (前房內) 피브린 형성 저해작용의 이용에 관한 것이다.

아르가트로반이라 함은 아래의 식으로 나타내어지는 (2R, 4R)-4-메틸-1-[N^2-[(RS)-3-메틸-1,2,3,4-테트라히드로-8-퀴놀린술포닐)-L-아르기닐]-2-피페리딘 카르복실산 수화물에 붙여진 일반명인데, 이 화합물은 N^2-아릴술포닐-L-아르기닌 아미드류에 속해 있다.



아르가트로반은 일본국 특허 출원 소 54-88786 호에 기재되어 있는 바와 같이 종래의 약물에는 없었던 새로운 작용 기전을 가진 선택적인 항트롬빈성 물질이다.

즉, 아르가트로반의 작용 기전에는 아르가트로반의 세다리 구조가 트롬빈의 활성부위와 입체적으로 결합함으로써 트롬빈을 선택적으로 저해하는 것이 포함된다.

여기에 기인하여 아르가트로반은 트롬빈의 세가지 주작용인 (1) 피브린의 생성작용, (2) 제 Ⅷ 인자의 활성화에 의한 피브린의 안정화 작용, (3) 혈소판 응집작용을 강력히 저해한다. 그 결과, 아르가트로반은 임상적으로는 만성 동맥폐색증에 있어서의 사지궤양, 안정시 동통, 냉감 개선에 적용할 수 있음이 알려져 있다.

본 발명자등은 아르가트로반의 위와 같은 특이한 작용기전에 착안하여 아르가트로반에 있어서의 만성동맥폐색증 이외의 용도에 대하여 예의 연구한 결과, 아래에 설명하는 발명을 완성하기에 이르렀다.

망막과 초자체(硝子體)의 수술, 백내장 수술 및 녹내장 수술 등에 있어서 눈속(眼內) 수술후에는 전방내 피브린 형성이 빈번히 관찰되는데, 이것은 수술후 관리를 양호하게 하는 외에도 피해야 할 극히 중요한 문제이다. 예를 들자면 눈속에 렌즈 삽입 수술후에 피브린 형성이 되면 단순히 시력 예후 (豫後) 가 나빠질 뿐만 아니라 녹내장의 병발이라는 위독한 병태 (病態)로 발전시키는 위험성이 있다. 또한 초자체 수술후의 피브린 형성은 수술후의 안저(眼底) 검사를 곤란하게 하기 때문에 안저질환에 대한 적절한 조치와 치료를 방해하게 되고, 더욱이 피브린 형성은 전부 (前部) 망막 초자체 증식이라고 하는 난치성 병태의 원인이 되기도 한다.

이와 같은 배경에서 수술후의 피브린 형성을 방지한다는 것은 극히 중요하다고 하는 인식은 존재하고 있었으나, 이것을 적절히 실행하는 수단은 종래에 보고 되어 있지 않다.

지금까지 아르가트로반은 혈관내에서 생기는 응혈괴 (凝血塊) 인 혈전(血栓)의 형성을 예방할 목적으로 투여하고 있다.

따라서 본 발명자등은 피속 이외의 생체내에서 아르가트로반이 그 본래의 작용을 발휘할 수 있는지 없는지를 검토하여 실제로 눈속 수술후의 피브린 형성을 방지 할 수 있었으므로 본 발명을 완성하였다.

아르가트로반이 피속이외의 생체내에서 그와 같은 작용을 나타내는지의 여부를 확인하고자 하는 시도는 아직 보고된 바 없고, 안과 영역에 있어서는 아르가트로반을 적용한 사실조차 존재하지 않는다.

눈속 수술후의 피브린 형성을 방지할 수 있는 아르가트로반의 적용법으로서는 전방내 직접투여, 점안 (点眼)투여, 정맥내 투여 혹은 눈속 관류액(眼內灌流液) 중에 함유시켜 두는 방법등을 들 수 있다. 정맥내 투여에서는 점적(点滴) 에 의하여 하는 것이 바람직하다. 더욱이는 망막 아래에 아르가트로반을 주사할 수도 있다. 그리고 아르가트로반의 투여는 수술전이나 수술중이나 수술후 어느 단계 에서 하여도 좋다.

아르가트로반 적용에 사용되는 투여 제형은 비경구 투여용 액제, 예컨대 안관류액제, 점안제, 점적용제등이다. 본 발명의 안관류 액제는 멸균 정제수 등에 아르가트로반을 용해하여 제조할 수 있다. 이 경우에 있어서 방수(房水) 조성에 가깝게 하는 등장화제, 완충제등의 약학적으로 허용되는 첨가물을 필요에 따라 첨가할 수 있다.

구체적으로는 포도당, 염화 나트륨, 염화 칼륨, 염화 칼슘, 황산 마그네슘, 탄산 수소 나트륨 등을 첨가할 수 있다. 본 발명의 점안제는 수성 점안제, 비수성 점안제, 현탁성 점안제, 유탁성 점안제이다.

본 발명의 점안제의 제조는 수성 용매로서 멸균 정제수, 생리 식염수 등, 또는 비수성 용매로서 면실유, 대두유, 참기름, 땅콩기름 등의 식물성 기름을 사용하고 여기에 아르가트로반을 용해 또는 현탁시켜 제조한다.

이 경우에 있어서 등장화제, pH 조절제, 점조제, 현탁화제, 유화제 및 보존제 등의 약학적으로 허용되는 첨가물을 필요에 따라 가할 수가 있다.

구체적인 등장화제로서는 염화 나트륨, 붕산, 질산 나트륨, 질산 칼륨, D-만니톨, 포도당등이 있다. pH 조절제로서는 붕산, 무수 아황산 나트륨, 염산, 시트르산, 시트르산 나트륨, 아세트산, 아세트산 칼륨, 탄산 나트륨, 붕사등이 있다.

점조제로서는 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 폴리비닐알코올, 콘드로이틴 황산 나트륨, 폴리비닐 피롤리돈 등이 있다. 현탁화제로서는 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유 60, 폴리옥시 경화 피마자유등이 있다.

유화제로서는 난황 레시틴, 폴리소르베이트 80 등이 있고, 보존제로서는 염화 벤즈알코늄, 염화 벤제토늄, 클로로부탄올, 페닐에틸 알코올, 파라옥시벤조산 에스테르류 등이 있다.

본 발명의 점적용제라 함은 수성 주사액, 유탁성 주사액이다. 본 발명의 점적용제의 제조는 주사용 증류수, 생리 식염수, 링게르액등을 용매로 사용하거나 소량의 수용성 유기 용매, 예를 들자면 에탄올, 글리세린을 함유하는 이들 용매를 사용하고, 여기에 아르가트로반을 용해하여 제조한다. 이 경우에 있어서 등장화제, pH 조절제, 유화제 및 보존제 등의 약학적으로 허용되는 첨가물을 필요에 따라 가할 수가 있다.

구체적인 등장화제로서는 염화 나트륨, 포도당, D-소르비톨, D-만니톨 등이 있다.

pH 조절제로서는 무수 아황산 나트륨, 염산, 시트르산, 시트르산 나트륨 등이 있다. 유화제로서는 난황 레시틴, 폴리소르 베이트 80 등이 있고, 보존제로서는 염화 벤즈알코늄, 염화 벤젠토늄, 파라옥시벤조산 에스테르류가 있다.

아래의 실시예에서 설명하는 바와 같이 아르가트로반을 자가(自家) 혈장과 동시에 전방내에 투여하면 피브린의 형성이 저해되었다. 이 결과는 아르가트로반이 전방 (前房) 으로 이행하면 전방내에서의 피브린 형성을 방지할 수 있음을 나타내고 있다.

이와 같은 결과로 부터 아르가트로반은 전방내 직접 투여에 의하여 적용할 수 있음이 지지되고, 더욱이 눈속(眼內) 관류액중에 첨가하는 것으로도 눈속 수술후의 피브린 형성을 저해할 수 있다고 생각된다.

또한 이제까지의 본 발명자등의 집토끼를 사용한 실험에서는 아르가트로반 10 ㎍/kg/분, 40 ㎍/kg/분, 400 ㎍/kg/분의 정맥내 투여에 의하여 투여후 1 시간에서 각각 5.7 ± 0.7, 41.0 ± 4.2, 881 ± 110ng/ml 의 전방내 농도가 확인되었다. 더욱이 아르가트로반 2 mg/ml 식염수를 점안했을 경우에 있어서도 23.7 ± 19.1 ng/ml 의 전방내 농도를 얻었다. 이것은 정맥내 투여와 점안에 의해서도 아르가트로반은 전방내로 이행되어 전방내의 피브린 형성을 방지할 수 있음을 지지하고 있다.

사람에 있어서 가장 적당한 아르가트로반 투여량은 투여 방법, 투여 시간, 환자의 연령, 증상등에 따라 변동할 수 있다. 일반적으로는 정맥투여에서는 1 ~ 50 mg/kg/일이고, 점안투여에서는 아르가트로반 1 mg/ml ~ 6 mg/ml 농도의 점안제를 사용할 수 있다. 그리고 관류액에 첨가할 경우의 관류액중의 아르가트로반 농도는 0.1 mg/ml ~ 0.6 mg/ml 이면 좋다.

[실시예]

이하, 아르가트로반의 전방내 피브린 형성 저해작용을 상세한 실시예에 따라 설명한다. 이들 실시예로 부터 당업자라면 본 발명의 신규한 치료법이 백내장 수술이나 초자체 수술, 녹내장 수술후의 피브린 형성을 감소시켜 보다 양호한 시력예후를 가져온다는 것을 이해할 수 있다.

[실시예 1]

[레이저 조사에 의한 전방내 피브린 형성]

[실험모델]

본 실시예에서는 아르가트로반의 작용을 조사하는 방법으로서 레이저 조사(照射)에 의한 집토끼의 전방내 피브린 형성 모델을 사용하였다. 이 모델은 눈의 염증 모델로서도 이용된다.

이 모델에 의하면 레이저 조사의 총 에너지량에 비례하여 염증의 중증정도나 피브린량이 결정되기 때문에 레이저 조사의 총 에너지량을 변화시킴으로써 바라는 바의 피브린량으로 조절할 수가 있다.

본 실험에서는 조사 에너지가 적은 조건 (조건A) 과 큰 조건 (조건B)의 두가지 조건을 이용하였는데, 조사 총 에너지가 큰 눈에 있어서, 보다 강한 피브린 형성이 확인되었다.

[재료와 방법]

아르곤 레이저 장치 (니텍크사제) 를 사용하여 성숙한 유색 집토기 (체중 2 kg 닷찌 래비트) 의 홍채 (虹彩) 에 레이저를 조사함에 있어서, 일군의 집토끼에 대해서는 응고 사이즈 50 ㎛, 출력 1.0 Watt, 조사시간 0.1 초의 조건 (조건A) 을 이용하여 같은 간격으로 바퀴(輪) 형상으로 8 개소에 조사하였다.

그리고 다른 군의 집토끼에 대해서는 응고 사이즈 200 ㎛, 출력 1.0 Watt, 조사시간 0.2 초의 조건 (조건B) 을 이용하여 오른쪽 눈과 마찬가지로 8 개소에 조사하였다. 조사전 30 분에서부터 조사후 30분까지 아르가트로반을 0.1 mg/kg/분으로 귀정맥에 정맥내 투여를 하였다.

대조로는 레이저 조사만을 하였다. 그리고 포지티브 콘트롤 (positive control)로서 레이저 조사 30 분전에 헤파린 100 U/kg 을 정맥 주사하였다. 점안에 관해서는 오른쪽 눈에 아르가트로반 (5 mg/㎖) 을 점안하고, 왼쪽 눈을 대조로 하였다. 피브린 형성상태는 세극등 (細隙燈) 현미경을 사용하여 사진으로 기록하였다.

더욱이 위의 조건 B 에 의하여 레이저 조사한 후 30 분과 60 분 경과시에 플레어 셀 미터를 사용하여 전방(前房) 플레어 값을 측정하였다.

[결과]

대조군에서는 조사조건 A 와 B 모두에 있어 30 분후부터 피브린 형성이 관찰되었다. 세극등 현미경으로 얻은 결과는 조건 A 와 조건 B 에 대하여 각각 제 1 도와 제 2 도에 나와 있다.

포지티브 콘트롤군 (헤파린 투여군) 에서는 조사후 30 분 부터 3 시간의 관찰 기간에 있어서 피브린 형성

은 관찰되지 않았다 (결과는 나타나 있지 않음). 아르가트로반 0.1 mg/kg/분 투여에서도 조사 후 30 분에 있어서 헤파린 투여군과 마찬가지로 조사 조건 A 와 B 모두에 있어서 피브린 형성이 관찰되지 않았다. 얻은 결과는 조건 A 와 조건 B 에 대하여 각각 제 3 도와 제 4 도에 나와 있다.

플레어 셀 미터의 결과는 아래의 표 1에 나와 있다.

플레어 셀 미터는 전방내의 탁도를 광량(光量) 카운트로서 계측하는 것이다.

아래의 표 1은 아르카트로반이 30 분과 60 분후에 피브린 형성을 분명히 저해하고 있다는 것을 나타내고 있다.

이와 같이 본 실험 결과에 있어서도 아르가트로반의 전방내 피브린 형성 저해 작용이 지지되었다.

[표 1]

유색 집토끼에 아르곤 레이저를 조사한 후에 있어서의 전방내 플레어의 증대에 대한 아르가트로반의 작용

유색 집토끼에 아르곤 레이저를 조사한 후에 있어서의 전방내 플레어의 증대에 대한 아르가트로반의 작용

약 물	광량 카운트 (/mec) 레이저 조사후 30 분	레이저 조사후 60 분
대 조	877.0 ± 333.6 (n=4)	1002.9 ± 137.0 (n=4)
아르가트로반 정맥주사	417.7 ± 159.3 (n=4)	356.9 ± 168.3 (n=4)
아르가트로반 점안	287.7 ± 99.2 (n=4)	341.2 ± 86.5 (n=4)

(주) n=개체수

아르가트로반 정맥주사 = 0.1 mg/kg/분으로 정맥주사

아르가트로반 점안액 = 5 mg/ml 의 농도의 것을 사용

[실시예 2]

[자가 혈장의 전방내 투여에 의한 피브린 형성]

[실험모델]

성숙한 백색 집토끼 (체중 2 kg)의 혈액을 채취하고 혈장 분리를 하여 혈장을 얻었다. 동일한 집토끼로부터 전방수 (前房水) 200 ㎕을 전방천자(穿刺)에 의하여 채취한 다음, 수득한 혈장 150 ㎕ 와 아르카트로반 (10 mg/ml) 50 ㎕ 의 합계량 200 ㎕ 을 동일한 천자부위로 부터 전방내에 투여하였다.

대조는 혈장 150 ㎕ 와 50 ㎕ 의 생리 식염수를 마찬가지로 전방내에 투여하였다.

투여후 24 시간후에 전방내의 피브린 형성을 관찰기록 하였다.

[결과]

아르가트로반의 전방내 투여 눈에서는 투여후 24 시간에서 피브린 형성은 관찰 되지 않았다. 여기에 대하여 대조눈에서는 강한 전방내 피브린 형성이 관찰 되었다. 얻은 결과는 각각 제 5 도와 제 6 도에 나와 있다.

[고찰]

위의 실시예 1 및 실시예 2 로 부터 명백한 바와 같이 아르가트로반의 정맥내 투여에 의하여 레이저 조사 모델과 자가 혈장 주입 모델 모두에 있어서 전방내 에서의 피브린 형성이 완전히 저해되었다.

이것은 아르가트로반이 피브리노겐으로 부터 피브린으로 변환하는 과정에서 트롬빈의 작용에 길항 (拮抗)하였기 때문이라고 생각된다.

아르가트로반은 트롬빈에 대한 직접 작용에 의하여 혈전과 피브린 형성을 방지하고, 기타 응고계에는 작용하지 않는다. 따라서 눈속 수술후의 출혈 경향을 나타낼 위험성은 헤파틴등 기타 항응고제와 비교하여 적다.

또한 아르가트로반 투여를 중지하면 생체의 응고 기능은 신속히 정상으로 회복한다. 이와 같이 아르가트로반은 안과 임상에 응용할 수 있어서 극히 유효하고 안전한 약물이라 생각된다.

아르가트로반의 독성 데이타는 아래의 표 2 에 나와 있다.

[표 2]

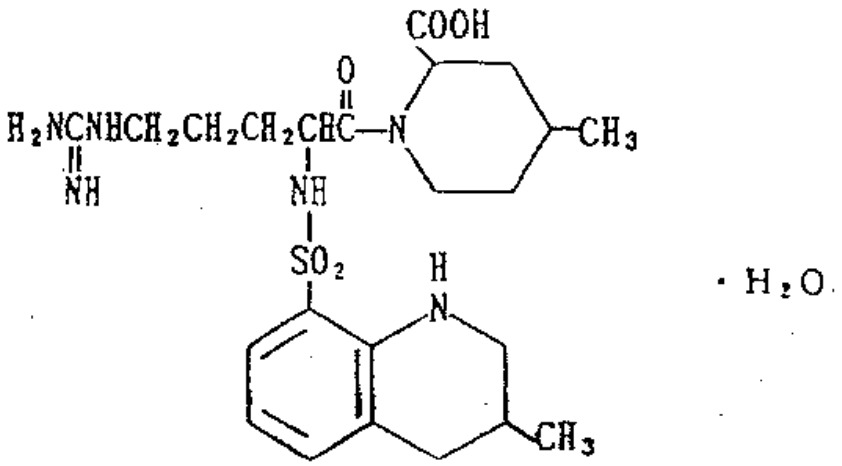
아르가트로반의 LD_{50} 값 (mg/kg)

동물	성	정맥내	복강내	피하	경구
마우스	수컷	> 81	475	3750	> 15000
	암컷	> 81	640	3900	> 15000
래트	수컷	> 81	320	700	> 15000
	암컷	> 81	409	620	> 15000
개	수컷	> 200	-	-	-
	암컷	> 200	-	-	-

(57) 청구의 범위

청구항 1

아래의 식으로 나타내어지는 아르가트로반을 필수 성분으로 하는 전방내 피브린 형성 저해제



청구항 2

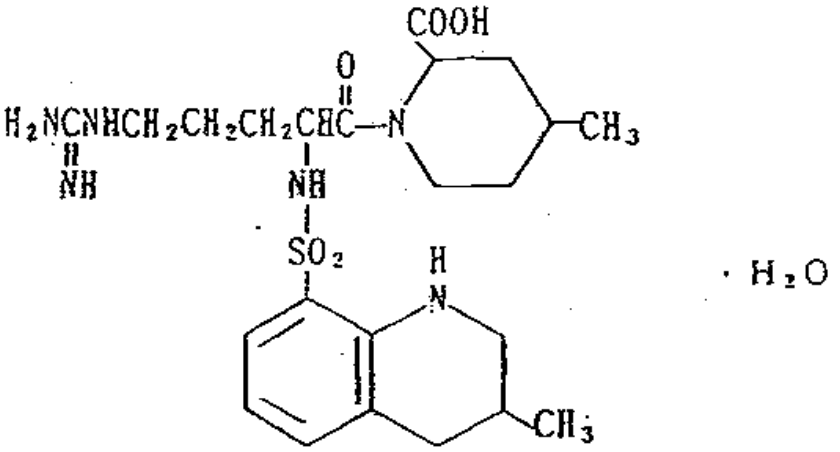
제1항에 있어서, 안관류액제인 저해제.

청구항 3

제1항에 있어서, 점안제인 저해제.

청구항 4

제1항에 있어서, 점적용제인 저해제.

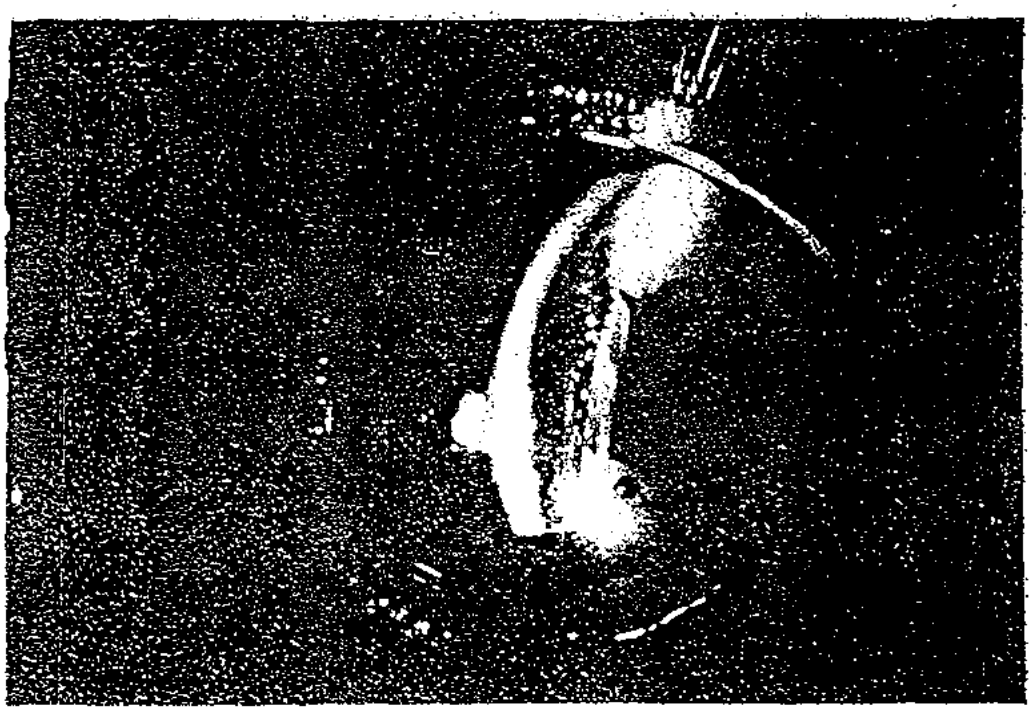


도면

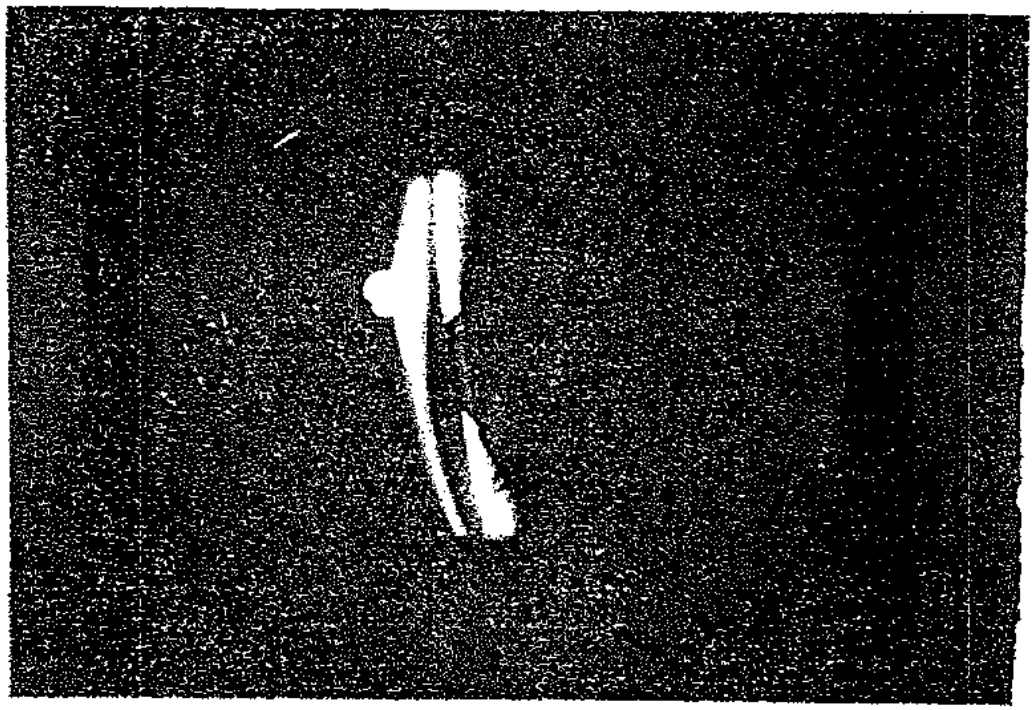
도면1



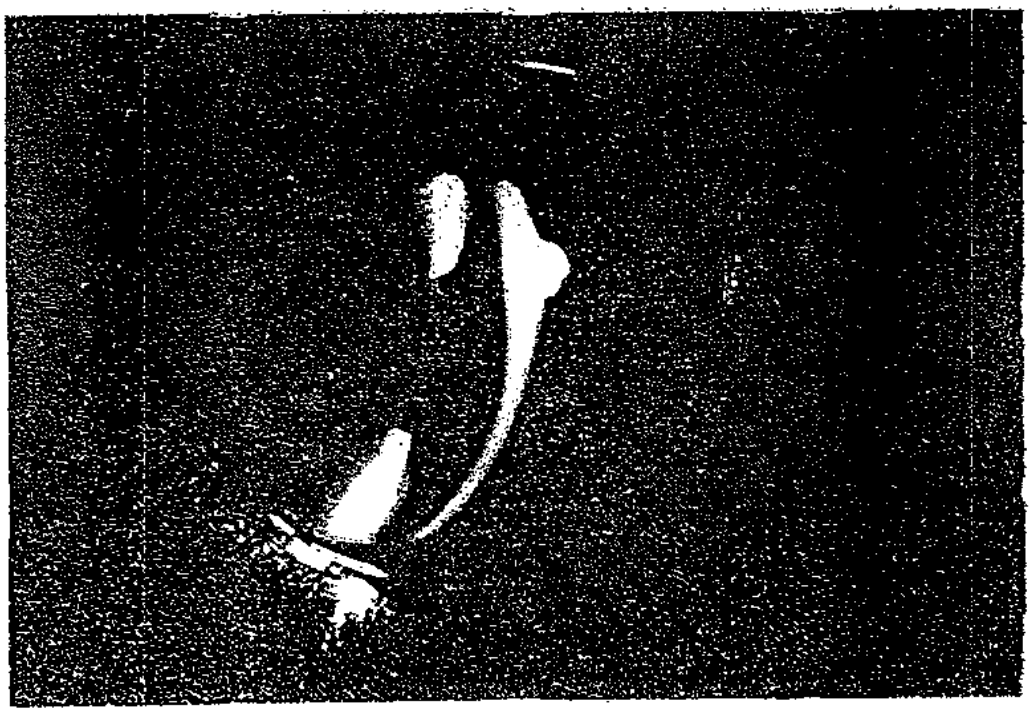
도면2



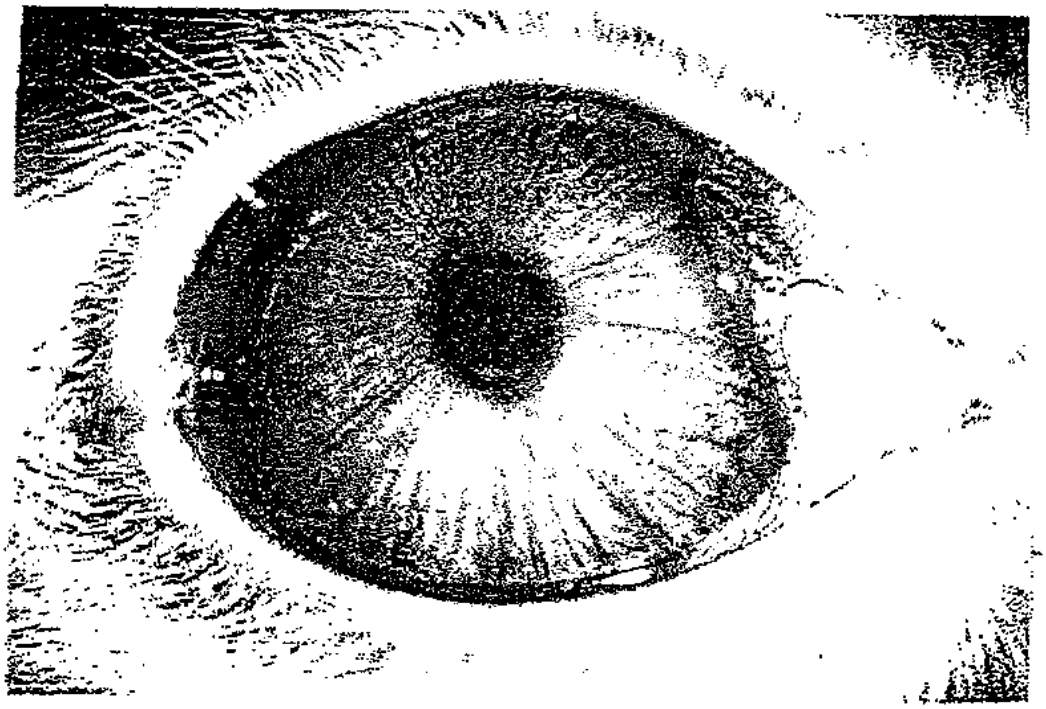
도면3



도면4



도면5



도면6

