



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0044288
(43) 공개일자 2022년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 27/02 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7005681
(22) 출원일자(국제) 2020년08월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년02월21일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/030231
(87) 국제공개번호 WO 2021/025129
국제공개일자 2021년02월11일
(30) 우선권주장
JP-P-2019-145670 2019년08월07일 일본(JP)
JP-P-2019-239605 2019년12월27일 일본(JP)

(71) 출원인
로토 세이야쿠 가부시키키가이샤
일본국 오사카시 이쿠노쿠 타츠미니시 1초메 8만 1고
(72) 발명자
다카이 요시히로
일본 오사카후 오사카시 이쿠노쿠 다쓰미니시 1초메 8만 1고 로토 세이야쿠 가부시키키가이샤 내
구로세 다카히로
일본 오사카후 오사카시 이쿠노쿠 다쓰미니시 1초메 8만 1고 로토 세이야쿠 가부시키키가이샤 내
(74) 대리인
제일특허법인(유)

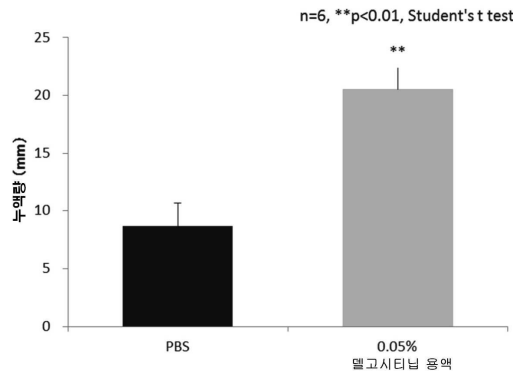
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 **누액 분비 촉진용 안과 조성물**

(57) 요약

본 발명은, 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴 또는 그의 염을 함유하는, 누액 분비 촉진용 안과 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 27/04 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인 나이트릴 또는 그의 염을 함유하는, 누액 분비 촉진용 안과 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
각결막 상피 장애를 개선하기 위해서 이용되는, 안과 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
드라이 아이를 개선하기 위해서 이용되는, 안과 조성물.

청구항 4

3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인 나이트릴 또는 그의 염을 함유하는, 각결막 상피 장애 개선용 안과 조성물.

청구항 5

제 2 항 또는 제 4 항에 있어서,
각결막 상피 장애가ドライ 아이에 기인하는, 안과 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,
3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인 나이트릴 또는 그의 염의 함유량이, 안과 조성물의 총량을 기준으로 하여 0.01질량%~1질량%인, 안과 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,
점안제인, 안과 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 누액(淚液) 분비 촉진용 안과 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 각결막 상피 장애는,ドライ 아이 등의 내인성 질환, 또는 콘택트렌즈 착용 등에 의한 외인성 질환에 기인하여 발생하고, 유루, 이물감, 눈의 통증, 충혈 등의 증상을 나타내는 질환이다. 각결막 상피 장애의 치료제로서, 각막 상피의 진전 촉진 작용과 수분 유지 작용을 갖는 히알루론산 나트륨을 함유하는 점안제가 출시되어 있다. 또한,ドライ 아이의 치료제인 디쿠아포솔 나트륨이, 래트의ドライ 아이 모델에 있어서, 누액의 분비를 촉진한 것, 및 각막 상피 장애를 개선한 것이 보고되어 있다(예를 들면, 비특허문헌 1).

[0003] 다른 한편, 야누스 키나아제(JAK)는, 세포 내의 면역 활성화 시그널 전달에 중요한 역할을 하는 비수용체형 티

로신 키나아제이며, 야누스 키나아제 저해 활성을 갖는 약제는 면역 반응의 과잉된 활성화를 억제함으로써, 자기면역 질환이나 알레르기성 질환을 개선할 것으로 기대되고 있다. 여기에서, 야누스 키나아제의 저해 작용을 갖는 화합물의 하나로써, 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴(일반명: 텔고시티닙)이 알려져 있다(예를 들면, 특허문헌 1).

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2017/006968호

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) 디쿠아스 점안액 3% 첨부문서(2017년 11월 개정)

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은, 누액의 분비를 촉진할 수 있는 새로운 안과 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명자는, 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토를 행한 결과, 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴이, 의외로 누액의 분비를 촉진시킴과 함께, 각결막 상피 장애를 개선하는 것을 발견하였다. 본 발명은, 이 지견에 기초하는 것으로, 이하의 각 발명을 제공하는 것이다.

[0008] [1]

[0009] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴 또는 그의 염을 함유하는, 누액 분비 촉진용 안과 조성물.

[0010] [2]

[0011] 각결막 상피 장애를 개선하기 위해서 이용되는, [1]에 기재된 안과 조성물.

[0012] [3]

[0013] 드라이 아이스를 개선하기 위해서 이용되는, [1]에 기재된 안과 조성물.

[0014] [4]

[0015] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴 또는 그의 염을 함유하는, 각결막 상피 장애 개선용 안과 조성물.

[0016] [5]

[0017] 각결막 상피 장애가 드라이 아이스에 기인하는, [2] 또는 [4]에 기재된 안과 조성물.

[0018] [6]

[0019] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴 또는 그의 염의 함유량이, 안과 조성물의 총량을 기준으로 하여 0.01질량%~1질량%인, [1]~[5] 중 어느 하나에 기재된 안과 조성물.

[0020] [7]

[0021] 점안제인, [1]~[6] 중 어느 하나에 기재된 안과 조성물.

- [0022] [8]
- [0023] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인 나이트릴 혹은 그의 염, 또는 그들을 함유하는 안과 조성물을 대상에게 투여하는, 누액의 분비를 촉진시키는 방법.
- [0024] [9]
- [0025] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인 나이트릴 혹은 그의 염, 또는 그들을 함유하는 안과 조성물을 대상에게 투여하는, 각결막 상피 장애를 개선하는 방법.
- [0026] [10]
- [0027] 각결막 상피 장애가 드라이 아이에 기인하는, [9]에 기재된 방법.
- [0028] [11]
- [0029] 누액 분비 촉진용 안과 조성물의 제조를 위한, 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴 또는 그의 염의 사용.
- [0030] [12]
- [0031] 각결막 상피 장애 개선용 안과 조성물의 제조를 위한, 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴 또는 그의 염의 사용.
- [0032] [13]
- [0033] 각결막 상피 장애가 드라이 아이에 기인하는, [12]에 기재된 사용.
- [0034] [14]
- [0035] 누액 분비의 촉진에 사용하기 위한, 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴 또는 그의 염.
- [0036] [15]
- [0037] 각결막 상피 장애의 개선에 사용하기 위한, 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴 또는 그의 염.
- [0038] [16]
- [0039] 각결막 상피 장애가 드라이 아이에 기인하는, [15]에 기재된 화합물 또는 그의 염.

발명의 효과

[0040] 본 발명에 의하면, 누액의 분비를 촉진할 수 있는 안과 조성물을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0041] [도 1] 시험예 1에 있어서, 정상 토끼를 이용한 텔고시티닙의 단회 점안 투여에 의한 누액 분비 촉진 작용을 나타내는 그래프이다.
- [도 2] 시험예 2에 있어서, 정상 마우스를 이용한 텔고시티닙의 단회 점안 투여에 의한 누액 분비 촉진 작용을 나타내는 그래프이다.
- [도 3] (A)는, 시험예 3에 있어서, 정상 래트를 이용한 텔고시티닙의 단회 점안 투여에 의한 누액 분비 촉진 작용을 나타내는 그래프이다. (B)는, 시험예 3에 있어서, 누선(淚腺) 적출 래트를 이용한 텔고시티닙의 단회 점안 투여에 의한 누액 분비 촉진 작용을 나타내는 그래프이다.
- [도 4] 시험예 4에 있어서, 누선 적출 래트를 이용한 텔고시티닙의 반복 점안 투여에 의한 누액량 증가 작용을 나타내는 그래프이다.
- [도 5] 시험예 5에 있어서, 누선 적출 래트를 이용한 텔고시티닙의 반복 점안 투여에 의한 각결막 상피 장애 개

선 작용을 나타내는 그래프이다.

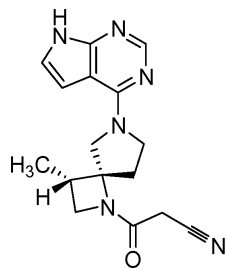
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 형태에 대하여 상세하게 설명한다. 단, 본 발명은 이하의 실시형태에 한정되는 것은 아니다.

[0043] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴 또는 그의 염을 함유한다.

[0044] 3-[(3S,4R)-3-메틸-6-(7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1,6-다이아자스파이로[3.4]옥탄-1-일]-3-옥소프로페인나이트릴(일반명: 텔고시티닙)은, 이하의 식:

[0045] [화학식 1]



[0046] 으로 표시되는 화합물이다(이하, 본 화합물을 「텔고시티닙」이라고도 한다). 텔고시티닙 또는 그의 염은, 예를 들면 국제 공개 제2017/006968호, 국제 공개 제2018/117151호에 기재된 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0048] 텔고시티닙의 염은, 의약상, 약리학적으로(제약상) 또는 생리학적으로 허용되는 것이면, 특별히 제한되지 않는다. 이와 같은 염으로서 구체적으로는, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 무기 염기와의 염, 유기 염기와의 염, 산성 아미노산과의 염, 염기성 아미노산과의 염 등을 들 수 있다.

[0049] 무기산과의 염은, 예를 들면, 염산, 브로민화 수소산, 황산, 질산, 인산 등과의 염을 들 수 있다. 유기산과의 염은, 예를 들면, 아세트산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 타타르산, 시트르산, 락트산, 스테아르산, 벤조산, 메테인설폰산(메실산), 에테인설폰산, p-톨루엔설폰산 등과의 염을 들 수 있다. 무기 염기와의 염은, 예를 들면, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염, 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토류 금속염, 알루미늄염, 암모늄염 등을 들 수 있다. 유기 염기와의 염은, 예를 들면, 다이에틸아민, 다이에탄올아민, 메글루민, N,N-다이벤질에틸렌다이아민 등과의 염을 들 수 있다. 산성 아미노산과의 염은, 예를 들면, 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염을 들 수 있다. 염기성 아미노산과의 염은, 예를 들면, 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염을 들 수 있다.

[0050] 텔고시티닙 또는 그의 염은, 누액의 분비를 촉진시키는 효과를 나타낸다. 따라서, 본 발명의 일 실시형태로서, 텔고시티닙 또는 그의 염을 함유하는, 누액 분비 촉진용 안과 조성물이 제공된다. 또한, 누액 분비의 촉진은 각결막 상피 장애의 개선에 있어서의 주요한 한 요인이라고 생각된다. 따라서, 본 발명의 일 실시형태로서, 텔고시티닙 또는 그의 염을 함유하는, 각결막 상피 장애 개선용 안과 조성물이 제공된다. 한편, 야누스 키나아제의 저해에 의해 누액의 분비가 촉진되는 것에 대해서는, 지금까지 전혀 보고되어 있지 않다.

[0051] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 드라이 아이(안구 건조 증후군), 웨그렌 증후군, 스티븐스·존슨 증후군 등의 내인성 질환에 기인하는 각결막 상피 장애, 또는 수술 후, 약제성, 외상, 콘택트렌즈 착용 등에 의한 외인성 질환에 기인하는 각결막 상피 장애의 어느 것에도 이용할 수 있다. 그 중에서도, 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 텔고시티닙 또는 그의 염을 함유하는 것에 의해 누액의 분비를 촉진시키기 때문에, 내인성 요인에 기인하는 각결막 상피 장애의 개선에 이용하는 것이 바람직하고, 드라이 아이에 기인하는 각결막 상피 장애의 개선에 이용하는 것이 보다 바람직하다. 각결막 상피 장애의 원인이 되는 드라이 아이는, 웨그렌 증후군 등의 자기면역 질환에 기인하는 드라이 아이여도 되고, 자기면역 질환 이외의 요인에 기인하는 드라이 아이여도 된다.

[0052] 또한, 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 텔고시티닙 또는 그의 염을 함유하는 것에 의해 누액의 분비를 촉진시키기 때문에, 드라이 아이의 개선을 위해서 이용할 수도 있다. 드라이 아이는, 웨그렌 증후군 등의 자기면역 질환에 기인하는 드라이 아이여도 되고, 자기면역 질환 이외의 요인에 기인하는 드라이 아이여도 된다.

[0053] 본 실시형태에 따른 안과 조성물에 있어서의 텔고시티닙 또는 그의 염의 함유량은 특별히 한정되지 않고, 다른

배합 성분의 종류 및 함유량, 제제 형태 등에 따라서 적절히 설정된다. (A) 성분의 함유량으로서는, 본 발명에 의한 효과를 보다 현저하게 발휘하는 관점에서, 예를 들면, 본 실시형태에 따른 안과 조성물의 총량을 기준으로 하여, 텔고시티닙 또는 그의 염의 총함유량이, 0.001질량%~10질량%, 0.001질량%~5질량%, 0.003질량%~3질량%, 0.005질량%~1질량%, 0.01질량%~0.5질량%, 0.015질량%~0.4질량%, 0.02질량%~0.3질량%, 또는 0.03질량%~0.3질량%여도 된다.

- [0054] 본 실시형태에 따른 안과 조성물에는, 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위이면, 그 제제 형태에 따라서, 통상적 방법에 따라, 여러 가지 첨가물을 적절히 선택하고, 1종 또는 그 이상을 병용하여 적당량 함유시켜도 된다.
- [0055] 본 실시형태에 따른 안과 조성물의 pH는, 의약상, 약리학적으로(제약상) 또는 생리학적으로 허용되는 범위 내이면 특별히 한정되는 것은 아니다.
- [0056] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 예를 들면, 텔고시티닙 또는 그의 염, 및 필요에 따라서 다른 함유 성분을 원하는 함유량이 되도록 첨가 및 혼화하는 것에 의해 조절할 수 있다. 구체적으로는, 예를 들면, 정제수로 상기 성분을 용해 또는 현탁시키고, 여과 멸균 등에 의해 멸균 처리함으로써 조절할 수 있다.
- [0057] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 목적에 따라서 여러 가지 제형을 취할 수 있고, 예를 들면, 액제, 겔제, 반고형제(연고 등) 등을 들 수 있다. 이들 중에서도, 액제가 바람직하고, 수성 액제가 보다 바람직하다.
- [0058] 본 실시형태에 따른 안과 조성물은, 예를 들면, 점안제(점안액 또는 점안약이라고도 한다. 또한, 점안제에는 인공 눈액, 콘택트렌즈 장용 중에 점안 가능한 점안제를 포함한다.)로서 이용할 수 있다.
- [0059] 본 실시형태에 따른 안과 조성물이 점안제인 경우, 그 용법·용량으로서는, 효과를 발휘하고, 부작용이 적은 용법·용량이면 특별히 한정되지 않는다.
- [0060] 본 발명의 일 실시형태로서, 텔고시티닙 혹은 그의 염, 또는 그들을 함유하는 안과 조성물을 대상에게 투여하는, 눈액의 분비를 촉진시키는 방법이 제공된다. 또한, 본 발명의 일 실시형태로서, 텔고시티닙 혹은 그의 염, 또는 그들을 함유하는 안과 조성물을 대상에게 투여하는, 각결막 상피 장애를 개선하는 방법이 제공된다.
- [0061] 본 발명의 일 실시형태로서, 눈액 분비 촉진용 안과 조성물의 제조를 위한, 텔고시티닙 또는 그의 염의 사용이 제공된다. 또한, 본 발명의 일 실시형태로서, 각결막 상피 장애 개선용 안과 조성물의 제조를 위한, 텔고시티닙 또는 그의 염의 사용이 제공된다.
- [0062] 본 발명의 일 실시형태로서, 눈액 분비의 촉진에 사용하기 위한, 텔고시티닙 또는 그의 염이 제공된다. 또한, 본 발명의 일 실시형태로서, 각결막 상피 장애의 개선에 사용하기 위한, 텔고시티닙 또는 그의 염이 제공된다.
- [0063] **실시예**
- [0064] 이하, 시험예에 기초하여 본 발명을 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다. 한편, 이하의 시험예에 있어서, 특별히 기재가 없는 한, 함유량의 단위 「%」는 「w/v%」를 의미하고, 「g/100mL」와 동의이다.
- [0065] [시험예 1: 정상 토끼를 이용한 텔고시티닙의 단회 점안 투여에 의한 눈액 분비 촉진 작용]
- [0066] 정상 토끼를 이용하여 텔고시티닙의 눈액 분비 촉진 작용을 평가하였다.
- [0067] 텔고시티닙을 PBS(코진 바이오 주식회사)에 용해 교반하여, 0.05% 텔고시티닙 용액을 조제하였다. 웅성 일본 백색 토끼(오리엔탈 효모 공업 주식회사)를 보정(保定)관에 넣은 후, PBS 또는 0.05% 텔고시티닙 용액을 50 μL/eye의 용량으로 점안하였다. 15분 후에 쉬르머(Schirmer) 시험지를 눈초리 측의 결막낭에 삽입하였다. 1분 후에 시험지를 발취하고, 시험지의 젖어 있는 부분의 길이를 측정하여, 이것을 눈액량으로 하였다. 결과를 도 1에 나타낸다.
- [0068] 도 1에 나타내는 바와 같이, PBS 군에 비해 텔고시티닙 용액 군에서는 눈액량이 유의하게 상승하였다(Student's t test).
- [0069] [시험예 2: 정상 마우스를 이용한 텔고시티닙의 단회 점안 투여에 의한 눈액 분비 촉진 작용]
- [0070] 정상 마우스를 이용하여 텔고시티닙의 눈액 분비 촉진 작용을 평가하였다.
- [0071] 텔고시티닙을 PBS(코진 바이오 주식회사)에 용해 교반하여, 각 농도의 텔고시티닙 용액(0.0125%, 0.05% 및

0.2%)을 조제하였다. 자성 C57BL/6J 마우스(니혼 에스엘시 주식회사)를 보정하고, PBS 또는 각 농도의 텔고시티닙 용액을 3 μ L/eye의 용량으로 점안하였다. 15분 후에 페놀레드 실(존 퀵, 아유미 제약 주식회사)을 눈초리 측의 결막낭에 삽입하였다. 15초 후에 페놀레드 실을 발취하고, 페놀레드 실의 젖어 있는 부분의 길이를 측정하여, 이 측정치를 누액량으로 하였다. 결과를 도 2에 나타낸다.

[0072] 도 2에 나타내는 바와 같이, PBS 군에 비해 각 농도의 텔고시티닙 용액 군에서는 누액량이 상승하고, 특히 0.05% 및 0.2% 군에 있어서 유의한 상승이 확인되었다(Dunnett's test).

[0073] [시험에 3: 정상 래트 및 누선 적출 래트를 이용한 텔고시티닙의 단회 점안 투여에 의한 누액 분비 촉진 작용]

[0074] 정상 래트 및 누선 적출 래트를 이용하여 텔고시티닙의 누액 분비 촉진 작용을 평가하였다.

[0075] 피험 물질로서, 0.05% 텔고시티닙 용액(정제수 중에, 유효 성분으로서 텔고시티닙, 첨가물로서 염화 나트륨, 염화 칼륨, 수산화 나트륨, 붕산 및 클로르헥시딘 글루콘산염을 배합하고, 용해 교반한 것)을 조제하였다. 대조 물질로서, 필로카르핀 염산염(도쿄 화학공업 주식회사)을 생리 식염수(오쓰카 생식주(生食注), 주식회사 오쓰카 제약공장)에 용해 교반하여, 3% 필로카르핀 용액을 조제하였다.

[0076] 정상의 웅성 Sprague-Dawley(SD) 래트(니혼 에스엘시 주식회사), 및 주누선을 적출하고 1주간이 경과한 SD 래트에 생리 식염수, 디쿠아스 점안액 3%(산텐 제약 주식회사), 3% 필로카르핀 용액, 또는 0.05% 텔고시티닙 용액을 5 μ L/eye의 용량으로 점안하였다. 10분 후에 슝노펜틸(교리쓰 제약 주식회사)을 이용하여 마취 도입하고, 추가로 5분 후에 쉬르머 시험지를 눈초리 측의 결막낭에 삽입하였다. 1분 후에 시험지를 발취하고, 시험지의 젖어 있는 부분의 길이를 측정하여, 이 측정치를 누액량으로 하였다. 결과를 도 3에 나타낸다.

[0077] 도 3에 나타내는 바와 같이, 정상 래트에서는 생리 식염수 군에 비해, 디쿠아스 점안액 3% 군, 3% 필로카르핀 용액 군 및 0.05% 텔고시티닙 용액 군의 어느 것에 있어서도 누액량이 유의하게 상승하였다(Mann-whitney U test). 한편으로, 누선 적출 래트에서는 생리 식염수 군에 비해, 디쿠아스 점안액 3% 군 및 0.05% 텔고시티닙 용액 군에 있어서만, 누액량이 유의하게 상승하였다(Mann-whitney U test).

[0078] [시험에 4: 누선 적출 래트를 이용한 텔고시티닙의 반복 점안 투여에 의한 누액량 증가 작용]

[0079] 드라이 아이 모델로서 이용되는 누선 적출 래트를 이용하여 텔고시티닙의 누액량 증가 작용을 평가하였다.

[0080] 텔고시티닙을 PBS(코진 바이오 주식회사)에 용해 교반하여, 각 농도의 텔고시티닙 용액(0.0125%, 0.05% 및 0.2%)을 조제하였다.

[0081] 정상의 웅성 Sprague-Dawley(SD) 래트(니혼 에스엘시 주식회사), 및 주누선을 적출하고 1주간이 경과한 SD 래트에 PBS 또는 각 농도의 텔고시티닙 용액을 1일 4회, 5 μ L/eye의 용량으로 반복 점안하였다. 점안 개시 4주간 후, PBS 또는 각 농도의 텔고시티닙 용액을 5 μ L/eye의 용량으로 점안하고, 10분 후에 슝노펜틸(교리쓰 제약 주식회사)을 이용하여 마취 도입하고, 추가로 5분 후에 쉬르머 시험지를 눈초리 측의 결막낭에 삽입하였다. 1분 후에 시험지를 발취하고, 시험지의 젖어 있는 부분의 길이를 측정하여, 이 측정치를 누액량으로 하였다. 결과를 도 4에 나타낸다.

[0082] 도 4에 나타내는 바와 같이, PBS 군에 비해 각 농도의 텔고시티닙 용액 군에서는 누액량이 유의하게 상승하였다. (Steel test).

[0083] [시험에 5: 누선 적출 래트를 이용한 텔고시티닙의 반복 점안 투여에 의한 각결막 상피 장애 개선 작용]

[0084] 드라이 아이 모델로서 이용되는 누선 적출 래트를 이용하여 텔고시티닙의 각막 상피 장애 개선 작용을 평가하였다.

[0085] 플루오레세인 나트륨염(시그마 알드리치 재팬)을 오쓰카 생식주(주식회사 오쓰카 제약공장)에 용해하여 10mg/mL의 플루오레세인 염색액을 조제하였다.

[0086] 텔고시티닙을 PBS(코진 바이오 주식회사)에 용해 교반하여, 각 농도의 텔고시티닙 용액(0.0125%, 0.05% 및 0.2%)을 조제하였다.

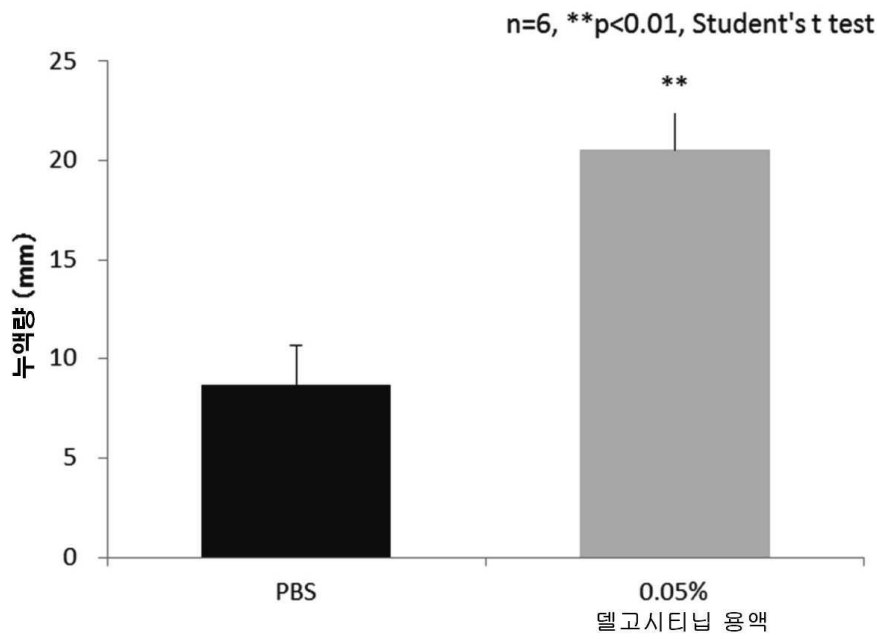
[0087] 주누선을 적출하고 1주간이 경과한 웅성 SD 래트(니혼 에스엘시 주식회사)에 PBS 또는 각 농도의 텔고시티닙 용액을 1일 4회, 5 μ L/eye의 용량으로 반복 점안하였다. 점안 개시 4주간 후, 10mg/mL의 플루오레세인 염색액을 1 μ L/eye의 용량으로 점안하였다. 아이소플루란 흡입 마취액(화이자 주식회사)으로 마취 도입을 행한 후, 형광

현미경(라이카 마이크로시스템즈)으로 사진 촬영을 행하였다. 사진에 찍힌 각막을 4분할하여 각 개소의 염색 스코어를 0~5점으로 스코어링하고, 4개소의 스코어의 합계치를 그 눈의 각막 상피 장애 스코어로 하였다. 결과를 도 5에 나타낸다.

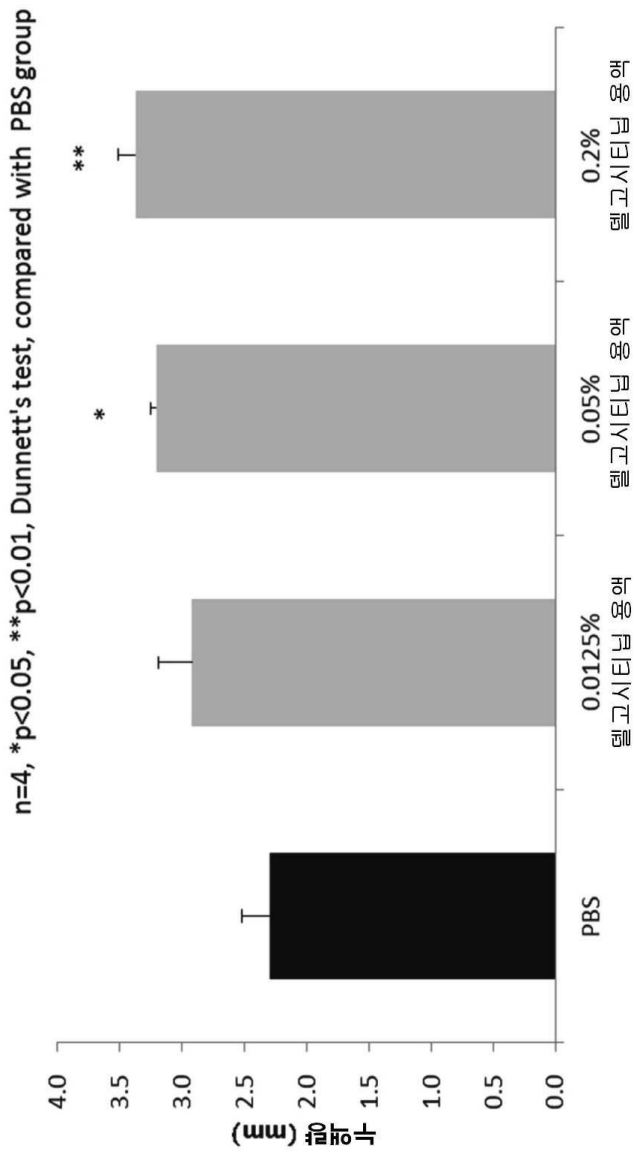
[0088] 도 5에 나타내는 바와 같이, PBS 군에 비해 각 농도의 델고시티닙 용액 군에서는 각막 상피 장애 스코어가 유의하게 저하되었다. (Steel test).

도면

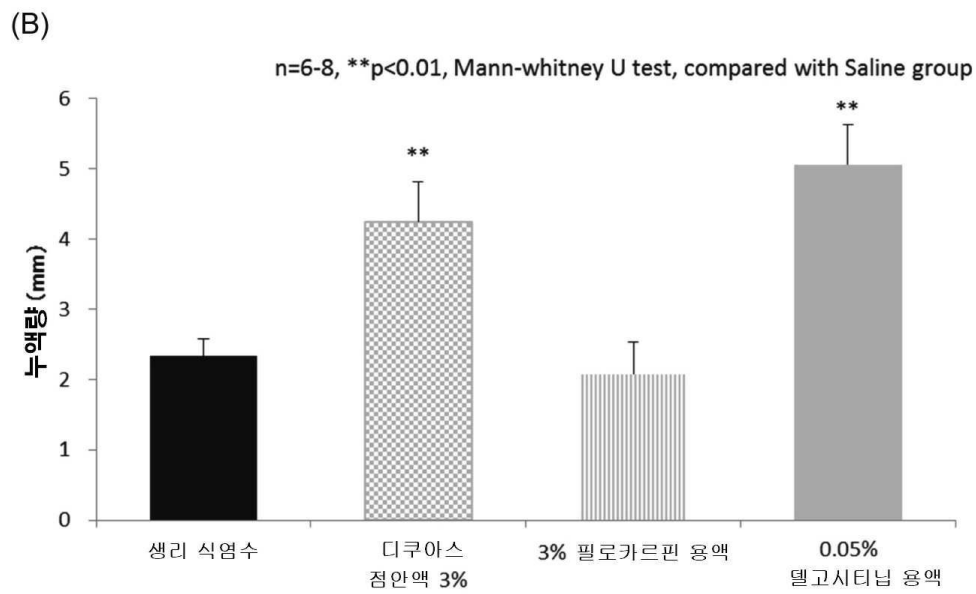
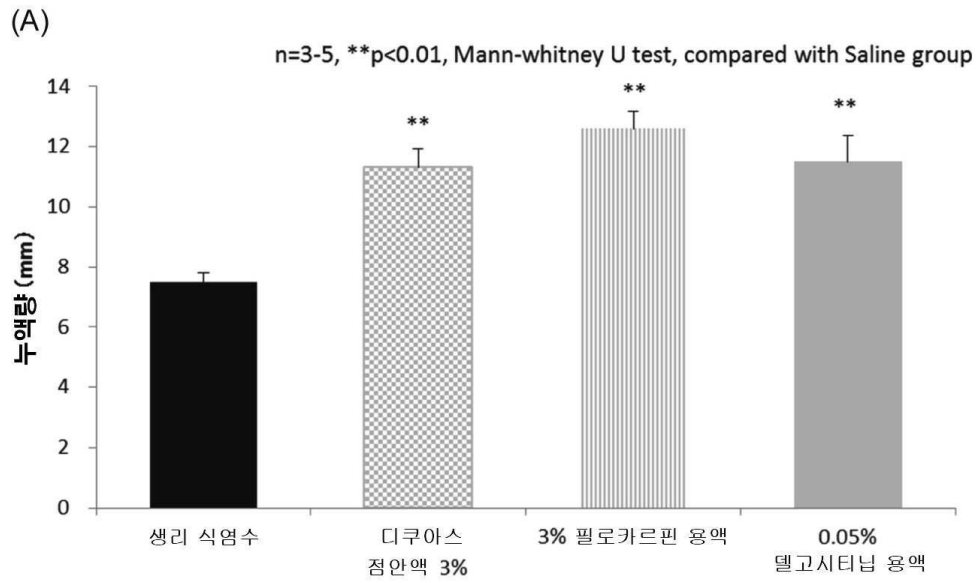
도면1



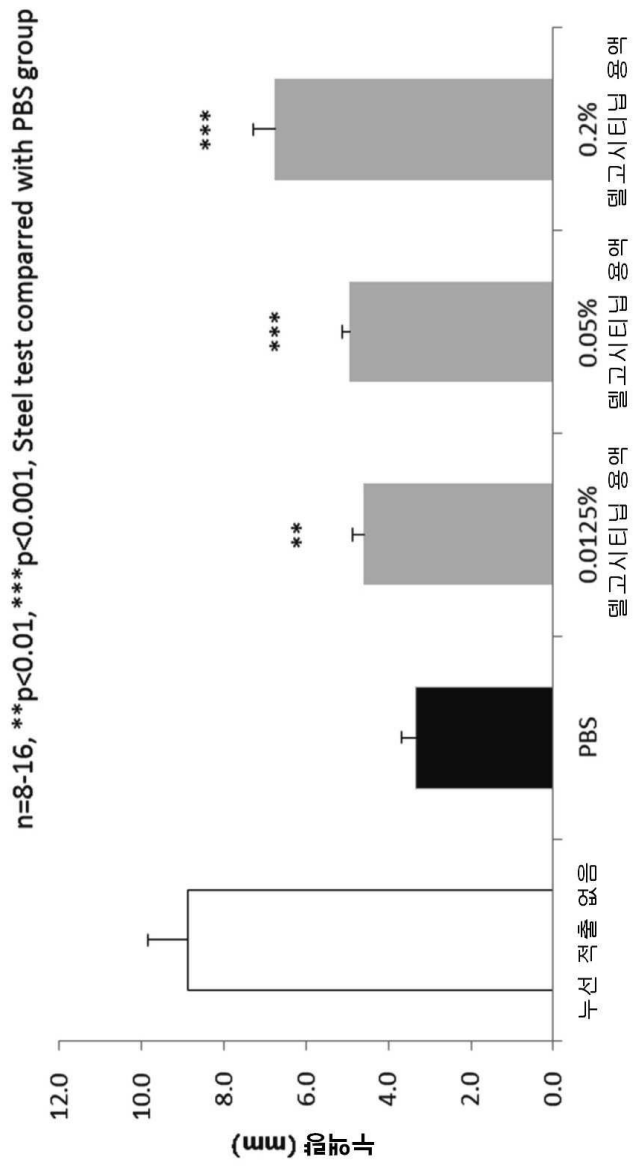
도면2



도면3



도면4



도면5

