

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2010년 4월 29일 (29.04.2010)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2010/047500 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/7016 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/005983
- (22) 국제출원일: 2009년 10월 16일 (16.10.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2008-0102660 2008년 10월 20일 (20.10.2008) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **주식회사 베네비오 (BENEBIOSIS CO., LTD.)** [KR/KR]; 서울특별시 마포구 상암동 1601 케이시아 이터 상암센터 1단지 911호, 923호, 121-270 Seoul (KR). **성균관대학교 산학협력단 (SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY FOUNDATION FOR CORPORATE COLLABORATION)** [KR/KR]; 경기도 수원시 장안구 천천동 300 성균관대학교내, 440-746 Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: **김**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **강승우 (KANG, Seung Woo)** [KR/KR]; 서울특별시 마포구 중동 40-12 성산2

차 현대아파트 202-1203, 121-260 Seoul (KR). **김철호 (KIM, Cheorl-Ho)** [KR/KR]; 대구광역시 수성구 범어 4동 341번지 목련아파트 1-406호, 706-014 Daegu (KR). **김석조 (KIM, Seok-Jo)** [KR/KR]; 부산광역시 사하구 신평 2동 한신아파트 203동 603호, 604-767 Busan (KR).

- (74) 대리인: **양부현 (YANG, Boo-Hyun)** 등; 서울특별시 판악구 봉천 7동 1627-10번지 옥산빌딩 4층, 151-818 Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

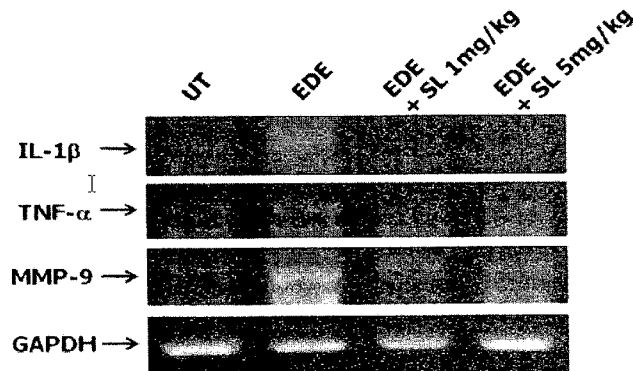
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: COMPOSITION FOR PREVENTION OR TREATMENT OF EYE DISEASES

(54) 발명의 명칭 : 안질환의 예방 또는 치료용 조성물

도 2



(57) Abstract: The present invention relates to a composition for the prevention or treatment of eye diseases, comprising as an active ingredient a compound represented by the following general formula I: IS-(MS)p-(MS)q, wherein S is sialic acid and (MS)p and (MS)q are independent monosaccharide residues. The compound used as an active ingredient in the present invention suppresses the expression of MMP-9 and inflammation-causing cytokines (IL-1 β and TNF- α) on corneal epithelial cells, and suppresses the activity of VEGF-mediated VEGFR-2 on human retinal endothelial cells, thereby ultimately preventing and treating eye diseases such as xerophthalmia, inflammatory eye diseases, eye diseases caused by newly-generated blood vessels and side effects caused by the use of contact lenses. Additionally, the composition of the present invention does not have cell toxicity and does not cause skin problems, and thus can be safely used in pharmaceutical, nutraceutical or food compositions. Further, the composition of the present invention can be used as a cleanser to treat non-bacterial inflammations caused by the use of contact lenses, and as a lubricant to facilitate ocular lubrication.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2010/047500 A2



KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

본 발명은 유효성분으로서 다음 일반식 I 로 표시되는 화합물을 포함하는 안(eye) 질환의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다: 일반식 I S-(MS)p-(MS)q 상기 일반식에서, S 는 시알산, (MS)p 및 (MS)q 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다. 본 발명의 유효성분으로 이용되는 화합물은 각막 상피세포에서 MMP-9 및 염증 매개 사이토카인(IL-1 β 및 TNF- α 등)의 발현을 억제하고 인간 망막 내피 세포에서 VEGF-매개 VEGFR-2 활성의 억제함으로써, 궁극적으로 안구건조증, 염증성 안질환, 혈관신생에 의한 안질환 및 콘택트렌즈 사용에 기인한 눈의 부작용과 같은 안질환의 예방 또는 치료 활성을 나타낸다. 또한, 본 발명의 조성물은 세포독성 및 피부 부작용이 없어 약제학적 조성물, 기능성 식품(neutraceutical) 조성물 또는 식품 조성물에 안전하게 적용할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 콘택트렌즈 착용에 기인한 비균성 염증 및 안 점층 윤활 활성을 갖는 세정제 및 윤활제로서 적용할 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

안질환의 예방 또는 치료용 조성물

【기술 분야】

- 5 본 발명은 안(eye)질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 인공 눈물 조성물에 관한 것이다.

【배경 기술】

- 안구건조증은 전 세계적으로 다양한 역학적 연구에 이용되는 연구 집단, 연령 및 진단 기준에 따라 유병률이 5.5-15%로 보고된 매우 일반적인 질환이다(1,2). 이 질환은 안구통증, 불규칙한 각막 표면, 흐리고 변동폭이 커진 시력(blurred and fluctuating vision) 및 증가된 각막 궤양의 위험성과 같은 특징을 가진다(3,4). 불안정한 눈물막(tear film)으로 부터 유래된 만성 안구 건조증 및 건성 각막염에서 변경된 각막 투과성은 염증을 일으키는 것으로 알려져 왔고, 이는 눈물에 염증 매개
- 15 케모카인 및 사이토카인의 증가, 결막 상피에 의한 면역 활성화 및 접착 분자(HLA-DR 및 세포간 접착 분자 [ICAM-1])의 발현 증가, 그리고 결막(conjunctiva)에 T 림프구 수의 증가에 의해 입증되었다(5,6). 건성 각결막염(keratoconjunctivitis sicca, KCS)으로부터 생긴 각막 궤양은 시력 감퇴, 시력 상실 및 심지어 눈의 소실을 야기할 수 있다(7,8). MMP-
- 20 9(matrix metalloproteinase-9)의 농도 및 활성화는 안구 건조증 환자의 눈물(9)뿐만 아니라 실험용 안구 건조증(EDE) 마우스의 각막 상피 및 눈물(10)에서도 크게 증가하는 것으로 보고되어 왔다.

- 최근에, 안구 표면의 염증 및 세포 사멸은 안구 건조증 발달에 중요한 역할을 한다는 증거가 꾸준히 보고되고 있다(11). 고삼투압
- 25 스트레스 및 안구 건조증에 존재하는 증가된 염증성 사이토카인(즉, 인터루킨(IL)-1, 종양괴사인자(TNF)- α 및 형질전환성장인자(TGF)- β)은 각막 상피에 의한 MMP-9의 발현을 증가시키는 것으로 알려져 왔다(12). 이러한 만성적인 염증 환경은 편평상피성 이형성(squamous metaplasia) 및 배상 세포(goblet cell)의 소실과 같은 특징적인 결막 상피의 병리학적
- 30 변성에 부분적으로 책임이 있다(13).

이미 존재하는 내피세포로부터 새로 혈관이 형성되는, 혈관 신생은

상처 치유, 배 발생, 만성 염증, 및 종양 진행 및 전이를 포함하는 다양한 생리학 및 병리학 상태에서 기본적인 단계라고 알려져 있다(14,15). 또한, 혈관 신생은 당뇨병성 망막증, 황반 변성(macular degeneration), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity) 및 정맥 폐쇄 망막증(vein occlusion retinopathy)과 같은 다양한 시력 상실 상태의 특징이라고 알려져 있다(16). 새로운 혈관은 단백질 분해 효소에 의한 내피 세포의 BM(basement membrane) 및 ECM(extracellular matrix)의 분해(17,18), 내피 세포의 증식과 이동(19), 그리고 발생기 혈관 튜브의 형성 및 폐쇄(20)와 관련된 일련의 과정에 의해 이미 존재하는 정맥으로부터 생겨난다고 알려져 있다. 혈관 신생이 망막 손상에 관여하는, 시력 상실 상태에 대하여 상기 과정 또는 그 조합 중 어느 하나의 억제는 잠재적인 치료학적 가치가 있다고 알려져 있다(16).

시알릴락토스(Neu5Ac α -2, 3-D-Gal β -1, 4-D-Glc)(도 1)는 GM3 강글리오시드의 당 머리 부분인, 글리코스핑고리피드를 포함하는 시알산이고, 이는 포유동물의 혈장-세포막의 보편적인 성분이다(12,22). 그러나 시알릴락토스의 안구 건조증을 포함한 각종 안질환에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

본 명세서 전체에 걸쳐 다수의 논문 및 특허문헌이 참조되고 그 인용이 표시되어 있다. 인용된 논문 및 특허문헌의 개시 내용은 그 전체로서 본 명세서에 참조로 삽입되어 본 발명이 속하는 기술 분야의 수준 및 본 발명의 내용이 보다 명확하게 설명된다.

【발명의 상세한 설명】

본 발명자들은 다양한 안질환을 예방 또는 치료하는 물질을 개발하고자 노력하였다. 그 결과, 시알릴올리고당이 안구 건조 동물모델에서 MMP-9 및 염증 매개 사이토카인(IL-1 β 및 TNF- α 등)의 발현을 억제하고 인간 망막 내피 세포에서 VEGF-매개 VEGFR-2 활성화의 억제함으로써 안구건조증, 염증성 안질환, 혈관신생에 의한 안질환 및 콘택트렌즈 사용에 기인한 눈의 부작용과 같은 안질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명의 목적은 안질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 데 있다.

본 발명의 다른 목적은 인공 눈물 조성물을 제공하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 콘택트렌즈용 세정, 윤활 또는
5 패키징(packaging) 조성물을 제공하는데 있다.

본 발명의 다른 목적은 안(eye) 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하는데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 눈(eye)의 윤활 또는 보습 방법을 제공하는데 있다.

10 본 발명의 다른 목적은 콘택트렌즈의 세정, 윤활 또는 패키징(packaging) 방법을 제공하는데 있다.

본 발명의 다른 목적 및 이점은 하기의 발명의 상세한 설명, 청구범위 및 도면에 의해 보다 명확하게 된다.

15

본 발명의 일 양태에 따르면, 본 발명은 유효성분으로서 다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 안(eye) 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다:

일반식 I

20 $S-(MS)_p-(MS)_q$

상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 유효성분으로서 다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는
25 조성물을 대상(subject)에 투여하는 단계를 포함하는 안(eye) 질환의 예방 또는 치료 방법:

일반식 I

$S-(MS)_p-(MS)_q$

상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로
30 단당류 잔기이다.

본 발명자들은 다양한 안질환을 예방 또는 치료하는 물질을 개발하고자 노력하였다. 그 결과, 시알릴올리고당이 안구 건조 동물모델에서 MMP-9 및 염증 매개 사이토카인(IL-1 β 및 TNF- α 등)의 발현을 억제하고 인간 망막 내피 세포에서 VEGF-매개 VEGFR-2 활성의 억제함으로써 안구건조증, 염증성 안질환, 혈관신생에 의한 안질환 및 콘택트렌즈 사용에 기인한 눈의 부작용과 같은 안질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있음을 확인하였다.

본 발명에서 유효성분은 일반식 I의 화합물이다. 일반식 I에서, S는 시알산을 나타낸다. 시알산은 다양한 방식으로, MS_p에 결합되어 있을 수 있으나, 가장 바람직하게는 α 2,3 결합으로 단당류 화합물 (MS)_p에 결합된다. S에는 시알산 이외에, 변형된(modified) 시알산이 위치할 수 있다. 예를 들어, 시알산의 4번 탄소에 있는 -OH 기가 변형(예컨대, C₁-C₄ 알킬기에 의해 변형)된 것이 S에 위치할 수 있다. 가장 바람직하게는, 변형되지 않는 시알산이 S에 위치한다.

(MS)_p 및 (MS)_q에 위치하는 단당류 화합물은 당업계에 공지된 어떠한 단당류 화합물도 이용할 수 있으며, 예를 들어, 4탄당(예컨대, 에리트로스 및 트레오오스), 5탄당(예컨대, 리보오스, 아라비노스, 자일로스 및 라이소오스) 및 6탄당(알로오스, 알트로오스, 글루코오스, 만노오스, 굴로오스, 이도오스, 갈락토오스 및 탈로오스)을 포함한다. 바람직하게는, (MS)_p 및 (MS)_q에 위치하는 단당류 화합물은 5탄당 또는 6탄당이며, 보다 바람직하게는 6탄당이고, 보다 더 바람직하게는, 글루코오스, 만노오스 또는 갈락토오스이며, 가장 바람직하게는 글루코오스 또는 갈락토오스이다. (MS)_p 및 (MS)_q에 위치하는 단당류 화합물은 D- 또는 L-형태의 입체이성질체를 가질 수 있고, 가장 바람직하게는 D-형태의 입체이성질체이다.

(MS)_p 및 (MS)_q에는 동일한 또는 서로 다른 단당류 화합물이 결합될 수 있으며, 바람직하게는 서로 다른 단당류 화합물이 결합된다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, (MS)_p에는 갈락토오스 또는 글루코오스, (MS)_q에는 글루코오스 또는 갈락토오스가 결합되며, 가장 바람직하게는 (MS)_p에는 갈락토오스, (MS)_q에는 글루코오스가 결합된다.

(MS)_p에 갈락토오스, (MS)_q에 글루코오스가 결합되어 있으며, 이당류 화합물, 락토오스가 형성된다.

(MS)_p 및 (MS)_q에 위치하는 단당류 화합물은 변형되거나 또는 변형되지 않은 것이다. 예를 들어, 변형된 단당류 화합물의 경우, -OH
5 그룹에 아세틸기 또는 N-아세틸기가 결합될 수 있다. 바람직하게는, (MS)_p 및 (MS)_q에 위치하는 단당류 화합물은 변형되지 않는 단당류 화합물이다.

본 발명에서 유효성분으로 이용되는 일반식 I의 화합물의 가장 바람직한 구현예는, 시알산-갈락토오스-글루코오스이다. 시알산-갈락토오스-글루코오스는 시알릴락토오스이다.

10

본 발명의 조성물에서 유효 성분으로 이용되는 것은 상기 화합물 자체뿐만 아니라, 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물이다.

용어, “약제학적으로 허용 가능한 염”은 소망하는 약리학적 효과,
15 즉 각막 상피세포에서 MMP-9 및 염증 매개 사이토카인(IL-1 β 및 TNF- α 등)의 발현을 억제하고 망막 내피세포에서 VEGF-매개 VEGFR-2 활성을 억제하는 상기 화합물의 염을 나타낸다. 이러한 염은 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 및 하이드로요오다이드와 같은 무기산, 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, p-
20 톨루엔설포네이트, 비설페이트, 설파메이트, 설페이트, 나프틸레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 2-히드록시에탄설페이트, 락테이트, 말리에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트,
25 니코티네이트, 옥살레이트, 토실레이트 및 운데카노에이트와 같은 유기산을 이용하여 형성된다.

용어, “약제학적으로 허용 가능한 수화물”은 소망하는 약리학적 효과를 갖는 상기 화합물의 수화물을 나타낸다. 용어, “약제학적으로
30 허용 가능한 용매화물”은 소망하는 약리학적 효과를 갖는 상기 화합물의 용매화물을 나타낸다. 상기 수화물 및 용매화물도 상기한 산을 이용하여

제조될 수 있다.

상술한 일반식 I의 화합물, 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 본 발명의 조성물은 각막
5 상피세포에서 MMP-9 및 염증 매개 사이토카인(IL-1 β 및 TNF- α 등)의 발현을 억제하고 인간 망막 내피 세포에서 VEGF-매개 VEGFR-2 활성의 억제함으로써, 궁극적으로 안구건조증, 염증성 안질환 및 혈관신생에 의한 안질환과 같은 안질환의 예방 또는 치료 활성을 나타낸다.

본 발명의 바람직한 구현 예에 따르면, 본 발명의 조성물에 의해
10 예방 또는 치료될 수 있는 안질환은 안구건조증, 염증성 안질환, 망막 혈관신생에 의한 안질환 및 콘택트렌즈 사용에 기인한 눈의 부작용이다.

본 발명의 보다 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 안질환은 안구건조증이다.

본 발명의 보다 다른 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물에
15 의해 예방 또는 치료될 수 있는 염증성 안질환은 마이봄선 기능 부전, 스티븐스 존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 포도막염 및 각막염이다.

본 발명의 보다 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 망막 혈관신생에 의한 안질환은 당뇨병성 망막증,
20 황반 변성(macular degeneration), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity), 각막 이식 거부(corneal graft rejection), 후수정체 섬유증식증(retrolental fibroplasia), 신생혈관 녹내장, 홍채혈관신생, 망막 신혈관신생, 저산소증, 눈의 종양 및 과립성 결막염(trachoma)이고, 가장 바람직하게는 인간 망막 내피세포에서 VEGF-매개 VEGFR-2 활성화를
25 억제하여 망막 혈관 신생을 억제한다.

본 발명의 보다 다른 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 콘택트렌즈 사용에 기인한 눈의 부작용은 콘택트렌즈 착용에 기인한 안구 불편함, 건조감, 화끈거리는 느낌, 찌르는듯 한 느낌 및 비 세균성 염증이다.

30

본 발명의 조성물은 약제학적 조성물, 기능성 식품(neutraceutical)

조성물 또는 식품 조성물로 제조될 수 있다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 (a) 상술한 본 발명의 일반식 I의 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물의 약제학적 유효량; 및 (b) 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

본 명세서에서 용어 “약제학적 유효량”은 상술한 일반식 I의 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물의 효능 또는 활성을 달성하는 데 충분한 양을 의미한다.

본 발명의 조성물이 약제학적 조성물로 제조되는 경우, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 약제학적으로 허용되는 담체는 제제시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체 및 제제는 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (19th ed., 1995)에 상세히 기재되어 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여인 경우에는 정맥내 주입, 피하 주입, 근육 주입, 복강 주입, 경피 투여, 점막 투여 및 점안 투여 등으로 투여할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 체중, 성, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하게 처방될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물의 투여량은 성인 기준으로 1일 당 0.001-100 mg/kg(체중)이고, 보다 바람직하게는 0.01-80 mg/kg(체중)이며, 가장 바람직하게는 0.1-60 mg/kg(체중)이다. 또한, 의사 또는 약사의 판단에 따라 일정 시간간격으로 1일 1회 내지 수회로

분할 투여할 수도 있다. 특히, 점안 투여의 경우에는, 0.001 내지 3%(w/v, 이하 동일), 바람직하게는 0.01 내지 1% 정도의 제제를 1일 1회 내지 수회 점안한다.

5 본 발명의 약제학적 및 건강식품상의 조성물은 당해 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화함으로써 단위 용량 형태로 제조되거나 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다.

10 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물의 제형은 용액, 현탁액, 시럽제, 에멀전, 리포솜, 엑스제, 산제, 분말제, 과립제, 정제, 서방형제제 점안제(eye drop), 캡슐제, 콘택트렌즈 세정제 및 콘택트렌즈 윤활제이고, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

15 구체적으로 투여경로에 따라, 경구 투여용 고체 제형으로는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 및 과립제가 포함된다. 이러한 고체 제형에서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체(예, 나트륨 시트레이트 또는 인산이칼슘) 및/또는 a) 충전제 또는 증량제(예, 전분, 락토즈, 슈크로즈, 글루코즈, 만니톨 및 규산), b) 결합제(예, 카복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 슈크로즈 및 아라비아고무), c) 보습제(예, 글리세롤), d) 붕해제(예, 한천-한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨), e) 액상지연제(예, 파라핀), f) 흡수 촉진제(예, 사금 암모늄 화합물), g) 습윤제(예, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트), h) 흡수제(예, 카올린 및 벤토나이트 점토) 및 i) 윤활제(예, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물)와 혼합될 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

30 또한, 락토즈 또는 밀크 슈가와 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용한 연질 및 경질 젤라틴 캡슐에 충전제로서

사용될 수 있다.

정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제의 고체 투여형은 장용피 및 기타 약제 분야에 잘 알려진 피복과 같은 피복물 및 셸로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 혼탁화제를 함유할 수 있으며, 또한 이들이 장관의 특정 부위에서 임의로 지연된 방식으로 활성 성분만을 방출하거나 활성 성분을 우선적으로 방출하도록 조성될 수 있다. 또한 필요한 경우 활성 화합물은 하나 이상의 상기된 부형제와 미세 캡슐 형태로 존재할 수 있다.

특히, 점안 투여의 경우, 본 발명의 조성물을 정제수, 등장화제(예를 들면, 염화나트륨, 글리세린 등), 계면활성제(예를 들면, 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌알킬에테르 등), 방부제(예를 들면, 에데트산나트륨, 소르브산나트륨 등), 완충제(예를 들면, 인산나트륨 등), pH 조정제(예를 들면, 염산, 수산화나트륨 등) 등의 관용의 제약상 필요한 성분과 혼합하여, 통상법에 준하여 점안약의 형태로 제제화함으로써 수득된다. 액성으로서는 중성부근의 pH(pH 5 내지 8)로 조정하는 것이 바람직하고, 또한 삼투압도 1 부근으로 조정하는 것이 바람직하다.

경구 투여용 액체 제형으로는 약제학적으로 허용되는 에멀전, 용제, 현탁제, 시럽제 및 엘릭서제가 포함된다. 활성 화합물 이외에, 액체 제형은 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제(예, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히, 면실유, 땅콩, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨유), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 솔비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물과 같이 본 분야에 흔히 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 풍미제 및 방향제와 같은 보조제를 함유할 수 있다.

직장 또는 질내 투여용 제형은 바람직하게는 본 발명의 화합물을, 실온에서 고체이나 체온에서는 액체여서 직장 또는 질에서 녹아 활성 화합물을 방출하는 적합한 비자극성 보조제 또는 담체(예, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제용 왁스)와 혼합하여 제조할 수 있는 좌제이다.

비경구 주사를 위해 적합한 제형은 생리학적으로 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예로는 물, 에탄올, 5 폴리올(프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 등), 식물성 기름(올리브유), 주사용 유기 에스테르(예, 에틸 올레에이트) 및 이들의 적합한 혼합물이 포함된다.

또한, 본 발명의 조성물은 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 각종 항균제 및 항진균제(예, 파라벤, 10 클로로부탄올, 페놀, 술폰산 등)에 의해 미생물의 작용을 억제할 수 있다. 또한 당, 염화나트륨 등과 같은 삼투압조절제를 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 흡수 지연제(예, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴)를 사용하여 주사용 약제의 흡수를 지연시킬 수 있다.

현탁제는 활성 화합물이외에 현탁화제(예, 에톡실화 이소스테아릴 15 알코올, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스테르, 미세결정 셀룰로즈, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트 또는 이들의 혼합물 등)를 함유할 수 있다.

일부 경우에 약물의 효과를 지속시키기 위해, 피하 또는 근육 내 주사로부터 약물의 흡수를 서서히 하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 20 수용성이 낮은 결정형 또는 비결정형 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이때 약물의 흡수 속도는 용해 속도에 좌우되며, 용해 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 좌우된다. 한편, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클내에 용해시키거나 현탁시킴으로써 달성된다.

25 주사용 데포우 형태는 약물의 미세캡슐 매트릭스를 폴리락타이드-폴리글리콜라이드와 같은 생체분해성 중합체로 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라, 약물의 방출 속도를 조절할 수 있다.

30 다른 생체분해성 중합체의 예로는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)이 포함된다. 또한, 데포우 주사용 제형은 약물을 체조직 적합성인 리포솜 또는 마이크로에멀전내에 포획시킴으로써 제조된다.

주사용 제형은 예를 들면 세균-보유 필터를 통해 여과하거나, 멸균화제를 사용직전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질중에 용해시키거나 분산시킬될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 혼입시킴으로써 멸균시킬 수 있다.

5

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 조성물은 경구투여용 조성물이고 리포솜 또는 서방형제제의 제형이다.

본 발명의 다른 바람직한 구현예 따르면, 본 발명의 조성물은 비경구투여용 조성물이고 리포솜, 서방형제제 또는 점안제의 제형이다.

10

본 발명의 약제학적 조성물이 경구투여 제형뿐만 아니라 비경구투여(바람직하게는 정맥 또는 점안 투여)제형으로 제조되는 경우, 그 제형은 리포솜, 서방형 제제 또는 점안제이다.

본 발명의 약제학적 조성물을 리포솜에 내포(encapsulation)시켜
15 약물 전달을 위한 제형의 안정성을 제공할 수 있다. 본 발명에 이용되는 리포솜은 폴리올, 계면활성제, 인지질, 지방산 및 물을 포함하는 혼합물에 의해 제조될 수 있다(Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, (XIV), p.33et seq.(1976)).

리포솜에 이용되는 폴리올은 특히 제한되지 않으며, 바람직하게는
20 프로필렌글리콜, 디프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜, 글리세린, 메틸프로판디올, 이소프로판글리콜, 펜틸렌글리콜, 에리스리톨, 자이리톨 및 솔비톨을 포함하며, 가장 바람직하게는 프로필렌 글리콜이다.

리포솜의 제조에 이용되는 계면활성제는 당업계에 공지된 어떠한
것도 사용할 수 있으며, 예를 들어, 음이온성 계면활성제, 양이온성
25 계면활성제, 양성 계면활성제 및 비이온성 계면활성제가 사용될 수 있고, 바람직하게는 음이온성 계면활성제 및 비이온성 계면활성제가 사용된다. 음이온성 계면활성제의 구체적인 예는 알킬아실글루타메이트, 알킬포스페이트, 알킬락틸레이트, 디알킬포스페이트 및 트리알킬포스페이트를 포함한다. 비이온성 계면활성제의 구체적인 예는
30 알콕시레이티드알킬에테르, 알콕시레이티드알킬에스테르, 알킬폴리글리코사이드, 폴리글리세릴에스테르 및 슈가에스테르를 포함한다.

가장 바람직하게는, 비이온성 계면활성제에 속하는 폴리솔베이트류가 이용된다.

리포좀의 제조에 이용되는 또 다른 성분인 인지질은 양쪽친화성 지질로 이용된 것으로서, 천연 인지질 (예: 난황 레시틴 또는 대두 레시틴, 스펡고마이엘린) 및 합성 인지질 (예: 디팔미토일포스파티딜콜린 또는 수첨 레시틴)을 포함하며, 바람직하게는 레시틴이다. 보다 바람직하게는, 상기 레시틴은 대두 또는 난황에서 추출한 천연 유래의 불포화 레시틴 또는 포화 레시틴이다. 통상적으로 천연 유래의 레시틴은 포스파티딜 콜린의 양이 23-95%, 그리고 포스파디딜에탄올아민의 양이 20% 이하이다.

리포좀 제조에 이용되는 지방산은 고급 지방산으로서, 바람직하게는 C12-22 알킬 체인의 포화 또는 불포화 지방산으로서, 예컨대, 라우린산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아린산, 올레산 및 리놀레산을 포함한다. 리포좀의 제조에 이용되는 물은 일반적으로 탈이온화된 증류수이다.

리포좀의 제조는 당업계에 공지된 다양한 방법을 통해 이루어질 수 있으나, 가장 바람직하게는 상기 성분들을 포함하는 혼합물을 고압 호모게나이저에 적용하여 제조된다.

이렇게 제조된 리포좀 시스템은 여러 종류의 난용성 물질을 녹임과 동시에 불안정한 물질을 안정화시켜 약물 전달을 극대화하는 장점을 가지고 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 지속적으로 유효성분의 유효 혈중농도를 유지함으로써 약제의 복용횟수를 줄여 복용순응도를 높일 수 있도록 서방형 제제로 제조될 수 있다.

서방형제제는 본 발명의 유효성분이외에 서방화 담체 및 기타 보조제를 포함하여 제제화된다. 본 발명에서 사용되는 서방화 담체는 당업계에 공지된 다양한 서방화 담체를 이용할 수 있으나, 바람직하게는 폴리에틸렌옥사이드이다.

또한, 기타보조제로서 약제학적 분야에서 통상적으로 사용되는 희석담체가 포함될 수 있다. 이러한 목적으로 사용되는 희석담체의 예로는 락토오즈, 덱스트린, 전분, 미세결정성 셀룰로오즈, 인산일수소칼슘, 탄산칼슘, 당류 및 이산화규소 등이 있으며, 그밖에 유동성을 증가시키기 위해 스테아린산 아연 또는 마그네슘과 같은 활택제나 제약분야에서

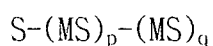
사용가능한 다른 보조제를 포함시킬 수도 있다.

본 발명의 조성물이 식품 조성물(또는 기능성 식품 조성물)로 제조되는 경우, 유효성분으로서 일반식 I의 화합물뿐만 아니라, 식품 제조시에 통상적으로 첨가되는 성분을 포함하며, 예를 들어, 단백질, 탄수화물, 지방, 영양소, 조미제 및 향미제를 포함한다. 상술한 탄수화물의 예는 5 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스, 올리고당 등; 및 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 사이클로텍스트린 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 향미제로서 천연 향미제 [타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)] 및 합성 10 향미제(사카린, 아스파르탐 등)를 사용할 수 있다.

예컨대, 본 발명의 식품 조성물이 드링크제로 제조되는 경우에는 본 발명의 일반식 I의 화합물 이외에 구연산, 액상과당, 설탕, 포도당, 초산, 사과산, 과즙, 두충 추출액, 대추 추출액, 감초 추출액 등을 추가로 15 포함시킬 수 있다.

본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 유효성분으로서 다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 인공 눈물 조성물을 제공한다:

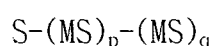
20 일반식 I



상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 유효성분으로서 다음 25 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 인공 눈물 조성물을 눈(eye)에 국소적으로 적용하는 단계를 포함하는 눈의 윤활 또는 보습 방법을 제공한다:

일반식 I



30 상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

본 발명의 인공 눈물 조성물에 유효성분으로 이용되는 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물은, 상술한 본 발명의 안질환의 예방 또는 치료용 조성물에 이용되는 유효성분과 동일하므로, 명세서의 과도한 번잡성을 피하기 위하여 중복 기재를 생략한다.

본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 본 발명의 인공 눈물 조성물에 이용되는 유효성분은 눈물샘에서 눈물 분비를 촉진하여 안구건조증의 예방 또는 치료 활성을 나타낸다.

10

본 발명의 인공 눈물 조성물은 전해질, 비이온성 계면활성제, 항균제, 보레이트 및 폴리올 복합체 또는 저분자량의 아미노산을 추가적으로 포함할 수 있다.

인공 눈물 조성물에 포함되는 전해질은 천연 눈물을 자극하기 위하여 이용되며, 천연 눈물에 포함된 이온을 포함한다. 예를 들어, 본 발명에 이용되는 전해질에는 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 아연이 있으며, 그 농도는 U.S. Pat. No. 5,403,598에 기재되어 있다.

본 발명의 조성물에 이용되는 비이온성 계면활성제는 본 발명 조성물의 표면 장력을 감소시켜 각막 표면에 용액이 골고루 퍼지도록 한다. 비이온성 계면활성제는 당업계에 공지된 다양한 계면활성제를 포함하나, 바람직하게는 15 이상의 HLB 값을 갖는 폴리솔베이트 80(Tween 80)과 같은 폴리솔베이트류, 및 에틸렌디아민에 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드를 첨가하여 제조된 블록 공중합체이다. 본 발명에 이용된 계면활성제의 양은 약 38 내지 약 45 dynes/cm의 표면 장력을 갖는 조성물을 제공하기 위한 충분한 양을 의미하고, 상기 범위의 표면 장력은 천연 눈물의 표면 장력에 상응한다.

본 발명의 인공 눈물 조성물은 1회 투여(single-dose) 또는 분할 투여(multi-dose) 제품으로 제조될 수 있다. 제품화 이후 조성물의 무균 상태를 유지하기 위하여 1회 투여 제품은 항균 보존제가 불필요하나 분할 투여 제품은 필요할 수 도 있다.

본 발명의 조성물에 이용되는 항균 보존제로서, 바람직하게는 폴리쿼터늄-1이고, 그 함량은 0.1 내지 10 ppm이다. 본 발명의 조성물에서 항균 보존제의 항균 활성을 개선시키기 위하여 추가적으로 보레이트/폴리올 복합체 또는 저분자량의 아미노산을 포함한다.

5 보레이트/폴리올 복합체의 함량은 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 0.5 내지 6.0 중량 %이고, 바람직하게는 1.0 내지 2.5 중량 %이다. 보레이트와 폴리올의 몰비는 1:0.1 내지 1:10이고, 바람직하게는 1:0.25 내지 1:2.5이다. 본 발명에 이용되는 보레이트는 붕산(boric acid), 붕산의 염 및 다른 약제학적으로 허용되는 보레이트, 또는 이들의 조합을
10 의미하며, 바람직하게는 붕산, 소듐 보레이트, 포타슘 보레이트, 칼슘 보레이트, 마그네슘 보레이트 및 이들의 이다. 폴리올은 당업계에 공지된 다양한 폴리올을 포함하며, 바람직하게는 당, 당 알콜 및 당 산이고, 보다 바람직하게는 만니톨, 솔비톨, 프로필렌 글리콜 및 글리세롤이며, 가장 바람직하게는 글리세롤이다.

15 항균 활성의 개선을 위하여 본 발명의 조성물에 이용되는 저분자량의 아미노산의 함량은 0.01 내지 2.5 w/v %, 보다 바람직하게는 0.1 내지 1.0 w/v %이고, 분자량은 바람직하게는 75 내지 250이며, 보다 바람직하게는 글라이신이다.

본 발명의 인공 눈물 조성물은 눈과 양립할 수 있는 pH 및 삼투압을
20 갖도록 제조된다. 바람직하게는 pH는 6.8 내지 7.8이고 삼투압은 250 내지 350 mOsm/kg이다.

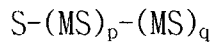
본 발명의 조성물을 눈에 적용하는 경우 편안함 및 조성물의 체류 시간을 증가시키기 위해서, 개선된 점성을 가지도록 본 발명의 인공 눈물 조성물을 제조한다. 바람직하게는 점성은 1 내지 20 cps이고 보다
25 바람직하게는, 2 내지 20 cps이며, 가장 바람직하게는 5 내지 20 cps이다.

본 발명의 인공 눈물 조성물은 안구 건조증의 예방 또는 치료하기 위하여 각막에 국소적으로 적용될 수 있고, 눈 습윤제 또는 눈 윤활제로서 이용되며 각막에 한 두 방울 떨어뜨려 적용된다.

30 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 콘택트렌즈용

세정, 윤활 또는 패키징(packaging) 조성물을 제공한다:

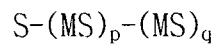
일반식 I



상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로
5 단당류 잔기이다.

본 발명의 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음 일반식 I로 표시되는
화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 콘택트렌즈와
접촉하는 단계를 포함하는 콘택트렌즈의 세정, 윤활 또는
패키징(packaging) 방법을 제공한다:

10 일반식 I



상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로
단당류 잔기이다.

15 본 발명의 콘택트렌즈용 세정 조성물은 주된 성분으로 계면활성제 및
보조 성분으로 상기 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는
용매화물을 포함할 수 있다. 세정 작용을 가지는 계면활성제는 음이온성,
양이온성, 비이온성 및 양쪽성(amphoteric) 계면활성제를 비롯하여
당업계에서 공지된 다양한 계면활성제를 주된 세정제로서 포함한다.
20 대표적인 음이온성 계면활성제는, 지질, 단백질, 및 다른 콘택트렌즈
침적물에 대해 우수한 세정 활성을 제공하는 황산염화된 계면활성제 및
설포산염화된 계면활성제와, 이들의 생리적 허용염을 포함한다. 그
예로는 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 라우레스(laureth)
설페이트(황산염화되고 에톡실화된 라우릴 알콜의 나트륨염), 암모늄
25 라우레스 설페이트(황산염화되고 에톡실화된 라우릴 알콜의 암모늄염),
나트륨 트리데세쓰 설페이트(황산염화되고 에톡실화된 트리데실 알콜의
나트륨염), 나트륨 도데실벤젠 설포네이트, 2나트륨 라우릴 또는 라우레스
설포숙시네이트(설포숙신산의 라우릴 또는 에톡실화된 라우릴 알콜 1/2
에스테르의 이나트륨염), 2나트륨 올레아미도 설포숙시네이트, 및 디옥틸
30 나트륨 설포숙시네이트(2-에틸헥실 알콜과 설포숙신산의 디에스테르의
나트륨염)를 포함한다.

우수한 세정 활성을 갖는 비이온성 계면활성제는 바스프 코오포레이션사에서 상품명 플루로닉(예, Pluronic P104 또는 L64)으로 시판되고 있는 다양한 계면활성제를 포함하여, 특정 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(폴록사머) 계면활성제를 포함한다.

5 본 발명의 조성물은 양이온성 계면활성제를 포함할 수 있고, 대표적인 양이온성 계면활성제로는 트리4차(triquaternary) 인산염 에스테르 등이 있다. 또한, 본 조성물은 양쪽성(amphoteric) 계면활성제를 함유할 수 있고, 이미 다졸린 유도체 및 N-알킬아미노산 등이 있다.

10

본 발명의 콘택트렌즈용 윤활 조성물에서 상기 일반식 I 로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물은 상술한 바와 같이 눈물샘에서 눈물의 분비를 촉진하므로, 이로 인해 분비된 눈물은 콘택트렌즈 표면에 눈물막을 형성하여 윤활 역할을 한다. 따라서 상기 일반식 I 로 표시되는

15 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물은 윤활 조성물에 있어, 특히 유효성분으로 이용될 수 있다.

본 발명의 콘택트렌즈 패키징 조성물은 콘택트렌즈 저장용으로 사용되는 수용액이고, 일반적으로 염수, 기타 완충 용액 및 탈이온수를

20 포함하나, 이들로 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 본 발명의 패키징 조성물은 염화나트륨, 붕산나트륨, 인산나트륨, 인산수소나트륨, 인산이수소나트륨 또는 이의 상응하는 칼륨염을 포함하는 염함유 염수이다. 이들 성분은 일반적으로 산과 염기의 첨가가 pH 변화를 비교적 적게 일으키도록 배합되어 산 및 이의 짝염기를 포함하는 완충 용액을 형성한다.

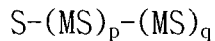
25 완충 용액은 추가로 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산(MES), 수산화나트륨, 2,2-비스(하이드록시메틸)-2,2',2"-니트릴로트리에탄올, n-트리스(하이드록시메틸)메틸-2-아미노에탄설폰산, 시트르산, 시트르산나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 아세트산, 아세트산나트륨 및 이들의 혼합물을 포함한다.

30

본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 다음 일반식 I로

표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물이 표면 코팅된 콘택트렌즈를 제공한다:

일반식 I



5 상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

상술한 바와 같이, 본 발명에 이용되는 유효성분인 상기 일반식 I 로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물은 안질환의 예방 또는 치료 용도를 가지므로, 상기 화합물을 콘택트렌즈에 코팅하여 이를
10 이용함으로써 안질환을 예방하거나 치료할 수 있다.

안질환을 예방 또는 치료하기 위한 유효성분인 상기 일반식 I 로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물이 표면 코팅되는 콘택트렌즈는 (i) 폴리메틸 메타크릴레이트(PMMA), 실리콘 아크릴레이트
15 및 플루오로실리콘 메타크릴레이트와 같은 아크릴 에스테르의 중합에 의해 제조되는 재료로부터 형성되는 기체 투과성 경질 또는 강성 각막 형태의 렌즈 및 (ii) 렌즈의 함수량이 20 중량% 이상이 되도록 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트(HEMA) 또는 다른 친수성 단량체와 같은 단량체로부터 유래한 일정 비율의 친수성 반복단위를 가지는 중합체로부터 형성되는 젤,
20 하이드로젤 또는 소프트 형태의 렌즈를 포함한다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 본 발명의 유효성분인 시알릴락토스의 구조를 보여준다.

도 2는 무처리군(UT), 안구 건조증 실험군(EDE) 및 두 개의 처리군의
25 각막 상피 세포에서의 MMP-9, TNF- α , IL-1 α 및 IL- β 에 대한 RNA 발현 정도를 나타내는 RT-PCR 결과를 보여준다. SL은 시알릴락토스를 나타낸다.

도 3은 무처리군(UT), 안구 건조증 실험군(EDE) 및 두 개의 처리군에서 MMP-9 밴드를 보여주는 자이모그램을 보여준다. SL은 시알릴락토스를 나타낸다.

30 도 4는 시알릴락토스에 의한 VEGF-유도 VEGFR-2 인산화의 억제효과를 확인하기 위한 SDS-PAGE로 분석 결과이다.

도 5는 인 비트로에서 HREC의 VEGF-유도 튜브 형성의 억제효과를 확인하기 위한 Nikon 광 현미경 사진은 나타낸다.

도 6은 HREC의 초점성 접착(focal adhesion)을 가지는 VEGF-유도 어셈블리에 대한 시알릴락토스의 억제 효과를 확인하기 위한 형광
5 마이크로스코피 분석 결과를 보여준다. 흰색 화살표는 각각 항-FAK(도 6B) 및 항-파실린(도 6F) 염색 돛 클러스터를 나타낸다.

도 7 은 HREC 의 VEGF-유도 세포간 접착에 대한 시알릴락토스의 억제 효과를 확인하기 위한 형광 마이크로스코피 분석 결과를 나타낸다. 흰색
10 화살표는 세라미드 클리카네이즈(ceramide glycanase)에 의한 시알릴락토스의 절단을 나타낸다.

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한
15 것으로, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에 있어서 자명할 것이다.

【실시예】

실험 재료 및 실험 방법

20 세포 배양

인간 망막 내피 세포(human retinal endothelial cell, HREC)를 Sciencell(미국)로부터 얻었다. 세포를 멸균된 내피 세포 성장 배지(ECM, Sciencell, 미국)에서 배양하였고, 습식 5% CO₂ 배양기에서 37° C로
보관하였다. 본 발명에서는 HREC의 패시지 4 내지 6을 이용하였다.

25

안구 건조증의 마우스 모델

6 내지 8주령의 C57BL/6 마우스 (중앙실험동물(주), 서울, 대한민국)를 안구 건조증 실험(EDE)군으로 이용하였다. 모든 실험은 안과
및 시력연구에서의 동물의 사용에 관한 ARVO 규정에 따라 실시하였다.
30 안구 건조증의 마우스 모델은 종래 보고된 방법에 의해 형성하였다(23). 둔부(hindquarters)를 번갈아 가면서 하루 네 번 9 AM, 12 AM, 3 PM 및 6

PM에 0.5 mg/0.2 mL 스코폴라민 하이드로브로마이드(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)를 피하 주사하고 하루에 18 시간 동안 공기 및 40% 이하의 주위습도에 노출시킴으로써 EDE를 유도하였다. 정상군(무처리군)(UT), EDE 실험군(대조군), EDE + 시알릴락토스(1 mg/kg)(처리군) 및 EDE + 시알릴락토스(5 mg/kg)(처리군)로 분류하고 평가하였다.

눈물 형성의 측정

눈물 형성은 코튼 쓰레드(Zone-quick; Oasis)로 측정하였다. 주얼러 포셉(jeweler forceps)으로 쓰레드를 쥐고 60초 동안 측면 안각(canthus)의 안구 표면에 적용하였다. 쓰레드의 젖은 부분은 코튼 쓰레드상의 눈금을 이용하여, 밀리미터로 측정하였다.

RNA 분리 및 RT-PCR

각 군(각 실험에 해당하는 군 당 여섯 개의 눈)으로부터 수집된 각막 및 결막 상피세포로부터 총 RNA를 Trizol 시약(JBI Co., 한국)을 이용하여 분리하였고 이용할 때까지 -80°C 에서 보관하였다. cDNA는 제조사의 추천된 프로토콜에 따라 RNA PCR 키트(Bioneer, 한국)의 올리고 dT-어댑터 프라이머와 역전사 효소로 합성하였다. 첫 번째-가닥 cDNA의 PCR 반응은 류라인 IL-1 β , TNF- α , MMP-9 및 GAPDH mRNA에 대한 특이적 프라이머 쌍을 가지고 실시하였다(표 1). RT-PCR 어세이에서 동일한 양의 mRNA의 이용은 mGAPDH의 발현 정도를 분석함으로써 확인하였다. PCR 산물은 1x TAE 버퍼와 EtBr을 함유하는 2% 아가로스 겔 상에서 전기영동함으로써 분리하였다.

【표 1】

RT-PCR에 이용된 마우스 프라이머 시퀀스

유전자	Gene Bank 접근번호	센스 프라이머	안티센스 프라이머	PCR 산물 (bp)
IL-1 β	M15131	TGAGCTGAAAGCTCTCCACC	CTGATGTACCAGTTGGGGAA	297
TNF- α	M11731	TCAGCCTCTTCTCATTCCTG	TGAAGAGAACCCTGGGAGTAG	333
MMP-9	NM_013599	CGACGACGACGAGTTGTG	CTGTGGTGCAGGCCGAATAG	300
GAPDH	M32599	GCCAAGGTCATCCATGACAAC	GTCCACCACCCTGTTGCTGTA	498

자이모그래피

각막 및 결막 상피세포에서의 젤라틴 분해 효소의 정도는 종래 보고된 방법(24)에 따라 SDS-PAGE 젤라틴 자이모그래피를 이용하여
 5 측정하였다. 조직을 50 mM Tris-HCl(pH 8.0), 150 mM NaCl, 0.02% NaN₃, 100 mg/ml 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF) 및 1% Triton X-100을 함유하는 시료 버퍼에서 균질화하였다. 세포 라이세이트는 4℃에서 10 분 동안 10,000×g로 원심분리하고 전기영동에 의해 젤라틴(0.5 mg/mL)을 함유하는 8% 폴리아크릴아미드 겔 상에서 분리하였다. 상기 겔을
 10 실온에서 30분 동안 0.25% Triton X-100에 침지하여 SDS를 제거한 다음, 50 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 2 ZnSO₄, 0.01% Brij-35 및 5 mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF, 세린 단백질 분해 효소 억제제)를 함유하는 분해 버퍼에서 하룻밤 동안 37℃에서 반응시켜 단백질 분해 효소가 그 기질을 분해하도록 하였다. 겔을 증류수로 세척하고 2시간
 15 동안 40% 이소프로판올에서 0.25% 쿠마시 브릴리언트 블루 R-250으로 염색하였으며 10% 아세트산으로 탈색하였다.

웨스턴 블롯팅 분석

각 HREC를 50 mM TrisHCl(pH 8.0), 150 mM NaCl, 0.02% NaN₃, 100
 20 µg/ml 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF), 1 µg/ml 아프로티닌 및 1% Triton X-100을 함유하는 버퍼에서 균질화하였다. 단백질 농도는 Bio-Rad 단백질 어세이(Bio-Rad, USA)를 이용하여 측정하였다. 총 세포 라이세이트의 30 µg 시료를 SDS-PAGE를 이용하여 크기별로 분리하였고, Hoefer 전기이동 시스템(Amersham Biosciences, UK)을 이용하여
 25 니트로셀룰로오스 막으로 전기영동적으로 이동시켰다. 타겟 단백질을 검출하기 위해서, 상기 막을 p-AKT, ERK, p-ERK, VEGFR-2 (flk-1, Q-20), VE-캐드헤린(Cadherin), FAK, 팍실린(paxillin), vincullin(SantaCruz Biotechnology, 미국) 및 p-VEGFR-2 (Cell Signaling Tech., 미국) 항체와 반응시켰다. 검출은 이차 호오스래디쉬 퍼옥시다아제-결합 항-래빗 IgG
 30 항체, 항-고우트 IgG 항체 및 항-마우스 IgG 항체(SantaCruz Biotechnology, 미국), 그리고 ECL chemiluminescence 시스템(Amersham Biosciences, UK)을

이용하여 실시하였다.

면역형광 마이크로스코피

HREC를 6-웰 조직 배양 플레이트의 12 mm π -멸균 및 젤라틴-코팅
 5 커버슬립상에 접종하였다. 시알릴락토스의 존재 또는 부존재시에 HREC
 단독 또는 VEGF와 함께 처리 한 다음, 이를 3.7% 포르말린으로 고정하였다.
 이어 세포를 PBS에서 0.5 x Triton X-100으로 투과시키고 PBS로 세 번
 세척하였다. 비-특이적 부위는 부드럽게 흔들면서 실온에서 30분 동안
 PBS-함유 1% 우 혈청 알부민로 블록킹하였다. FAK, 팍실린, vincullin 및
 10 VE-캐드헤린 항체의 용액에 상기 세포를 잠기게하고 배양물을 하룻밤 동안
 4°C에서 반응시켰다. PBS로 세척한 다음, 세포를 실온에서 1 시간 동안
 Alexa Flour 594-컨쥬게이트 고우트 항-마우스 IgG(Molecular Probes,
 미국) 및 Alexa Flour 488-컨쥬게이트 고우트 항-래빗 IgG(Molecular
 Probes, 미국)로 추가적으로 반응시키고, PBS로 세척한 다음, 형광
 15 마이크로스코피를 이용하여 분석하였다. 또한, 항원을 미리 붙여놓은
 일차 항체 또는 이차 항체 만을 음성 대조군 실험으로 실시하였다.

튜브 형성 어세이

모세관-유사 네트워크를 형성하는 VEGF-유도 HREC의 활성화에 대한
 20 시알릴락토스의 억제 효과를 매트릭셀-코팅 24 웰 배양 플레이트로
 조사하였다. 매트릭셀(13.9 mg/ml)을 하룻밤 동안 4°C에서 녹이고 1 :
 1의 비로 ECM 배지와 혼합하였다. ECM-희석 매트릭셀(6.95 mg/ml)의 70
 μ l을 24 웰 배양 플레이트의 각 웰에 첨가하고 1 시간 동안 37°C에서
 중합하였다. 튜브 형성을 시험할 HREC를 조직 배양 플레이트로부터
 25 떼어내고, 세척하며, 1% FBS (1×10^4 세포/웰) 함유 ECM 배지에서 재현탁한
 다음 VEGF의 부존재 또는 존재시에 다양한 농도의 시알릴락토스와 함께
 상기 매트릭셀-코팅 웰에 첨가하였다. 상기 플레이트를 5% CO₂ 반응기에서
 24 시간 동안 37°C에서 반응시킨 다음, 플레이트의 각 웰에 형성된
 모세관-유사 튜브를 Nikon 광 현미경으로 사진을 찍었다.

30

실험 결과

눈물 형성에 대한 시알릴락토스의 효과

UT, EDE 및 두 개의 처리군(6 eyes/group/experiment, in four different sets of experiments)으로부터 얻어진 측면 안각(canthus)의 안구 표면에 형성된 눈물을 코튼 쓰레드로 측정하였다. 스코폴라민에 의해 유도된 EDE 및 통풍은 UT(무처리군)에 비하여 눈물의 형성이 감소되었다. 한편, 처리군(EDE + 시알릴락토스)은 눈물 형성에 있어 통계적으로 유의성 있는 증가를 관찰하였다(표 2).

【표 2】

시알릴락토스의 눈물 형성에 대한 효과

그룹(<i>n</i> =6)	눈물 형성 (mm)*
UT (no dry eye treatment)	2.11 ± 0.21
EDE	0.98 ± 0.38
EDE + 시알릴락토스 (1 mg/kg)	1.55 ± 0.48
EDE + 시알릴락토스 (5 mg/kg)	1.45 ± 0.34

* 눈물 측정용 실의 젖은 부분 측정값

MMP-9 및 염증 매개 사이토카인에 대한 시알릴락토스의 효과

MMP-9, IL-1 β , TNF- α 및 하우스키핑 유전자 GAPDH를 암호화하는 RNA 전사체의 정도는 각 군(UT, EDE 및 EDE + 시알릴락토스)으로부터 얻어진 각막 상피 세포의 총 RNA를 이용하여 RT-PCR로 평가하였다. EDE에 시알릴락토스를 처리한 경우 MMP-9, IL-1 β 및 TNF- α 전사체의 정도가 감소하였다(도 2). 두 개의 처리군 중에서, EDE + 시알릴락토스(5 mg/kg) 군이 상기 유전자의 발현에 있어 전체적으로 가장 큰 감소를 보임을 확인할 수 있었다.

EDE에서 각막 MMP-9 발현에 대한 시알릴락토스의 효과

젤라틴 분해 활성(105 kDa의 젤라틴 분해 밴드는 뮤라인 MMP-9과 일치)을 UT, EDE 및 두 개의 처리군으로부터 수집된 각막 및 결막 상피세포에서 평가하였다. 자이모그래피로부터 EDE 군 마우스의 각막은 높은 젤라틴 분해 활성을 가짐을 알 수 있었다. 그러나 EDE + 시알릴락토스(1 mg/kg) 군 및 EDE + 시알릴락토스(5 mg/kg) 군의 경우에는

각막 및 결막 상피 세포에서 젤라틴 분해 활성이 감소하였고, UT의 경우에는 젤라틴 분해 활성이 전혀 감소하지 않았다(도 3).

5 VEGF-자극 HREC에서 시알릴락토스에 의한 VEGFR-2 및 VEGF-관련 신호 경로 활성화의 억제

VEGF-매개 VEGFR-2의 활성화는 내피 세포에서 VEGFR-2의 다운스트림 신호 경로를 통하여 종양의 혈관 신생에 중요한 역할을 한다(25). VEGF-매개 VEGFR-2 활성화는 PI-3K/AKT-의존 세포 이동을 활성화 시킨다(26). 또한, 내피 세포에서 VEGF-유도 세포의 생존은 VEGFR-2 다운스트림
10 활성화로서 PI-3K/AKT 활성화와 관련되어있다(27). 따라서, 본 발명자들은 VEGF-유도 내피 세포의 표면에서의 VEGFR-2의 활성이 시알릴락토스에 의해 조절되는지 여부를 조사하였다. 도 4에서 확인할 수 있듯이, 시알릴락토스가 농도-의존적으로 내피 세포의 VEGF-자극 VEGFR-2 인산화를 강력하게 감소시킴을 알 수 있다. 또한, 본 발명자들은 시알릴락토스에
15 의해 VEGF-자극 신호 경로의 활성화가 조절되는지 여부를 조사하였다. 도 4에서 볼 수 있듯이, 시알릴락토스가 VEGF-유도 AKT의 활성을 현저하게 감소시킴을 볼 수 있고, 이는 내피 세포의 생존, 이동 및 증식과 연관되어 있다.

이러한 실험 결과는 시알릴락토스가 HREC에서 VEGF-강화 VEGFR-2 및
20 VEGF-매개 신호 경로의 활성화에 의해 유도된 다양한 다운스트림 신호를 억제함으로써 항-혈관 신생 작용과 관련되어 있음을 보여준다.

HREC의 VEGF-유도 튜브 형성에 대한 시알릴락토스의 억제 효과

혈관 신생에 있어, VEGF-매개 VEGFR-2 활성화는 내피 세포의 증식,
25 이동, 생존 및 튜브 형성과 같은 혈관 신생 작용과 밀접하게 관련되어 있다(25). 따라서, 본 발명자들은 HREC의 VEGF-자극 증식, 이동 및 튜브 형성의 견지에서, 시알릴락토스의 항-혈관 신생 작용을 조사하였다. 도 5에서 확인 할 수 있듯이, VEGF의 존재 시에 HREC를 성장 인자-감소 매트릭셀에 놓아두는 경우, VEGF는 길고 튼튼한 튜브-유사 구조를
30 형성하였고, 이는 대조군에 비하여 훨씬 많은 세포에 의해 이루어 졌다. 시알릴락토스는 HREC에서 농도-의존적으로 VEGF에 유도된 내피 세포 튜브의

폭 및 길이를 상당히 감소시켰다. 이러한 결과로부터 시알릴락토스는 HREC에서 VEGF-유도 인 비트로 혈관 신생을 억제하는 중요한 효과를 가짐을 확인할 수 있다.

5 HREC의 초점성 접착(*focal adhesion*)을 가지는 VEGF-유도 어셈블리에 대한 시알릴락토스의 억제 효과

VEGF-자극 FAK 및 팍실린 티로신 인산화에 의해 형성된 초점성 접착에 대한 시알릴락토스의 효과를 추가적으로 조사하였다. HREC를 시알릴락토스의 부존재 또는 존재시에 50 ng/ml VEGF로 자극하였다. 세포
10 가장 자리에 항-FAK 염색 돛 클러스터를 흰색 화살표로 나타내었고 VEGF-유도 HREC에서 항-FAK로 면역염색된 초점성 접착은 증가하였다(도 6B). 그러나, 초점성 접착은 시알릴락토스에 의해 현저하게 억제되었다(도 6C). 또한, 대조군 세포는 핵 주위로 추정된 영역에서 강하게 퍼진 팍실린 면역 형광 염색을 나타내었고, 강하게 염색된 초점성 접착-유사 구조를 식별할
15 수 있었으나 그 수는 상대적으로 적었다(도 6F). 시알릴락토스는 VEGF-자극 HREC의 초점성 접착에서 항-팍실린 면역 염색의 리쿠르트먼트 및 증가를 확실히 블록킹하였다(도 6G).

접합 성분의 높아진 티로신 인산화 정도와 관련된 내피 세포 단일층은 세포간 접착을 감소시키고, HUVEC(human umbilical vein
20 endothelial cell)에서 VEGF에 의해 유도된 상피 세포의 운동성 및 투과성을 증가시킨다(28-30). 따라서, 본 발명자들은 시알릴락토스가 세포간 접착에서 포스포티로신의 정도를 변화시킴으로써 HUVEC에서의 이러한 효과를 변환시킬 수 있는지 여부를 조사하였다. 비자극된 통-컨플루언트 단일층에서 포스포티로신 시그널은 넓은 오버래핑 세포 면적에
25 잘 퍼졌으며 오직 초점성 접착에만 약한 염색을 보였다(도 7A). VEGF는 1 시간 후에 지그재그 패턴으로 재분배된 VE-캐드헤린 염색에 대한 포스포티로신 라벨링을 자극하였다(도 7B). VEGF-자극 HREC의 세포간 접합에서 날카로운 연속 선으로 뚜렷이 보이는 세포간 접착의 영역이 시알릴락토스에 의해 회복되었다(도 7C). 이러한 결과는 시알릴락토스가
30 초점성 접착에서의 항-팍실린 면역 염색 및 HREC에서의 세포간 접착의 회복을 효과적으로 억제함을 나타낸다.

위에서 상세히 설명한 바와 같이, 본 발명은 유효성분으로서 상술한 일반식 I 로 표시되는 화합물을 포함하는 안(eye) 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명의 유효성분으로 이용되는 화합물은 각막 상피세포에서 MMP-9 및 염증 매개 사이토카인(IL-1 β 및 TNF- α 등)의 발현을 억제하고 인간 망막 내피 세포에서 VEGF-매개 VEGFR-2 활성의 억제함으로써, 궁극적으로 안구건조증, 염증성 안질환, 혈관신생에 의한 안질환 및 콘택트렌즈 사용에 기인한 눈의 부작용과 같은 안질환의 예방 또는 치료 활성을 나타낸다. 또한, 본 발명의 조성물은 세포독성 및 피부 부작용이 없어 약제학적 조성물, 기능성 식품(neutraceutical) 조성물 또는 식품 조성물에 안전하게 적용할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 콘택트렌즈 착용에 기인한 비 세균성 염증 및 안 접촉 윤활 활성을 갖는 세정제 및 윤활제로서 적용 할 수 있다.

이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현 예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

20

참고문헌

1. K.B. Bjerrum, Keratoconjunctivitis sicca and primary Sjogren's syndrome in a Danish population aged 30-60 years. *Acta Ophthalmol, Scand.* 1997;75:281286.
- 25 2. C.A. McCarty, A.K. Bansal, P.M. Livingston, Y.L. Stanislavsky and H.R. Taylor, The epidemiology of dry eye in Melbourne, Australia, *Ophthalmology* 1998;105:11141119.
3. E. Goto, Y. Yagi, Y. Matsumoto and K. Tsubota, Impaired functional visual acuity of dry eye patients, *Am. J. Ophthalmol.* 2002;133:181186.
- 30 4. S.C. Pflugfelder, S.C.G. Tseng, O. Sanabria, H. Kell, C.G. Garcia, C. Felix, W. Feuer and B.L. Reis, Evaluation of subjective assessments

- and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation, *Cornea* 1998;17:3856.
- 5 5. C. Baudouin, H. Liang, D. Bremond-Gignac, P. Hamard, R. Hreiche, C. Creuzot-Garcher, J.M. Warnet and F. Brignole-Baudouin, CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/T(H)2 in ocular surface disorders, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;116:614619.
- 10 6. M. Rolando, S. Barabino, C. Mingari, S. Moretti, S. Giuffrida and G. Calabria, Distribution of conjunctival HLA-DR expression and the pathogenesis of damage in early dry eyes, *Cornea* 2005;24:951954.
7. R. Kaswan, M. Salisbury, A new perspective on canine keratoconjunctivitis sicca: treatment with ophthalmic cyclosporine, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1990;20:583613.
- 15 8. Jehangir S. Dry eye syndrome in a Pakistani community, *J Pak Med Assoc.* 1990;40:6667.
9. L. Sobrin, Z. Liu, D.C. Monroy, A. Solomon, M.G. Selzer, B.L. Lokeshwar and S.C. Pflugfelder, Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41:17031709.
- 20 10. S. Pflugfelder, W. Farley, L. Luo, L. Chen, C. de Paiva, L.C. Olmos, D.Q. Li and M.E. Fini, Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye, *Am. J. Pathol.* 2005;166:6171.
11. Pflugfelder SC. Anti-inflammatory therapy of dry eye, *Am J Ophthalmol.* 2004;137:337342.
- 25 12. D.-Q. Li, Z. Chen, X.J. Song, W.J. Farley and S.C. Pflugfelder, Hyperosmolarity stimulates production of MMP-9, IL-1 β and TNF- by human corneal epithelial cells via a c-Jun NH2-terminal kinase pathway, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43:539-549.
- 30 13. S.C. Pflugfelder, S.C. Tseng, K. Yoshino, et al. Correlation of goblet cell density and mucosal epithelial membrane mucin expression

- with rose bengal staining in patients with ocular irritation. *Ophthalmology* 1997;104:223-35.
14. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 1996;86:353-364.
- 5 15. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature (Lond.)*, 1997;386:671-674.
16. Penn JS, McCollum GW, Barnett JM, Werdich XQ, Koepke KA, Rajaratnam VS. Angiostatic effect of penetrating ocular injury: role of pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006;47:405-414.
- 10 17. Kalebic T, Garbisa S, Glaser B, Liotta LA. Basement membrane collagen: degradation by migrating endothelial cells. *Science*. 1983;221:281-283.
18. Bellon G, Martiny L, Robinet A. Matrix metalloproteinases and matrikines in angiogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004;49:203-220.
- 15 19. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat. Med.*, 1995;1:27-31.
20. Doherty MJ, Canfield AE. Gene expression during vascular pericyte differentiation. *Crit Rev Eukaryot Gene Exp*. 1999;9:117.
- 20 21. H. Lis and N. Sharon. Lectins: Carbohydrate-Specific Proteins That Mediate Cellular Recognition, *Chem. Rev*. 1998;98:637-645.
22. O.T. Eppler, R. Horstkorte, M. Pawlita, C. Schmidt and W. Reutter. Biochemical engineering of the N-acyl side chain of sialic acid: biological implications, *Glycobiology* 2001;11:11-18.
- 25 23. L. Luo, D.Q. Li, A. Doshi, W. Farley, R.M. Corrales, S.C. Pflugfelder. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface, *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:4293-301.
24. L. Sobrin, Z. Liu, D.C. Monroy, A. Solomon, M.G. Selzer, B.L. Lokeshwar, S.C. Pflugfelder. Regulation of MMP-9 activity in human tear fluid and corneal epithelial culture supernatant. *Invest*
- 30

- Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1703-1709.
25. Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE.* 2001;11.
- 26 Gille H, Kowalski J, Li B, LeCouter J, Moffat B, Zioncheck TF, Pelletier N, Ferrara N. Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants. *J Biol Chem.* 2001;276:3222-30.
27. Gerber HP, McMurtry A, Kowalski J, Yan M, Keyt BA, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem.* 1998;273:30336-30343.
28. Abedi H, Zachary I. Vascular endothelial growth factor stimulates tyrosine phosphorylation and recruitment to new focal adhesions of focal adhesion kinase and paxillin in endothelial cells. *J Biol Chem.* 1997;272:15442-15451.
29. Shibamoto, S., Hayakawa, M., Takeuchi, K., Hori, T., Oku, N., Miyazawa, K., Kitamura, N., Takeichi, M. and Ito, F. Tyrosine phosphorylation of beta-catenin and plakoglobin enhanced by hepatocyte growth factor and epidermal growth factor in human carcinoma cells. *Cell Adhes. Commun.* 1994;1:295-305.
30. Esser S, Lampugnani MG, Corada M, Dejana E, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci.* 1998;111:1853-65.
31. L. D. Barber, S. C. Pflugfelder, J. Tauber, G. N. Foulks. Phase III safety evaluation of cyclosporine 0.1% ophthalmic emulsion administered twice daily to dry eye disease patients for up to 3 years. *Ophthalmology* 2005;112:1790-4.
32. C.S. de Paiva, J.L. Lindsey and S.C. Pflugfelder, Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratographic indices,

Ophthalmology 2003;110:1102-1109.

33. A.M. Terres, J.M. Pajares, A.M. Hopkins, A. Murphy, A. Moran, A.W. Baird and D. Kelleher, Helicobacter pylori disrupts epithelial barrier function in a process inhibited by protein kinase C activators, *Infect. Immun.* 1998;66: 2943-2950.

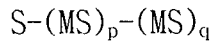
5

【청구의 범위】

【청구항 1】

유효성분으로서 다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 안(eye) 질환의 예방 또는 치료용 조성물:

5 일반식 I



상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

10 【청구항 2】

제 1 항에 있어서, 상기 일반식 I에서, $(MS)_p$ 는 갈락토오스이고, $(MS)_q$ 는 글루코오스인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 3】

15 제 1 항에 있어서, 상기 안질환은 안구건조증, 염증성 안질환, 망막 혈관신생에 의한 안질환 또는 콘택트렌즈 사용에 기인한 눈의 부작용인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 4】

20 제 3 항에 있어서, 상기 안질환은 안구건조증인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 5】

25 제 3 항에 있어서, 상기 염증성 안질환은 마이봄선 기능 부전, 스티븐스 존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 포도막염 및 각막염으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 6】

30 제 3 항에 있어서, 상기 망막 혈관신생에 의한 안질환은 당뇨병성 망막증, 황반 변성(macular degeneration), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity), 각막 이식 거부(corneal graft rejection), 후수정체

섬유증식증(retrolental fibroplasia), 신생혈관 녹내장, 홍채혈관신생, 망막 신혈관 신생, 저산소증, 눈의 종양 및 과립성 결막염(trachoma)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

5 **【청구항 7】**

제 6 항에 있어서, 상기 망막 혈관신생에 의한 안질환은 인간 망막 내피세포에서 VEGF-매개 VEGFR-2 활성화를 억제하여 망막 혈관신생을 억제하는 것을 특징으로 하는 조성물.

10 **【청구항 8】**

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 9】

15 제 8 항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 현탁액, 시럽제, 에멀전, 리포솜, 산제, 분말제, 과립제, 정제, 서방형제제, 점안제(eye drop), 캡슐제, 콘택트렌즈 세정제 및 콘택트렌즈 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 제형인 것을 특징으로 하는 조성물.

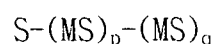
20 **【청구항 10】**

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 기능성 식품(neutraceutical) 조성물 또는 식품 조성물인 것을 특징으로 하는 조성물.

25 **【청구항 11】**

유효성분으로서 다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 인공 눈물 조성물:

일반식 I



30 상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

【청구항 12】

제 11 항에 있어서, 상기 일반식 I에서, $(MS)_p$ 는 갈락토오스이고, $(MS)_q$ 는 글루코오스인 것을 특징으로 하는 조성물.

5

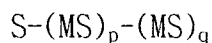
【청구항 13】

제 11 항에 있어서, 상기 유효성분은 눈물샘에서의 눈물 분비를 촉진하는 것을 특징으로 하는 조성물.

10 【청구항 14】

다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 콘택트렌즈용 세정, 윤활 또는 패키징(packaging) 조성물:

일반식 I

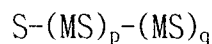


15 상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

【청구항 15】

유효성분으로서 다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 대상(subject)에 투여하는 단계를 포함하는 안(eye) 질환의 예방 또는 치료 방법:

일반식 I



25 상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

【청구항 16】

제 15 항에 있어서, 상기 일반식 I에서, $(MS)_p$ 는 갈락토오스이고, $(MS)_q$ 는 글루코오스인 것을 특징으로 하는 방법.

30

【청구항 17】

제 15 항에 있어서, 상기 안질환은 안구건조증, 염증성 안질환, 망막 혈관신생에 의한 안질환 또는 콘택트렌즈 사용에 기인한 눈의 부작용인 것을 특징으로 하는 방법.

5 **【청구항 18】**

제 17 항에 있어서, 상기 안질환은 안구건조증인 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 19】

10 제 17 항에 있어서, 상기 염증성 안질환은 마이봄선 기능 부전, 스티븐스 존슨 증후군, 쇼그렌 증후군, 포도막염 및 각막염으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 20】

15 제 17 항에 있어서, 상기 망막 혈관신생에 의한 안질환은 당뇨병성 망막증, 황반 변성(macular degeneration), 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity), 각막 이식 거부(corneal graft rejection), 후수정체 섬유증식증(retrolental fibroplasia), 신생혈관 녹내장, 홍채혈관신생, 망막 신혈관 신생, 저산소증, 눈의 종양 및 과립성 결막염(trachoma)으로
20 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 21】

제 20 항에 있어서, 상기 망막 혈관신생에 의한 안질환은 인간 망막 내피세포에서 VEGF-매개 VEGFR-2 활성화를 억제하여 망막 혈관신생을
25 억제하는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 22】

제 15 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 약제학적 조성물인 것을 특징으로 하는 방법.

30

【청구항 23】

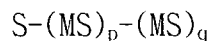
제 22 항에 있어서, 상기 조성물은 용액, 현탁액, 시럽제, 에멀전, 리포솜, 산제, 분말제, 과립제, 정제, 서방형제제, 점안제(eye drop), 캡슐제, 콘택트렌즈 세정제 및 콘택트렌즈 윤활제로 구성된 군으로부터 선택된 제형인 것을 특징으로 하는 방법.

5

【청구항 24】

유효성분으로서 다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 인공 눈물 조성물을 눈(eye)에 국소적으로 적용하는 단계를 포함하는 눈의 윤활 또는 보습 방법:

10 일반식 I



상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

15 【청구항 25】

제 24 항에 있어서, 상기 일반식 I에서, $(MS)_p$ 는 갈락토오스이고, $(MS)_q$ 는 글루코오스인 것을 특징으로 하는 방법.

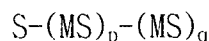
【청구항 26】

20 제 24 항에 있어서, 상기 유효성분은 눈물샘에서의 눈물 분비를 촉진하는 것을 특징으로 하는 방법.

【청구항 27】

25 다음 일반식 I로 표시되는 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 콘택트렌즈와 접촉하는 단계를 포함하는 콘택트렌즈의 세정, 윤활 또는 패키징(packaging) 방법:

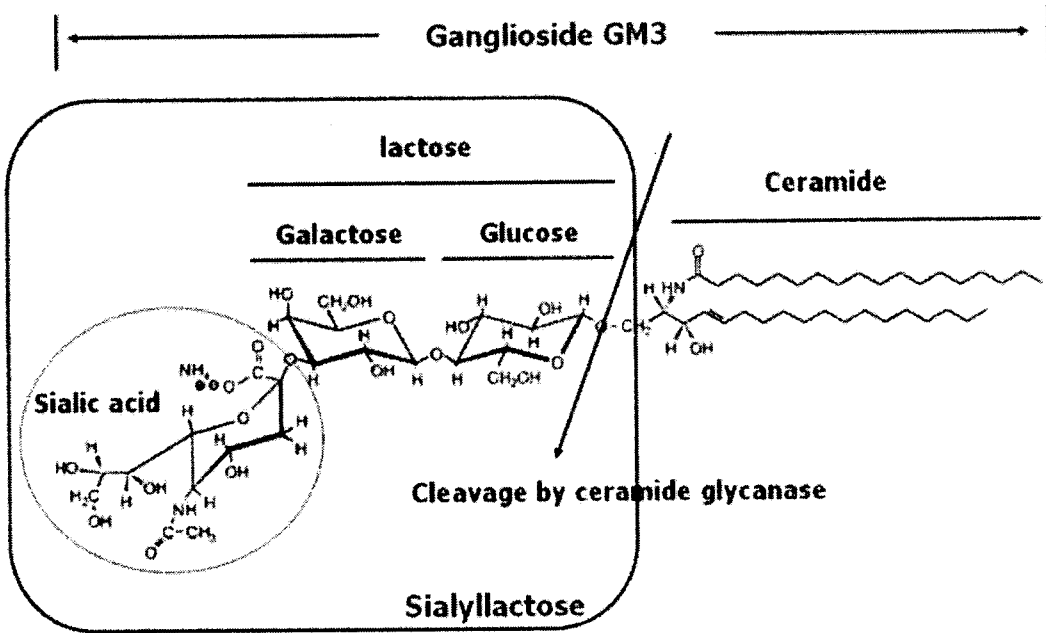
일반식 I



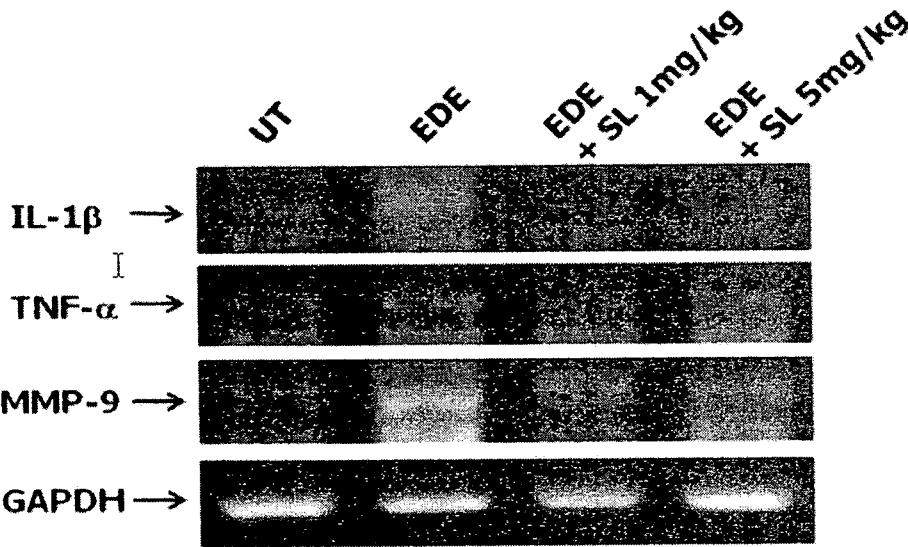
30 상기 일반식에서, S는 시알산, $(MS)_p$ 및 $(MS)_q$ 는 서로 독립적으로 단당류 잔기이다.

1/4

도 1

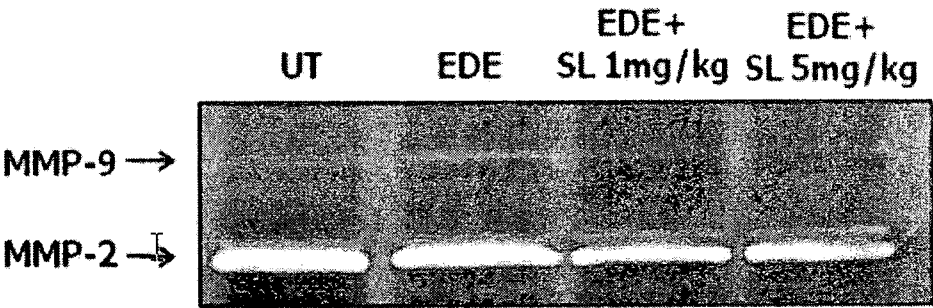


도 2

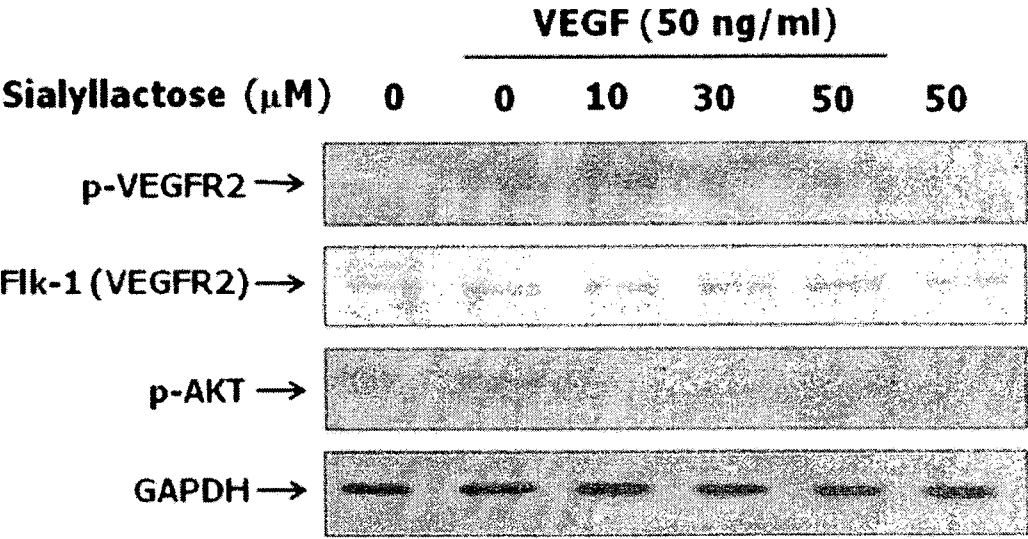


2/4

도 3

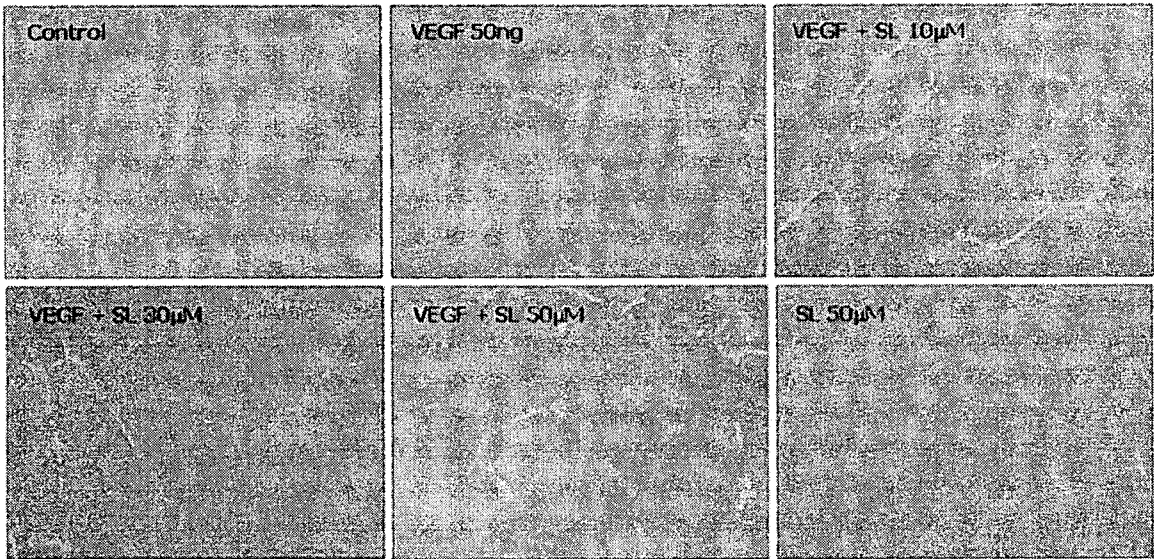


도 4

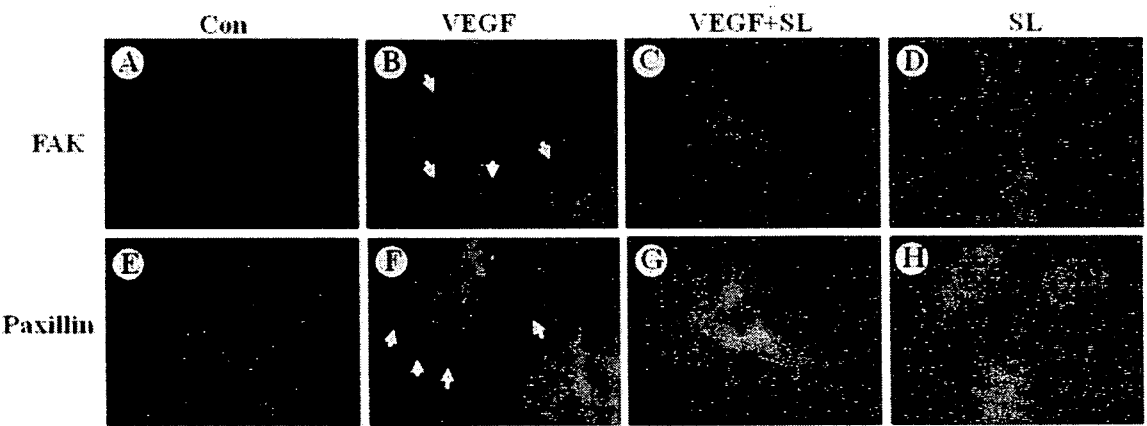


3/4

도 5



도 6



4/4

도 7

