

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0023575

(43) 공개일자 2006년03월14일

(21) 출원번호 10-2005-7024881

(22) 출원일자 2005년12월24일

번역문 제출일자 2005년12월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/020194

(87) 국제공개번호 WO 2005/002580

국제출원일자 2004년06월22일

국제공개일자 2005년01월13일

(30) 우선권주장 10/607,439 2003년06월25일 미국(US)

(71) 출원인 알러간, 인코포레이티드  
미합중국92612캘리포니아앨바인두폰트드라이브2525

(72) 발명자 길, 다니엘, 더블유.  
미합중국 캘리포니아 92625, 코로나 델 마르, 포인트 델 마르2541  
훅킵, 스코트, 엠.  
미합중국 캘리포니아주 92653, 라구나 힐스, 로스트 트레일드라이브  
27591  
브린, 밋첼, 에프.  
미합중국 캘리포니아주 92660, 뉴포트 비치, 산 안토니오 30  
도넬로, 존, 이.  
미합중국 캘리포니아 92629, 다나 포인트, 페퀴토 드라이브 34041

(74) 대리인 최경준

심사청구 : 없음

(54) 스트레스-관련 질병의 경중도를 예방 및 감소하는 방법

요약

본 발명은 환자에게 유효량의 브리모니딘 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아마이드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물을 전신 투여함으로써 스트레스-관련 질병의 경중도를 예방 또는 감소하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 스트레스-관련 질병은 소화불량, 심근허혈과 관련된 빈맥 이외의 빈맥, 공황 발작, 비염증성 피부 질환, 근수축 장애, 편두통 관련 감각 과민, 및 행동 장애가 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

색인어

브리모니딘,

명세서

## 기술분야

본 발명은 일반적으로 교감신경계 및 여러 스트레스-관련 질병 및, 특히  $\alpha$ -2 아드레날린 작용제, 브리모니딘 (brimonidine)에 관한 것이다.

## 배경기술

스트레스와 관련되거나 스트레스로 악화되는 질병은 적어도 부분적으로는 교감신경계에 의해 매개될 수 있다. 이러한 스트레스-관련 질병은 위장질환, 과민성 대장증후군, 소화불량, 빈맥, 공황발작, 인슐린-저항성, 타입 II 당뇨병, 피부 질병, 근수축 장애, 긴장형 두통, 구역질, 광선 공포증 및 음성 공포증과 같은 편두통과 관련된 감각 과민, 및 과식 및 의약 의존성 과 같은 행동 장애가 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다.

불행하게도, 스트레스-관련 질병에 대한 치료는 일반적으로 진정(sedation)과 같이 원치않는 부작용으로 인해 효과적이지 못하거나 만족스럽지 못하였다. 그러므로, 스트레스-관련 질병의 경중도를 예방 또는 감소하는 신규한 방법이 요구되고 있다. 본 발명은 이러한 요구를 만족시키는 물론 관련된 장점을 제공한다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명은 환자에게 유효량의 브리모니딘 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아마이드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물을 전신 투여함으로써 스트레스-관련 질병의 경중도를 예방 또는 감소하는 방법을 제공한다. 여기서 스트레스-관련 질병은 다음 중 하나이다: 위장 질환, 과민성대장 증후군, 소화불량, 빈맥, 공황발작, 인슐린-저항, 타입II 당뇨병, 비염증성 피부 질병, 근수축 질환, 편두통 관련 감각 과민성, 또는 스트레스-관련 행동장애.

일 실시예에서, 본 발명의 방법은 위장 질환의 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 과민성대장 증후군 또는 소화불량의 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 심근허혈과 관련된 빈맥 이외의 빈맥, 이를테면 폐질환과 관련된 빈맥의 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 공황발작의 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 인슐린-저항의 경중도 또는 타입II 당뇨병의 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 비염증성 피부 질병의 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 골격근 수축 장애 또는 평활근 수축 장애, 이를테면 촉각 관련 또는 비세균성 전립샘염 관련 평활근 수축 장애 또는 긴장형 두통과 관련된 근수축 긴장장애와 같은 근수축 장애의 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 편두통과 관련된 감각 과민의 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 스트레스-관련 행동장애와 관련된 감각 과민의 경중도를 예방 또는 감소한다.

본 발명의 방법에서, 유효량의 브리모니딘은 경구, 국소, 정맥내 또는 패취를 포함한 여러 방법 중 어느 하나에 의해 투여될 수 있다.

## 도면의 간단한 설명

도 1은 수개의 서로 다른 화학적 모델로 관찰된 촉각 과민을 나타낸다. 각 실험 그룹은 5~6 마리의 야생형 쥐를 포함하였다. 촉각 과민은 다음과 같이 평가되었다: 3분의 측정 기간 동안 매 5분 마다 측정된 민감화 스코어를 합하여 평균 +/- SEM으로 환산하였다. 각 그룹을 무쌍 2-꼬리치리된 t-시험(\* p<.01, \*\*p<.001)을 이용하여 매개체 대조용과 비교하였다. (a)  $\alpha$ -1 작용제, 페닐에프린을 요추 주사하여 복용량 의존 형태로 촉각 과민을 유발한다. 페닐에프린(채어진 원)을 여

러 투여량으로 수막공간내로 주사하였다. α-1 길항제, 5-MU(30 ug/kg i.p.; 채워진 사각형)을, 30 nm 페닐에프린을 수막공간내 투여 15분 전에 투여하였다. (b) 전신 페닐에프린은 투여량 의존 형태로 촉각 과민을 유발하였다. 페닐에프린(채워진 원)을 여러 투여량으로 복막내 주사하였다. α-1 길항제, 5-MU(30 ug/kg i.p.; 채워진 사각형)을, 30 ng/kg의 페닐에프린 투여 투여 15분 전에 투여하였다. (c) 요추 설프로스톤, 선택적 EP<sub>1</sub>/EP<sub>3</sub> 작용제는 투여 반응 형태로 화학적 촉각 과민을 유발하였다. 설프로스톤(채워진 원)의 투여량을 증가시켜 수막공간내 주사하였다. EP<sub>1</sub> 길항제(100 ng i.t.; 채워진 사각형)을 200 ng의 설프로스톤 투여 15분 전에 주사하였다. (d) NMDA의 요추 투여는 투여량 응답 형태로 촉각 과민을 유도하였다. NMDA(채워진 원)을 여러 투여량으로 수막공간내 주사하였다. NMDA 길항제, 메만틴(1 ug i.t.; 채워진 사각형)을 100 ng의 NMDA 투여 15분 전에 주사하였다.

도 2는 α-2A와 α-2C 녹아웃 쥐의 증가된 교감신경 톤은 α-1 수용체 활동에 의해 촉각 과민을 유발을 촉진한다는 것을 나타낸다. 야생형(채워진 원), α-2A 녹아웃(채워진 사각형), 및 α-2C 녹아웃(채워진 삼각형) 쥐에 페닐에프린의 투여량을 증가하면서 수막공간내 주사하고 촉각 과민에 대한 분석을 하였다. α-2A 녹아웃 쥐를 50 mg/kg i.p. 구안에티딘으로 미리 처리하여 페닐에프린(개방된 사각형)으로 i.p. 주사 24-30 시간 전에 일시적 화학 교감신경절제를 야기시켰다. 각 실험 그룹은 5~6 마리의 쥐로 구성되어있다. 평균 민감화 스코어 및 SEM을 계산하고, 무쌍 2-꼬리처리된 t-시험(\* p<.01, \*\*p<.001)을 이용하여 매개체 대조용과 비교하였다.

도 3은 교감신경계가 설프로스톤-유발 촉각 과민을 촉진한다는 것을 나타낸다. 야생형(채워진 원), α-2A(채워진 사각형), 및 α-2C(채워진 삼각형) 녹아웃 쥐에 설프로스톤의 투여량을 증가하면서 수막공간내 주사하고 촉각 과민에 대한 분석을 하였다. α-2A 녹아웃 쥐를 구안에티딘(50 mg/kg i.p. )으로 미리 처리하여 설프로스톤(개방된 사각형)으로 수막공간내 주사 24 시간 전에 일시적 화학 교감신경절제를 야기시켰다. 각 그룹의 쥐는 5~6 마리로 구성되어있다. 평균 민감화 스코어 및 SEM을 계산하고, 무쌍 2-꼬리처리된 t-시험(\* p<.01, \*\*p<.001)을 이용하여 매개체 대조용 그룹과 비교하였다.

도 4는 α-2 녹아웃 쥐가 변경된 NMDA-유발 촉각 과민을 나타내지 않는다는 것을 나타내고 있다. 야생형(채워진 원), α-2A(채워진 사각형), 및 α-2C(채워진 삼각형) 녹아웃 쥐에 NMDA의 양을 증가하면서 수막공간내 주사하였다. 각 그룹의 쥐 5~6 마리에 대해 촉각 과민에 대해 평가하였다. 평균 반응 및 SEM을 계산하고, 무쌍 2-꼬리처리된 t-시험(\* p<.01, \*\*p<.001)을 이용하여 매개체 대조용 그룹과 비교하였다.

도 5는 α-아드레날린 작용제가 교감신경적으로 촉진된 감각 과민의 완화가 다르다는 것을 나타내고 있다. 그룹당 쥐 5~6 마리의 반응을 평가하고; 평균 반응과 SEM을 상기와 같이 계산하였다. 각 의약-처리된 그룹은 무쌍 2-꼬리처리된 t-시험(\* p<.01, \*\*p<.001)을 이용하여 매개체 대조용 그룹과 비교하였다. (a) 요추 브리모니딘 및 클로니딘은 야생형 쥐에서 NMDA-유발 촉각 과민을 완화한다. 쥐에게 DMSO 매개체로 수막공간내 주사하거나 100 nm NMDA 및 염수로 수막공간내 주사를 함께 하였다. (b) 요추 브리모니딘과 클로니딘은 야생형 쥐에서 설프로스톤-유발 촉각 과민을 완화한다. 쥐에게 DMSO 매개체로 수막공간내 주사하거나 200 ng의 설프로스톤 및 염수, 0.4 μg의 브리모니딘(UK 14304) 또는 0.4 μg의 클로니딘으로 수막공간내 주사를 함께 하였다. (c) 요추 브리모니딘과 클로니딘은 α-2C 녹아웃 쥐에서 NMDA-유발 촉각 과민을 완화하였으나, α-2A 녹아웃 쥐에서는 완화하지 못하였다. 쥐에게 DMSO 매개체로 수막공간내 주사하거나 100 ng의 NMDA 및 염수, 0.4 μg의 브리모니딘(UK 14304) 또는 1 μg의 클로니딘으로 수막공간내 주사를 함께 하였다. (d) 요추 브리모니딘과 클로니딘은 α-2C 녹아웃 쥐에서 설프로스톤-유발 촉각 과민을 완화하는 능력에 있어 차이가 있다. 쥐에게 DMSO 매개체로 수막공간내 주사하거나 200 ng(α-2C 녹아웃) 또는 30 ng(α-2A 녹아웃) 설프로스톤 및 염수, 0.4 μg의 브리모니딘(UK 14304) 또는 0.4 μg의 클로니딘으로 수막공간내 주사를 함께 하였다. α-2 작용제 진통이 α-2A 녹아웃 쥐에게 없고; 클로니딘 진통도 또한 α-2C 녹아웃 쥐에게 없다.

도 6은 클로니딘이나 티자니딘을 제외하고 브리모니딘이 진정 없이 설프로스톤-유발 촉각 과민을 완화시킨다는 것을 나타낸다. 3개의 α-2 작용제 (티자니딘, 삼각형; 클로니딘, 사각형; 및 브리모니딘, 원형)의 투여량-응답 항과민성 및 진정 효과를 설프로스톤-유발 촉각 과민 및 보행 활동 모델에 있어 각각 비교하였다. 평균 총 민감성 스코어와 평균치의 표준편차를 계산하고 실선(좌측)으로 나타냈다. 매개체-처리 쥐에 대한 보행 활동을 백분율로 나타냈고, 백분율 진정은 100% - 백분율 보행활동으로 계산하고 교차된 평행선(우측)으로 나타냈다.

도 7은 α-아드레날린 작용제 클로니딘과 브리모니딘에서 변경될 수 있는 α-2 대 α-1 작용제 선택도를 나타낸다. 페닐에프린(채워진 사각형), 클로니딘(채워진 다이아몬드), 티자니딘(채워진 원), 텍스메디토미딘(채워진 삼각형) 및 브리모니딘(채워진 역전된 삼각형)의 농도 증가에 따라, 시험관 세포-기본 기능 분석을 이용하여 α-1 및 α-2 작용제 활성화에 대해 시험을 하였다. (a, b) α-아드레날린 작용제의 α-1A 및 α-1B 작용제의 활성화. α-아드레날린 작용제를 여러 농도로 첨가한 후 α-1A 수용체(a) 또는 헵스터 α-1B 수용체(b)를 안정적으로 발현하는 HEK 세포에서 세포내 칼슘 증가는 칼슘-민감성 염료의 형광 변화를 측정함으로써 결정되었다. 작용제를 3번 반복으로 6~15회 시험하고, 평균 형광과 SEM을 각 농도에

서 계산하였다. 통상의 실험에서 얻어진 결과를 나타낸다. (c, d)  $\alpha$ -아드레날린 작용제의  $\alpha$ -2A 및  $\alpha$ -2C 작용제 활성화.  $\alpha$ -아드레날린 작용제를 여러 농도로 첨가한 후 인간  $\alpha$ -2A 수용체(c) 또는 인간  $\alpha$ -2C 수용체(d)를 안정적으로 발현하는 PC12 세포에서 포르스콜린(forskolin)-유발 cAMP 측정 억제. 작용제를 3번 반복으로 3~5회 시험하고, 평균 억제율(%)과 SEM을 각 농도에서 계산하였다. 통상의 실험에서 얻어진 결과를 나타낸다. (e) 클로니딘과 프라조신의 공동 투여는  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐에서 클로니딘-매개 진통을 회복한다. 야생형(오픈 바) 및  $\alpha$ -2C 녹아웃(교차 평행선 바) 쥐에게 매개체, 프라조신(100 ng/kg i.p.), 설프로스톤(200 ng i.t.), 클로니딘(400 ng i.t.) 또는 나타낸 바와 같은 여러 조합으로 주사하였다. 그룹당 5~6 마리의 쥐에 대한 측각 과민을 측정하고, 평균 응답과 SEM을 계산하였다. 각 의약 처리된 그룹을 무쌍 2-꼬리처리된 t-시험(\*  $p < .01$ , \*\* $p < .001$ )을 이용하여 매개체 대조용 그룹과 비교하였다.

#### 발명의 상세한 설명

아드레날린 수용체는 카테콜아민, 노르에피네프린과 에피네프린에 대한 생리 반응을 증대하고 수개의 트랜스멤브레인 도메인을 갖는 G 단백질-결합 수용체의 슈퍼패밀리의 멤버이다. 약학적으로  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2,  $\beta$ -아드레날린 수용체 형으로 분류되는 이들 수용체는 심장혈관 중추신경계의 작용을 포함하는 다양한 생리 기능에 포함된다.  $\alpha$ -아드레날린 수용체는 대부분의 흥분 기능을 증대한다:  $\alpha$ -1 아드레날린 수용체는 일반적으로 효과기관에서 반응을 증대하는 반면,  $\alpha$ -2 아드레날린 수용체는 연접후적으로 뿐만아니라 연접전적으로 위치하고, 여기서 이들은 신경전달물질의 방출을 조절한다.  $\alpha$ -2 아드레날린 수용체의 길항제는 고혈압, 녹내장, 경직 및 주의력 결핍장애의 치료, 아편제 금단 억제, 및 일반 마취 보조제로서 최근 사용된다.

$\alpha$ -2 아드레날린 수용체는 약리학적 및 분자 특성을 기본으로 3개의 아류 형태로 분류된다:  $\alpha$ -2A/D( $\alpha$ -2A 인간 및  $\alpha$ -2D 쥐);  $\alpha$ -2B; 및  $\alpha$ -2C[Bylund 일행, Pharmacol. Rev. 46:121-136 (1994); 및 Hein and Kobilka, Neuropharmacol. 34:357-366 (1995)].  $\alpha$ -2A 및  $\alpha$ -2B 아류는 약간의 혈관 상에서 동맥 수축을 조절할 수 있고, 그리고  $\alpha$ -2A 및  $\alpha$ -2C 아류는 교감신경 종말로부터 노르에피네프린의 피드백 억제를 매개한다.  $\alpha$ -2A 아류는 또한  $\alpha$ -2 아드레날린 작용제의 수많은 중심 작용을 증대한다[Calzada and Artinano, Pharmacol. Res. 44: 195-208 (2001); Hein et al., Ann. NY Acad. Science 881: 265-271 (1999); and Ruffolo (Ed.),  $\alpha$ -Adrenoreceptors: Molecular Biology, Biochemistry and Pharmacology S. Karger Publisher's Inc. Farmington, CT(1991)].

상기 연구에서는 노르에피네프린이  $\alpha$ -2A 수용체 [ $K_i=5800$  nM; Link 일행, Mol. Pharm. 42:16-27(1992)]보다도  $\alpha$ -2C 수용체( $K_i=650$  nM)에 대해 더 친화성을 갖는다는 것을 나타내고 있다. 그러므로, 노르에피네프린 방출에 대한 자동억제 작용은 노르에피네프린의 저농도에서  $\alpha$ -2C 수용체를 통해, 그리고 노르에피네프린의 고농도에서  $\alpha$ -2A 수용체를 통해 매개된다[Altman 일행, Mol. Pharm. 56:154-161(1999)]. 그 결과, 기본 노르에피네프린 방출의 피드백 억제는  $\alpha$ -2C 수용체에 의해 매개되지만,  $\alpha$ -2A 수용체는 고빈도수 자극의 조건 하에서 방출의 피드백 억제를 매개한다[Hein 일행, Ann. N.Y. Acad. Sci. 881:265-271 (1999)]. 본 명세서의 실시예 II에서 기재되어 있는 바와 같이, 기초(또는 저빈도수 자극) 조건 하에서 교감 유출의 감소된 시냅스전 억제를 갖는  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐는 페닐에프린 처리를 통해  $\alpha$ -1 수용체 작용의 증대에 더욱 민감하다(도2 참조). 또한, 도3에서 나타낸 바와 같이,  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐는 설프로스톤-유발 측각 과민에 더욱 민감한 반면,  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐에서는 설프로스톤 민감성이 야생형 쥐와 같다. 이들 결과로부터, 고빈도수 교감 유출의 시냅스전 억제가 부족한  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐만이 설프로스톤-유발 측각 과민에 대해 감소된 임계치를 나타내는 사실로부터 입증된 바와 같이, 설프로스톤 처리를 하면 고빈도수 교감신경 자극을 가져온다.

실시예 III에서 기재된 바와 같이, 브리모니딘은 야생형 및 측각 과민을 갖는 설프로스톤-유발 쥐 모두에서 진통작용이 있었다. 이와 반대로, 클로니딘은 야생형 쥐에만 진통작용이 있었고,  $\alpha$ -2C 쥐에는 진통작용이 없었다(도 5b 및 5d 비교). 예상한 바와 같이, 클로니딘과 브리모니딘 모두가 진통 작용을 매개하는 요추  $\alpha$ -2A 아드레날린 수용체가 없는  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐에 진통작용을 갖지 못하였다. 이와 같이, 교감신경적으로 촉진된 조건에 대한 모델로서 작용하는 설프로스톤으로 처리된  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐에서, 범길항제(pan-agonist) 브리모니딘과 클로니딘은 매우 서로 다른 작용을 갖는다. 본 명세서에 기재된 추가 결과로부터, 야생형 쥐에서, 티자니딘이나 클로니딘과 같은 범길항제 이외에 브리모니딘이 동반 진정없이 진통 작용을 가졌다는 것을 알 수 있다(도6 참조). 또한, 브리모니딘은 10배 이하의 선택도를 나타내는 클로니딘과 티자니딘과 같은 기타 범길항제에 비해서 기능적 분석에서  $\alpha$ -1 수용체보다  $\alpha$ -2 아드레날린 수용체에 대해 더 높은 선택도(1000배 이상)를 가졌다(도7 및 표2 참조). 이들 결과는 범길항제 브리모니딘과 클로니딘의 서로 다른 기능 작용을 나타내고,  $\alpha$ -1에 대한  $\alpha$ -2의 기능적 선택도는 동반 진정 없이 스트레스-관련 질병과 같은 교감-촉진 질병을 치료하는 데 유리할 수 있다.

소화불량은 생물사회심리(biopsychosocial) 장애로 기술되었고, 일반적으로 부분적으로는 식사 후 상복부 불쾌감의 특징이 있다. 식후 상복부 불쾌감이나 통증 이외에, 소화불량은 조기 포만, 구역질, 구토, 복부 확장, 부풀음 또는 기관 질환 없는 식욕부진으로 특징지어질 수 있다[Thumshirn, Gut 51 Suppl. 1: i63-66(2002); Anderson, Dorland's Illustrated Medical Dictionary 28th Edition, W.B. Sunder's Company, Philadelphia (1994)].

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 방법은 손상된 소화를 의미하는 용어인 소화불량의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 여러 형태의 소화불량중 어느 것도 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있다. 소화불량이란 용어는 위산과다와 관련된 산 소화불량; 소화불량 증후군이 만성 충수염을 동반하는 부속 소화불량; 위염을 동반하는 카타르(catarrhal) 소화불량; 치치코(chichiko) 소화불량, 영양실조 유아에게 나타나는 녹말질 영양실조 질병; 당뇨병 장애와 관련된 급성 소화불량 발작을 포함하는 당뇨병성 소화불량; 대장의 기능 장애를 포함하는 결장 소화불량; 섭취 식품의 발효로 특징지어지는 발효소화불량; 위에서 가스 형성과 관련되고 트림이 빈발하는 상복부 불쾌감을 종종 포함하는 가스소화불량; 위에서 발생하는 위 소화불량; 및 장에서 발생하는 장 소화불량을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 이들 및 기타 급성 또는 만성 증후군 형태는 본 명세서에서 "소화불량"의 정의에 포함된다. 일 실시예에서, 본 발명의 방법은 위염과 관련된 소화불량 이외에 소화불량의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 이용된다.

또 다른 실시예에서, 본 발명은 위장 질환을 치료하는 것에 관한 것이다. 염증성 장질환(IBD)이나 과민성 대장증후군(IRS)은 IBD에 대해 26억 달러 이상, 그리고 IRS에 대해서는 80억 달러 이상의 비용으로 모든 미국인의 절반에게 평생 동안 영향을 미치는 위장 질환이다. IBD, IRS 및 염증성 위장 질환을 포함한 기타 위장 질환과 관련된 내장 민감성의 빈도수 또는 경중도는 스트레스에 의해 악화된다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 방법은 궤양 대장염(UC), 크론스(Crohn's) 질환(CD) 또는 과민성 대장증후군(IRS)(이에 한정되지 않음)와 같은 스트레스-관련 위장 질환과 관련된 내장 민감성의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 환자에게 유효량의 브리모니딘 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아미드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물을 전신 투여함으로써 스트레스-관련 위장 질환과 관련된 내장 민감성의 경중도를 예방 또는 감소하는 방법을 제공한다.

본 발명의 방법은 또한 심근허혈과 관련되지 않은 빈맥의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 본 명세서에서, "빈맥"이란 용어는 심장 박동 속도의 과다한 빠름을 의미하고 부정 빈맥을 포함한다. 성인에게서, 빈맥이란 용어는 일반적으로 분당 100회 이상의 심장 박동 속도를 의미한다. 빈맥이란 용어는 분당 70~130회의 심장 박동수를 갖는 것으로, 갑작스런 발작과 정지 및 발작성실 또는 심실위 빈맥의 발작성 빈맥, 그리고 느린 발작의 빈맥인 비발작성 빈맥을 포함한 심근허혈 이외의 여러 장애에 이차적인 빈맥을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

일 실시예에서, 본 발명의 방법은 심근허혈과 관련되지 않은 자동 빈맥의 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 성인 환자의 빈맥 경중도를 예방 또는 감소한다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 어린이 환자의 빈맥 경중도를 예방 또는 감소한다.

본 발명에 따라서 치료될 빈맥은 이를테면 심방 빈맥과 방실 경계 빈맥으로 분류될 수 있는 심실 빈맥과 방실위 빈맥과 같이 심장의 어느 일부로부터 발생하는 것들을 포함한다. 이와 같이, 본 발명의 방법은 정도를 벗어난 심실 흥분으로 비정상적으로 빠른 심실 리듬, 종종 분당 150회 이상이며, 실 내에서 발생되고, 방실 해리와 관련하여 종종 발생하는 이를테면 심실 빈맥의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 본 발명의 방법은 또한 굴심방결절, 심방 또는 심방심실 연결부에서처럼 번들 브랜치 이상에서 자극점이 위치하거나 심방 및 심실 부위를 모두 포함하는 큰 요각(reentrant) 회로로부터 발생하는 규칙적인 빈맥인 심실위 빈맥(SVT)의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다.

일 실시예에서, 본 발명의 방법은 일반적으로 분당 160~190회의 빠른 심장 박동 속도로 특징지어지며 심방 부위에서 발생하는 심방 빈맥을 예방 또는 감소하는 데 이용되며, 이러한 빈맥은 발작성 심방 빈맥을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 심방심실 연결부에서 발생하는 충격에 응답하여 발생하는 빈맥이며 일반적으로 분당 75회 이상의 심장 박동 속도로 특징지어지는 연결부 빈맥의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 이용된다. 연결부 빈맥은 재입(reentry) 또는 촉진된 자발성(automaticity)으로부터 발생하는 연결부 빈맥과 같이 발작성 및 비발작성 연결부 빈맥을 포함한다. 본 발명의 방법은 2 형태의 이소성(ectopic) 빈맥이 포함되는 이중 빈맥; 굴심방 결절에서 발생하고 쇼크, 저혈압, 울혈성 심장기능 상실 또는 열과 관련될 수 있는 굴심방 빈맥; 기립 위치로 할 때 발생하는 심장박동의 불규칙성 급

속에 의해 특징지어지는 기립 빈맥; 및 분당 100~130회의 심장박동 속도, 현저한 가변성 P와 모르폴로지 및 불규칙 P-P 간격으로 특징지어지는 무질서 심방 빈맥(이들에 한정되지 않음)의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 이용될 수 있다는 것을 알 수 있다(Anderson, supra, 1994).

본 발명의 방법에 따라 치료되는 빈맥은 폐질환, 당뇨병, 또는 수술 외상과 같은 1 이상의 장애와 관련될 수 있고, 이를테면 노인에게 발생할 수 있다. 그 예로서, 무질서 심방 빈맥(다소성 심방빈맥)이 이를테면 만성 폐쇄 폐병 환자, 당뇨병 환자 및 성인에게 있을 수 있다. 또 다른 예로서, 비발작 연결부 빈맥은 이를테면 수술 외상과 관련될 수 있다. 이들 빈맥 및 심근허혈과 관련되지 않은 여러 공지된 자동 및 기타 빈맥은 본 발명의 방법에 따라 경중도를 예방 또는 감소할 수 있다는 것을 알 수 있다. 또 다른 예에서, 본 발명은 심근허혈과 관련된 것들을 포함하는 모든 형태의 빈맥의 경중도를 예방 또는 감소하는 방법을 제공한다.

본 발명의 방법은 또한 총 인구의 약 3%를 차지할 정도로 공황발작의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다 [Potokar and Nutt, *Int. J. Clin. Pract.*, 54: 110-114(2000)]. 재발성 공황 발작을 포함하는 공황 장애는 평균 연령 24세의 젊은 성인에게서 보통 발견되고, 남성보다는 여성에게 일반적으로 나타난다. 본 명세서에서 "공황 발작"이란 용어는 다음 증후군중 하나 이상을 수반하는 집중 공포감 또는 불쾌감의 불연속 기간을 의미한다: 가속화된 심장박동 속도나 두근거림; 가슴 통증; 오한 또는 안면 홍조; 비현실감이나 이인증; 죽음의 공포; 제어 상실이나 미처감의 공포; 현기증이나 실신; 질식 느낌; 구역질이나 복통; 착각각(paraesthesia); 숨참의 감각 또는 비구폐쇄 감각; 발한; 또는 진전성(trembling). 공황 발작은 보통 집중적인 염려나 공포의 갑작스런 공격으로 시작되고 일반적으로 약 5~20분의 기간을 갖는다. 공황 발작이란 용어는 만발(full-blown)하고 제한된 증후군 발작 모두를 포함하고; 만발 발작은 상기 증후군의 4회 이상을 포함하는 반면, 제한된 증후군 발작은 4번 미만의 증후군을 포함한다. 본 발명의 방법은 공황 발작을 완전히 방지하고 상기 부수적인 증후군의 하나 또는 조합의 경중도를 예방 또는 감소할 수 있다.

공황 발작을 갖는 몇몇 환자들은 본 발명의 방법에 따라 브리모니딘을 사용하여 경중도가 예방 또는 감소될 수 있는 "공황 장애"로 발전한다. 본 명세서에서, 공황 발작이란 용어는 1회 이상의 공황 발작 후 적어도 1달 동안 경험한 행동에 주목할 만한 변화나 발작의 결과나 추가 에피소드에 대한 지속적인 관심과 관련하여 재발성 공황 발작으로 정의되는 공황 장애를 포함한다. 공황 장애는 우울증과 같은 기타 정신 질환과 관련될 수 있다.

중추교감신경계는 타입 II 당뇨병을 특징짓는 인슐린-저항 및 고혈압으로 발전시키는 역할을 할 수 있다[Rocchini 일행, *Hypertension* 33[part II]: 548-553(1999)]. 또한, 본 발명에서는 고혈압, 고지혈증 및 인슐린-저항으로 특징지어지고 스트레스로 악화되는 장애, 타입 II 당뇨병의 경중도를 예방 또는 감소하는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 기재된 바와 같이, 환자에게 유효량의 브리모니딘 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아미드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물을 전신 투여함으로써 타입 II 당뇨병 환자의 경중도를 예방 또는 감소할 수 있다.

본 발명의 방법은 또한 비염증성 피부 질환의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 이러한 방법은 이를테면 비염증성 피부질환과 관련된 가려움증 또는 기타 불쾌감과 같은 1 이상의 증후군의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "비염증성 피부질환"이란 용어는 염증에 의해 야기되지 않거나 수반되지 않는 질병이나 기타 피부 질환 또는 피부병을 의미한다. 본 발명의 방법에 따라 치료될 비염증성 피부 질환은 스트레스 상태에서 발생하거나 악화될 수 있다.

비염증성 피부질환은 수포표피박리증 및 포르피린증과 같은 비염증성 수포 질환을 포함한 비염증성 피부병; 비늘증; 모공 각화증; 소아 발바닥 피부병(JPD); 편평태선 피부병; 및 건조증을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아니다. 당업자는 이들 및 본 분야에서 공지된 기타 비염증성 피부병이 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있음을 알 수 있다.

별개의 실시예에서, 본 발명은 환자에게 유효량의 브리모니딘 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아미드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물을 전신 투여함으로써 스트레스-관련 비염증성 피부질환의 경중도를 예방 또는 감소하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 이를테면 가려움증 또는 염증성 피부 질환과 관련된 기타 불쾌감과 같은 1 이상의 증후군의 경중도를 예방하거나 감소하는 데 유용할 수 있다. 건선과 같은 급성 또는 만성 피부염의 다양한 형태, 알레르기 접촉 피부염과 같은 알레르기 피부염, 아토피성 피부염, 고온 피부염(dermatitis calorica), 접촉 피부염, 화장품 피부염, 습진, 탈락피부염, 인공피부염, 자극 피부염, 단순만성태선, 해양 피부염, 신경피부염, 입주위 피부염, 광독성 피부염, 지루피부염, 울혈 피부염 및 증식피부염을 포함한 다양한 염증성 피부질환 중 어느 것도 본 발명의 방법에 의해 포함되며, 그러나 이들에 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 방법은 적어도 부분적으로 부적절한 근수축으로부터 발생하는 질병인 근수축 장애의 여러 가지에 대한 경중도를 예방 또는 감소시키는데 유용할 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 치료될 근수축의 장애는 골격근 수축 장애, 평활근 수

축 장애, 샘(gland) 관련 근수축 장애, 및 울혈성 심장기능 상실과 같은 심장 근수축 장애를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 이들 및 본 발명의 방법에 따라 경중도를 예방 또는 감소시킬 기타 장애는 근육세포가 신경분포되는 것뿐만 아니라 근육세포가 신경분포(innervated)되지 않는 것들을 포함한다. 비제한적인 예로서, 본 발명의 방법은 백 또는 기타 근 경련과 같은 근수축 장애; 방광염 관련 근수축; 비박테리아 전립샘염 관련 근수축; 치아 마멸 관련 근수축; 긴장형 두통 관련 근수축; 및 울혈성심장기능상실 관련 근수축의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다.

본 발명의 방법은 이를테면 등(back) 경련과 같은 근 경련의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 근경련은 본 기술 분야에서 공지되어 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "경련"이란 용어는 기능 간섭 및 통증을 수반하는 근육의 그룹 또는 근육의 급성, 강제 수축을 의미한다. 경련은 이를테면 강제 운동이나 왜곡을 발생할 수 있다. 일 실시예에서, 본 발명의 방법은 등 경련의 경중도를 예방 또는 감소한다.

일 실시예에서, 본 발명의 방법은 방광염과 관련된 근수축의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "방광염"이란 용어는 방광의 염증을 의미한다. 방광염이란 용어는 알레르기성 방광염, 박테리아 방광염, 급성 카탈 방광염, 만성 방광염, 디프테리아(크롭) 방광염, 호산성 방광염, 박탈 방광염, 여포성 방광염, 선성 방광염, 방광염증, 만성 근접치료(관무랄, 점막하) 방광염, 기계적 방광염, 파필로마토사(papillomatosa) 방광염 및 노인성 페미나룸(feminarum) 방광염을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다(예를 들면 Anderson, supra, 1994 참조). 방광염은 하나 이상의 다음 임상 증상에 의해 수반될 수 있다: 빈번한 배뇨, 배뇨시 작열감, 두덩이(suprapubic) 불쾌감, 피로, 탁하거나 피색 오줌 및 때로는 저급 열[Bennett and Plum (Eds.), *Cecil Textbook of Medicine* Sixth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996]. 당해 분야의 기술자는 이들 중 어느 하나 또는 기타 형태의 약하고, 심하고, 급성이거나 만성인 방광염과 관련된 근수축이 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다는 것을 알 수 있다.

본 명세서에서 기재한 바와 같이, 본 발명의 방법은 또한 세균성 전립샘염과 관련된 근수축의 경중도를 예방 또는 감소하는데 유용할 수 있다. 전립샘 염증의 증상은 성인 생활에서 약 50%의 남성이 경험한다. 이들 중에서 약 95%가 세균성 감염 이외의 요소로부터 발생한다. 본 명세서에서 기재한 바와 같이, "비세균성 전립샘염"이란 용어는 "무균 전립샘염"과 유사하고, 세균성 감염으로부터 발생되지 않는 전립샘의 염증을 의미한다. 비세균성 전립샘염은 만성 비세균성 전립샘염, 알레르기성 또는 호산성 전립샘염과 비특이성 육아종 전립샘염을 포함하나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 비세균성 전립샘염이란 용어가 비정상적으로 발현된 전립샘 분비(EPS)와 정상적 세균 배양에 의해 특징지어지는 공지되지 않은 병인의 전립샘염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다는 것을 알 수 있다. 어떤 경우에, 비세균성 전립샘염은 항생제나 스트레스 관리로 효과적으로 치료될 수 있다(Bennett and Plum, supra, 1996). 이들 또는 기타 형태의 약하고, 심하고, 급성이거나 만성인 비세균성 전립샘염과 관련된 근수축은 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있다는 것을 알 수 있다.

또 다른 실시예에서, 본 발명의 방법은 미국 성인의 90% 정도나 많은 사람에게 영향을 미치는 두통의 일반 형태인 긴장형 두통(TTH)과 관련된 근수축의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용하다. 본 명세서에서 기재되어 있는 바와 같이, "긴장형 두통"이란 용어는 이를테면 스트레스나 격심한 활동에 의해 야기될 수 있는 근수축에 의해(적어도 부분적으로) 발생된 두통을 의미한다. "긴장형 두통"이란 용어는 간헐적 및 만성 두통을 포함하나 일반 긴장 두통에 제한되지 않는다. 긴장형 두통은 두개골의 상부나 전면에 나타나고 대칭 및 비-불구(non-disabling) 경중도로 특징지어질지라도, 긴장형 두통은 일반적으로 머리와 목의 후부를 포함한다. 모든 것이 존재할 수 있는 것은 아닐지라도, 긴장형 두통의 진단 특성은 양쪽성 통증; 온화하거나 온건한 경중도; 안정한 프로파일과 함께 누르는 것 같은 특성 지남에 따라 강화됨; 매일 또는 연속적으로 가능한 높은 빈도수; 구역질, 광민감성, 음성민감성 및 머리 운동과 같은 물리적 활동에 의한 악화와 같이 편두통 특징의 비교적 희귀성을 포함한다.

긴장형 두통은 안면, 목 및 두피의 근육 긴장으로부터 예를 들면 스트레스, 과중한 일, 눈긴장 또는 나쁜 자세에서 발생된다. 이러한 두통은 수일 또는 수주 동안 지속될 수 있으며 강도를 달리하는 통증을 야기할 수 있다. 수주 또는 수개월의 오랜 기간에 걸쳐 발생하는 긴장형 두통은 만성 두통이라 하며, 본 명세서에서 사용된 긴장형 두통이란 용어에 포함된다.

긴장형 두통은 혈관 특성 및 구역질, 구토 및 광민감성과 같은 증상이 없고 조짐이 없다는 점에서 편두통과 다를 수 있다(Spira, Austr. family Phys. 27: 597-599(1998)). 중요한 혈관 요소 없는 두통과 관련된 긴장형 두통이란 용어는 긴장-혈관 두통, 군발 두통, 편두통성 두통 및 주요 혈관 요소를 갖는 기타 두통에 대한 대비로 사용된다. 그러나, 본 발명의 방법은 또한 경부(cervicogenic) 두통, 회상후 두통, 군발 두통 및 턱관절 장애(TMJ)를 포함하는 기타 두통과 관련된 감각 과민성의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다.

본 발명의 방법은 편두통과 관련된 감각 과민, 인구중 10% 이상이 걸리고 혈관 요소와 관련될 수 있는 두통의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용하다. 일 실시예에서, 본 발명의 방법은 편두통과 관련된 과민, 이를테면 광선공포증의 경중도를 예방 또는 감소한다. 본 발명의 방법은 조짐 없는 편두통("MO"), 조짐있는편두통("MA"), 및 편두통 장애(이들에 한정되지 않음)를 포함하는 다양한 형태의 편두통중 어느 하나와 관련된 감각 과민의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용하다.

본 발명의 방법에 따라 경중도를 예방 또는 감소해야할 감각 과민은 이를테면 복부 편두통, 급성 혼돈성 편두통, 뇌바닥(basilar artery) 편두통, 편마비 또는 가족 편마비 편두통, 전격 편두통, 눈편 두통, 눈 근육마비 편두통 또는 망막 편두통과 관련될 수 있다. 그 외에, 본 발명의 방법은 두통 없이 편두통 조짐이 있는 동등 편두통과 관련된 감각 과민의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 편두통 조짐은 편두통을 수반하는 비정상 시각, motor모터, 정신, 이상감각 또는 기타 신경 비정상이다(Elrington, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 72 Supple. II:ii10-ii15(2002); Anderson, supra, 1994; Bennett and Plum, supra, 1996 참조).

본 발명의 방법은 편두통과 관련된 감각 과민의 여러 형태중 1 이상에 대한 감각 과민의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 이러한 감각 과민은 구역질, 구토; 설사; 광선공포증(광 못견딤); 및 음성공포증(소리 못견딤)을 포함하나 이들에 한정되는 것은 아니다. 이러한 감각 과민은 또한 밝은 섬광(섬광 또는 섬광성 아점) 또는 단안(망막) 시각 비정상 또는 반맹암 시각 손실과 같은 시각 비정상; 일방적 감각이상(unilateral paresthesia)과 같은 감각이상(비정상 접촉 감각); 언어상실증(언어 또는 이해 상실증); 반부전 마비(반신의 근육 약함 또는 불완전한 마비); 반감각 결함; 또는 현기증, 조화 운동 불능(근조정 상실) 또는 겹보임을 포함한다. 본 발명의 방법은 이들 중 하나 또는 편두통 전후, 또는 그 동안 발생하거나 또는 대응 편두통의 일부로서 두통 없이 발생하는 감각 과민의 기타 형태의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다.

본 발명의 방법은 섬유 조직염으로 알려진 섬유근통과 같은 기타 장애와 관련된 감각 과민의 여러 형태 중 하나 이상에 대한 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 섬유근통은 연결조직의 표시나 기타 근골격 질현 없이 다양한 위치에서 만성, 만성된 골격근계 통증 및 압통을 포함하는 장애이다. 특히, 섬유근통은 American College of Rheumatology에 의해서 정의된 바와 같이 18 이상의 부위중 11개 부위에서의 통증 또는 압통으로 정의된다. 섬유근통은 종종 수면 장애, 만성피로, 두통 및 과민성대장 증후군과 관련된다(Bennett and Plum, supra, 1996).

여러 형태의 감각 과민은 섬유근통과 관련될 수 있으며, 본 발명의 방법에서는 광, 소음, 접촉 또는 냄새에 대한 과민, 차가움 또는 열 못견딤, 구역질 또는 비염, 가려움 또는 발진과 같은 알레르기성 증상(이들에 한정되지 않음)을 포함한 감각 과민의 경중도를 진정한 알레르기 없이 예방 또는 감소할 수 있다. 본 기술분야의 숙련자라면, 본 발명의 방법이 섬유근통과 관련된 이들 또는 기타 형태의 감각 과민의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다.

본 발명의 방법은 또한 스트레스에 의해 유발되거나 악화되는 어떠한 행동 장애인 스트레스 관련 행동 장애의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 비제한적인 예로서, 스트레스-관련 행동 장애는 과식 또는 비만증, 강박반응성 장애(OCD), 틱스(tics), Tourette 증상(TS), 알코올 사용, 의약 사용, 도박, 굶음 또는 머리뽑음과 같은 자해 행동, 또는 성불능 또는 각성(arousal)과 같은 스트레스에 의해 유발되거나 악화되는 강박 또는 반복성 유해 행동일 수 있다. 일 실시예에서, 스트레스-관련 행동 장애는 의약 사용 이외의 장애이다. 또 다른 실시예에서, 스트레스-관련 행동 장애는 의약이나 알코올 사용 이외의 장애이다.

본 발명의 방법은 또한 스트레스에 의해 유발되거나 악화되는 어떠한 정신 장애인 스트레스-관련 정신 장애의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 비제한적인 예로서, 본 발명의 방법은 정신분열증과 같은 정신장애의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 이용될 수 있다.

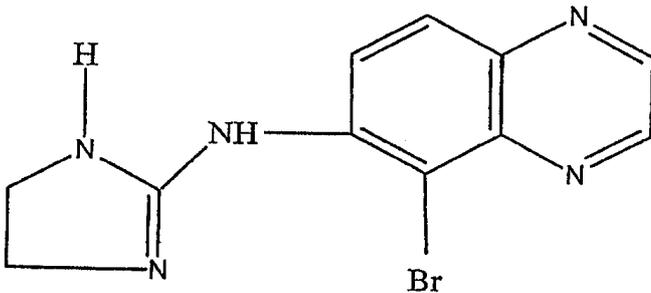
본 발명은 환자에게 유효량의 브리모니딘 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아미드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물을 전신 투여함으로써 환자의 눈 질병의 경중도를 예방 또는 감소하는 방법을 제공한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 브리모니딘은 신경감각 망막에 영향을 미치는 수많은 눈 질병에서 이를테면 망막 손상을 방지하는 신경보호제로서 작용할 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 브리모니딘을 사용하여 경중도를 예방 또는 경감할 수 있는 눈 질병은, 당뇨병성 망막병증; 당뇨병이나 기타 질병과 관련된 황반부종과 같은 황반부종; 노인성 관련 황반 퇴행 또는 색소성 망막염과 같은 망막 퇴행; 망막의 염증 장애; 망막 정맥 폐쇄 또는 브랜치 또는 중심 망막 동맥 폐쇄와 같은 망막의 혈관 폐쇄성 질병; 미성숙의 망막병증; 낮적혈구빈혈과 같은 혈액 장애와 관련된 망막병증; 막박박리 손상; 유리체절제 수술이나 망막 수술로 인한 손상 또는 발작; 및 망막의 레이저 치료로부터 오는 것과 같은 치료 손상, 이를테면 노인성 황반퇴행 뿐만아니라 눈 가려움증과 같은 기타 눈 질병에 대해 망막의 광역학 치료나 당뇨병성 망막병증에 대한 범 망막 광응고를 포함한 기타 망막 손상이 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 방법에 따라 경중도를 예방 또는 감소할 수 있는 눈 질병은 또한

중심 시각(central vision) 손실, 이를테면, 레버스 유전(Leber's hereditary) 눈 신경병증(LHON), 보통염색체 우성 눈 아트로피(Kjer 질환) 및 미토콘드리아 결함, 이상 다이아민-관련 단백질 또는 부적절한 세포자멸사(apoptosis)를 포함하는 것과 같은 기타 눈 신경병증으로 주로 특징지어지는 눈 신경병증과 같은 유전성 및 후천성 눈 신경병증을 포함하나 이들에 한정되지 않는다[Carelli 일행, Neurochem. Intl. 40:573-584(2002); 및 Olichon 일행, J. Biol. Chem. 278:7743-7746 (2003) 참조].

본 발명의 방법은 동반 진정 없이 스트레스-관련 질병의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용할 수 있다. 본 명세서에 기재된 진정은 모터 작용의 감소를 의미하는 용어이다. 본 명세서에서 "동반 진정 없이"라는 용어는 모터 작용이 비교적 거의 없는 감소가 1 이상의 의약 투여에서 스트레스-관련 질병의 하나 이상의 증상에 대한 경중도를 감소하는 것을 수반하는 것을 의미한다. 의약은 일반적으로 말초 투여시 모터 작용을 20% 감소하는 데 요구되는 복용량은 스트레스-관련 질병의 하나 이상의 증상에서 크게 감소시키는 데 필요한 양보다 적어도 3배 더 크다면, "동반 진정 없이" 작용한다.

도 6에 나타낸 바와 같이, 티자니딘이나 클로니딘이 아닌 브리모니딘은 진정 20% 미만 증가(점선, 우측)로 민감화(sensitization) 스코어 감소(실선, 좌측)를 나타내는 복용량으로 투여될 수 있다. 비제한적인 예로서, 모터 작용을 20% 감소하는 데 요구되는 투여량은 스트레스-관련 질병의 하나 이상의 증상에서 크게 감소시키는데 요구되는 양보다 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 2배, 50배, 100배, 200배, 500배, 1000배, 2000배 또는 5000배 더 많다. 스트레스-관련 질병의 증상에 대한 감소 정도와 진정 정도를 측정하는 방법은 본 기술분야에서 공지되어 있다.

본 명세서에서 "브리모니딘"이란 용어는 하기 일반식을 갖는 화합물 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 이를테면 염, 에스테르, 아마이드, 입체이성질체, 라세미체 혼합물, 폴리모르프, 수화물 또는 용매제(solvate)를 의미한다:



이러한 약학적으로 허용되는 유도체는 설포로스톤-처리된 쥐에서 동반 진정 없이 접촉 과민을 감소함에 있어 5-브로모-6-(2-이미다졸린-2-일아미노)퀴놀살린 D-타르타레이트(1:1)의 작용을 사실상 가질 수 있다. 브리모니딘은 Alphagan<sup>®</sup> 및 UK14304를 제한 없이 포함한다. 브리모니딘, 및 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아마이드, 입체이성질체 및 라세미체 혼합물은 이를테면 Alphagan<sup>®</sup> (allergan)라는 상품명으로 시중에서 구입할 수 있다. 또한, 브리모니딘 및 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아마이드, 입체이성질체 및 라세미체 혼합물은 하기 실시예 I에 기재된 일반적인 방법에 의해 제조될 수 있다(미국특허 6,323,204호 참조).

이와 같이, 본 발명의 방법은 브리모니딘을 나타내는 일반식으로부터 유도된 약학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 아마이드의 용도를 포함하는 것을 알 수 있을 것이다. 브리모니딘의 약학적으로 허용되는 적당한 염은 브리모니딘의 용액을 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 구연산, 타르타르산, 탄산 또는 인산과 같은 적당한 산의 용액과 혼합함으로써 형성될 수 있는 산부가염을 포함하지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 약학적으로 허용되는 염은 또한 다음을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다: 산 포스페이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 중탄산염, 중황산염, 중타르타르산염, 붕산염, 브로마이드, 칼슘 에테레이트, 칼실레이트, 탄산염, 염화물, 클라블라네이트, 구연산염, 디하이드로클로로라이드, 에테레이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 헥실레조르시네이트, 히드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로요오다이드, 히드록시나프토에이트, 요오드화물, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸트레이트, 메틸셀레이트, 무케이트, 납실레이트, 나이트레이트, N-메틸글루카민 암모늄, 올레이트, 옥살레이트, 파모에이트(엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 사카레이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설페이트, 수바세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르타레이트, 테오클레이트, p-톨루엔 설포네이트 염, 토실레이트, 트리에티오오다이드 및 발레레이트. 일 실시예에서, 본 발명의 방법은 브리모니딘 타르타레이트로 실시된다.

또한, 브리모니딘의 관능기는 이를테면 화합물의 약리학적 이용성을 촉진시키기 위해서 변형될 수 있다는 것을 알 수 있다. 본 분야의 숙련자에 잘 알려져 있고 브리모니딘의 에스테르, 아마이드, 에테르, N-옥시드, 및 프로 의약을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 이러한 변형은 본 명세서에서 사용되는 "브리모니딘"이란 용어 내에 포함된다. 활성을 증진시킬 수 있는 변형의 예로는 이를테면 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 에스테르, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 에스테르(여기서 알킬기는 직쇄 또는 측쇄임)의 형성과 같은 에스테르화를 포함한다. 기타 허용되는 에스테르는 이를테면 C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬 에스테르 및 벤질 에스테르와 같은 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 유기 화학 분야에서 공지된 방법을 이용하여 여기에 기재된 화합물로부터 제조될 수 있다.

기타 약학적으로 허용되는 변형은 아마이드의 형성을 포함한다. 유용한 아마이드 변형의 예로는 암모니아; 1급 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 디알킬 아민(여기서 알킬기는 직쇄 또는 측쇄임); 및 여러 치환체를 갖는 아릴아민이 있다. 2급 아민의 경우에, 아민은 또한 5 또는 6-원 고리 형태일 수 있다. 이들 및 기타 아마이드를 제조하는 방법은 본 기술 분야에서 공지되어 있다.

브리모니딘의 화학적으로 구별되는 에난티오머 및 토오토오머가 "브리모니딘"이라는 용어 내에 포함되며 본 발명의 방법에 유용할 수 있다는 것을 알 수 있다. 또한, 결정질 형태에서, 화합물은 폴리모르프로써 존재할 수 있으며; 용매 존재 하에서, 화합물은 이를테면 물이나 통상의 유기 용매를 갖는 용매제를 형성할 수 있다. 브리모니딘의 이러한 폴리모르프, 수화물 및 기타 용매제는 또한 "브리모니딘" 용어 내에 포함되며, 본 발명의 방법에 유용할 수 있다.

브리모니딘을 함유하는 의약 조성물이 본 발명의 방법에 유용할 수 있다는 것을 알 수 있다. 이러한 의약 조성물은 브리모니딘을 포함하고 임의적으로는 환자에게 투여될 때 실제로 장기간 또는 영구적 손상 작용을 갖지 않는 어떠한 매체나 희석제인 약학적으로 허용되는 매체나 희석제와 같은 부형제를 포함한다. 부형제는 일반적으로 활성 화합물과 혼합되거나 활성 화합물을 희석 또는 포함시키도록 한다. 매체는 활성 화합물에 대한 매체나 부형제로써 작용하는 고체, 반고체 또는 액체일 수 있다. 고체 매체의 예로서는 의약품의 만니톨, 락토오스, 전분, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 사카린, 폴리알킬렌 글리콜, 활석, 셀룰로오스, 글루코오스, 수크로오스 및 탄산마그네슘이 있으나 이들에 한정되는 것은 아니다. 좌약 배합물은 이를테면 매체로서 프로필렌 글리콜이 있다. 약학적으로 허용되는 매체와 희석제의 예로는 증류수 또는 탈이온수와 같은 물; 염수; 수성 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등이 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 활성 성분이 용해할 수 있거나 소량의 매체나 희석제 내에 현탁액으로서 제공될 수 있다는 것을 알 수 있다.

의약 조성물은 또한 유화제, 습윤제, 감미 또는 향료제, 강직성 조절제, 보존제, 완충제 또는 산화방지제와 같은 1 이상의 제제를 선택적으로 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 의약 조성물에 유용한 강직성 조절제는 아세트산 나트륨, 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 또는 글리세린 및 기타 약학적으로 허용되는 강직성 조절제와 같은 염이 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 의약 조성물에서 유용한 보존제는 벤잘코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐머큐릭 아세테이트, 및 페닐머큐릭 니트레이트가 있으나 이들에 한정되는 것은 아니다. 여러 완충제와 pH를 조절하는 수단은 아세테이트 완충제, 구연산염 완충제, 포스페이트 완충제 및 붕산염 완충제를 포함하는 의약 조성물을 제조하는 데 사용될 수 있으나, 이들에 한정되지는 않는다. 마찬가지로, 의약 조성물에 유용한 산화방지제는 본 기술분야에서 공지되어 있고, 이를테면 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 티오설파이트, 아세틸시스테인, 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔이 있다. 이들 및 약학 분야에서 공지된 기타 물질도 본 발명의 방법에서 유용한 의약 조성물에 포함될 수 있음을 알 수 있다 (이를테면, Remington's Pharmaceutical Sciences Mack Publishing Company, Easton, PA 16th Edition 1980 참조). 또한, 브리모니딘을 함유하는 조성물은 1 이상의 기타 치료 물질과 함께 동일 또는 상이한 의약 조성물에 그리고 동일하거나 상이한 투여 경로로 투여될 수 있다.

브리모니딘, 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아마이드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물은 유효량으로 투여된다. 이러한 유효량은 일반적으로 스트레스-관련 질병의 1 이상의 증상에 대한 경중도를 소망하는 정도로 예방 또는 경감할 필요가 있는 최소량, 이를테면, 스트레스-관련 질병에 의해 야기된 불쾌감을 참을 수 있을 정도까지 감소할 필요가 있는 양이다. 이러한 투여량은 일반적으로 0.1~1000 mg/일일 수 있으며, 이를테면 0.1~500 mg/일, 0.5~500 mg/일, 0.5~100 mg/일, 0.5~50 mg/일, 0.5~20 mg/일, 0.5~10 mg/일, 또는 0.5~5 mg/일이며, 실제 투여량은 스트레스-관련 질병의 경중도 및 형태, 환자의 나이 및 체중, 환자의 일반적인 체력 상태, 및 의약 배합물 및 투여 경로를 포함한 관련 환경을 고려하여 의사가 결정한다. 좌약 및 연장된 방출 제제, 이를테면 피부 패취제, 피부 위 또는 아래에 퇴적시키기 위한 제제 및 근육내 주사를 위한 제제도 또한 본 발명의 방법에 유용할 수 있다.

본 발명의 방법에 유용한 의약 조성물은 이를테면 치료할 질병의 형태, 의약 제제, 및 환자의 병력, 위험 요소 및 증상에 따라 달라지는 여러 수단에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에 적합한 투여 경로는 전신 및 국소 투여 모두를 포함한다. 비제한적인 예로서, 스트레스-관련 질병의 경중도를 예방 또는 감소하는 데 유용한 의약 조성물은 경구; 비경

구; 피하 펌프; 피부 패취; 정맥, 동맥내, 피하 또는 근육내 주사; 국소 드롭, 크림, 젤 또는 연고; 임플란트 또는 주사된 서방성 제제, 피하 미니펌프 또는 기타 임플란트 장치; 수막공간 펌프 또는 주사; 또는 경막외 주사로 투여될 수 있다. 투여 형태에 따라, 브리모니딘은 정제, 알약, 캡슐, 좌약, 분말, 액체, 현탁액, 에멀전, 에어졸 등과 같이 약학적으로 허용되는 투여 형태로 제공될 수 있으며, 정밀한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여량 형태 또는 연속 조절되는 투여를 위한 서방성 투여량 형태로 임으로 포장될 수 있다.

본 발명의 방법은 브리모니딘, 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아마이드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물을 말초 투여(peripheral administration)에 의해 실시될 수 있다. 본 명세서에서 기재한 바와 같이 "말초 투여" 또는 "말초적으로 투여된다"란 용어는 브리모니딘, 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아마이드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물을 중추신경계 밖에서 혼자에게 투여하는 것을 의미한다. 말초 투여는 척추 또는 뇌에 직접 투여하는 이외의 모든 투여 경로를 포함한다.

말초 투여는 국소 또는 전신일 수 있다. 국소 투여는 의약 조성물이 투여 부위의 말단 영역에서보다 국소 투여 부위 및 그 근처에 더 전달되게 된다. 전신 투여는 필수적으로 환자의 적어도 모든 말초 시스템을 통하여 의약 조성물을 전달하게 된다.

본 발명의 방법에서 유용한 말초 투여 경로는 경구 투여, 국소 투여, 정맥 또는 기타 주사, 임플란트 미니펌프 또는 기타 연장된 방출 장치 또는 제제를 포함하나 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 유용한 의약 조성물은, 이를테면 정제, 액체, 캡슐, 분말 등과 같은 허용되는 형태로 구강투여; 정맥, 복막내, 근육내, 피하 또는 비경구 주사; 피부투과 확산 또는 전기 이동; 드롭, 크림, 젤 또는 연고와 같이 어떠한 허용되는 형태로서 국소 투여; 및 미니펌프 또는 기타 임플란트 연장된 방출 장치나 제제로 투여될 수 있다.

다음 실시예에는 본 발명을 예증하기 위해서 제공되지만, 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

## 실시예

### 실시예 I

#### 브리모니딘의 제조

본 실시예에는 브리모니딘 (5-브로모-6-(2-이미다졸린-2-일아미노)퀴놀살린)의 제조를 기술한다.

#### 6-아미노-5-브로모퀴놀살린 하이드로브로마이드의 제조

6-아미노퀴놀살린(2.08g, 14.4 mmol)을 11.5 ml의 빙초산에 용해시켰다. 브롬(0.74 ml, 2.3g, 14.4 mmol)과 1.5 ml 빙초산의 용액을 15분 동안 서서히 첨가하는 동안 상기 용액을 물에서 냉각시켰다. 30분 동안 더 교반한 후, 형성된 황적색 고체를 여과해 내고 무수 에테르로 완전히 세척하였다. 고체를 진공에서 철야 건조하여 조생성물 4.44g(수율 100%)을 얻었다. 화합물, 6-아미노-5-브로모퀴놀살린 하이드로브로마이드는 구체적인 용점을 갖지 않았다. 미세 분말로부터 적색 결정으로의 상변화가 약 220°C에서 관찰되었다. 245°C에서 분해가 관찰되었다. 6-아미노-5-브로모퀴놀살린을 다음과 같이 제조하기 위해서 상기 물질을 직접 사용하였다.

#### 6-아미노-5-브로모퀴놀살린

상기에서 얻어진 조생성물 6-아미노-5-브로모퀴놀살린을 물에 용해시킨 후, 포화된 중탄산나트륨 용액을, 전분-요오드 화물 지로 네가티브로 용액이 시험될 때까지 첨가하였다. 용액을 2N의 수산화나트륨으로 염기화한 다음 에틸 아세테이트로 완전히 추출하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하여 유리 염기를 얻었다. 조생성물을 비등하는 벤젠으로 재결정화시켜 황색 결정질(용점 155~156°C)를 얻었다. 여러 분석 과정을 이용하여, 황색 결정질이 6-아미노-5-브로모퀴놀살린임이 확인되었다. 수율은 82%이었다.

#### 6-브로모-6-이소티오시아네이토퀴놀살린

상기에서 얻어진 조생성물 하이드로브로마이드(4.27g, 14.0 mmol)을 물에 용해시킨 후, 티오포스젠(Aldrich, 1.28 ml, 16.8 mmol)을 서서히 교반하면서 소량씩 첨가하였다. 2 시간 후, 용액의 적색이 없어졌다. 형성된 고체를 여과분리해 내고

물로 완전히 세척하였다. 25°C에서 진공 건조한 후, 벽돌 적색 결정질 3.38g을 얻었다. 융점 157~158°C, 수율 90%. 이 물질의 일부를 컬럼 크로마토그래피로 더 정제하여 백색 결정질을 얻었다. 융점 157~158°C. 여러 분석법을 이용하여, 이들 결정질은 5-브로모-6-(*N*-2-아미노에틸)티오우레이도)퀴녹살린 것으로 확인되었다.

5-브로모-6-(*N*-2-아미노에틸)티오우레이도)퀴녹살린

이소티오시아네이트(3.25g, 12.2 mmol)와 145 ml의 벤젠으로 이루어진 용액을 에틸렌디아민(Aldrich, 5.43g, 90.0 mmol)과 18 ml의 벤젠으로 이루어진 용액에 25°C에서 2 시간에 걸쳐 첨가하였다. 30분 동안 더 교반한 후, 상청액을 부어 버렸다. 남아있는 오일을 무수 에테르로 3회 휘저음으로써 세척하여 다음 단계에 직접 사용하였다.

이 생성물의 일부를 특성 확인을 위해 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>)로 더 정제하였다. 가스 증발(피핑)에 의해 175°C에서 분해되는 백색 고체를 회수하였다. 이 백색 고체는 5-브로모-6-(*N*-2-아미노에틸)티오우레이도)퀴녹살린으로 확인되었다.

5-브로모-6-(2-이미다졸린-2-일 아미노)퀴녹살린

상기에서 얻어진 조생성물을 무수 메탄올 100 ml에 용해시킨 후, 취입된 용액을, 황화수소 가스가 더 이상 발생되지 않을 때까지 19 시간 동안 환류하였다. 혼합물을 실온까지 냉각한 후 약 50 ml까지 농축하였다. 황색 고체를 여과 분리해 내고 진공 건조하였다. 고체는 2.52g(수율 70%)이었고, 융점은 242~244°C이었다.

조생성물이 대부분의 유기 용매에 불용성이기 때문에, 산-염기 추출 과정에 의해 초기 정제를 실시하였다. 조생성물(23g)을 0.5N 염산 100 ml에 용해하였다. 탁한 황색 용액을 여과하여 얻은 투명한 오렌지 황색 용액을 에틸 아세테이트로 2 회(각 추출시마다 10 ml 씩) 추출하였다. 수성 상을 0°C까지 냉각하고 6N 수산화나트륨으로 염기화한 후, 용액의 온도를 항상 15°C 이하로 유지하였다. 침전된 황색 고체를 여과해 내고, 세척액이 pH지로 중성이 될 때까지 물로 완전히 세척하였다. 고체를 진공에서 철야 건조하여 황색 고체 1.97g을 얻었다. 융점 249~250°C. 회수율은 약 88%이었다.

재결정에 의해 더 정제하였다. 상기로부터 부분적으로 정제된 생성물을 *N,N*-디메틸포름아미드(약 16 ml/g)에 100°C에서 세계 교반하면서 용해하였다. 용액을 고온에서 여과한 후 철야 방치 냉각하였다. 명황색 결정질을 여과 수집하였다. 융점 252~253°C. 회수율 77%. 여러 분석법을 이용하여 얻어진 명황색 고체가 5-브로모-6-(2-이미다졸린-2-일 아미노)퀴녹살린임이 확인되었다.

**실시예 II**

서로 다른 감각 민감화 메카니즘을 갖는 쥐 모델

본 실시예는 α-2A와 α-2C 녹아웃 쥐의 증가된 교감 톤이 α-1 수용체 작용에 의해 촉각 민감 유발을 촉진한다는 것을 입증한다.

A. 설프로스톤-유발 촉각 과민이 교감신경계에 의해 시작되는 반면, 페닐에프린-유발 촉각 과민은 교감신경계 입력과 독립적인

감각 민감화에 대한 중추신경계의 공헌을 분석하기 위해서, 감각 민감화의 서로 다른 메카니즘을 갖는 쥐 모델을 발육시켰다. 쥐 옆구리를 페인트브러시로 가볍게 치는 데 대한 반응을 기록함으로써 유발제의 복강내 주사 또는 수막공간내 투여한 후 쥐의 촉각 과민을 측정하였다. 증가된 교감신경 톤(tone)을 모방하기 위해서, 페닐에프린, α-1 아드레날린 수용체 작용제를 주사하였다. 도 1a 및 1b에서 나타낸 바와 같이, 페닐에프린의 수막공간내(i.t.) 또는 복막내(i.p.) 투여는 촉각 과민을 야기하였으며, 3 ng i.t. 및 3 ng/kg i.p.의 투여량에서 큰 반응을 보이기 시작하였다. 촉각 과민 유도는 복막내 주사되었을 때 과민 반응을 차단하기 위한 α-1 수용체 길항제 5-메틸 우라피딜 (5-MU)의 능력에 의해 증명된 바와 같이 α-1 수용체의 의존성이었다.

합성 EP<sub>1</sub>/EP<sub>3</sub> 수용체-선택성 프로스타글란딘 작용제, 설프로스톤의 작용도 또한 분석되었다. 도 1c에서 나타낸 바와 같이, 수막공간내 설프로스톤 유도된 투여량-의존 촉각 과민의 증가 투여량; 100 ng 및 200 ng은 큰 과민 반응을 야기하였다. 특히 EP<sub>1</sub> 수용체 길항제의 공동투여는 설프로스톤-유발 촉각 과민을 완전히 차단하였으며, 이는 설프로스톤이 EP<sub>1</sub> 수용체의 작용을 통하여 촉각 과민을 매개하는 것을 증명한다.

제3 쥐 모델에서, 연접후 뒤뿔 신경에 대해 NMDA 채널을 활성화시킬 수 있는 NMDA의 증가하는 수막공간내 투여량을 주사함으로써 화학적 민감화를 유발하였다(Woolf 일행, Science 288: 1765-1769 (2000)). 수막공간내 NMDA는 100 ng의 투여량으로 최대 효과를 내는 투여량-의존 촉각 과민을 가져왔다. 과민은 도 1d에 나타낸 바와 같이 NMDA 길항제, 메만틴으로 차단되었다.

3 자극이 서로 다른 메카니즘에 의해 감각 경로를 민감화시키는지의 여부를 평가하기 위해서, 촉각 과민을 예방 또는 개선하는 능력에 대한 한 세트의 의약 기제를 분석하였다. 표1에 나타낸 바와 같이, 각 수용체 길항제(5-MU, EP<sub>1</sub> 수용체 길항제 또는 메만틴)은 상응하는 수용체 작용제(각각 페닐에프린 설프로스톤 또는 NMDA)로부터 얻어지는 촉각 과민 만을 차단하였다. 척추 민감화를 감소함으로써 신경병성 통증을 완화하기 위해서 임상적으로 사용되는 가바펜틴(Gabapentin)도 또한 촉각 과민을 차단하는 능력에 대해 평가하였다. 설프로스톤과 NMDA에 의해 유발되었지만 페닐에프린에 의해 유발되지 않은 촉각 과민을 억제하였는데, 이는 서로 다른 자극에 의해 발생된 감각 경로들 사이에 차이점이 있다는 것을 증명한다.

**[표 1]**

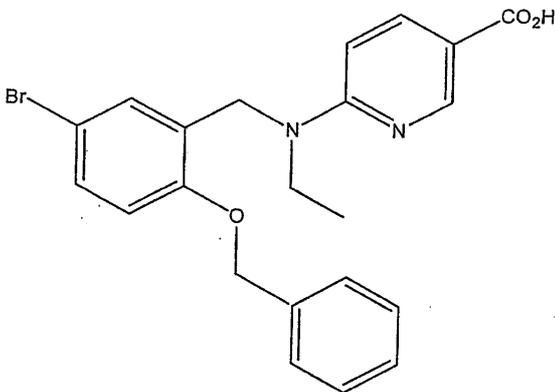
수용체 길항제와 임상적으로 사용된 진통제는 화학적으로 유발된 물리적 과민					
	매체	5-MU	EP <sub>1</sub> 길항제	메만틴	가바펜틴
페닐에프린 (100 ng/kg I.P)	14.3±0.7**	5.0±1.0	9.8±0.7**	11.0±0.7**	13.0(±0.6)**
설프로스톤 (200 ng IT)	13.2±0.8**	12.0±1.0**	4.0±1.2	14.3±0.8**	3.2±0.5
NMDA (100 ng IT)	14.2±1.0**	13.3±0.8**	11.4±1.53*	4.2±0.9	3.7±0.8

\*는 p < 0.01을 나타내고

\*\*는 p < 0.001을 나타낸다.

α-2 녹아웃 쥐는 Dr. Brian Kobilka(Stanford University; Link 일행, Mol. Pharmacol. 48: 48-55 (1995); Altman 일행, Mol Pharmacol. 56:154-161 (1999))에 의해 제공되었다. α-2 녹아웃 쥐는 c7BL/6의 백그라운드를 가졌고, 동종접합 녹아웃 쥐 양육 쌍들로부터 발육되었다. 나이 및 성 매칭 C57BL/6 야생형 쥐를 대조용으로 사용하였다.

설프로스톤(Cayman Chemical; Ann Arbor, Michigan) 및 NMDA(Sigma; St Louis, MO)를 디메틸 술폭시드(DMSO)에 용해하였다. 하기 EP<sub>1</sub> 수용체 길항제가 주로 미국특허 5,843,942에 기재된 대로 합성되었고, 가바펜틴(Victor Medical; Irvine, CA)을 50% DMSO, 50% 염수에 용해하였다:



메만틴(1-아미노-3,5-디메틸아다만탄 하이드로클로라이드), 공지된 항바이러스제 아만타딘(1-아다만탄아민 하이드로클로라이드)의 유사체를 주로 미국 특허 5,061,703에 기재된 대로 합성하였다(Schneider 일행, Dtsch Med. Wochenschr. 109:987 (1984) 참조). 5-메틸루라피딜, 브리모니딘, 페닐에프린, 클로니딘 및 구안에티딘은 Sigma사로부터 입수하여 염수에 용해하였다. 프라조신(Sigma) 및 티자니딘(biomol; Plymouth Meeting, PA)을 증류수에 용해하였다.

다음과 같이 요추 의약 주사하였다. 쥐(20-30g)에게 Hylden 및 Wilcox, Eur. J. Pharmacol. 67:313-316 (1980)에 기재된 바와 같이 수막공간내 주사하였다. 다시 말해서, 마이크로시린지에 부착된 무균 30-게이지 0.5 인치 바늘을 L5 및 L6 척추 사이에 삽입하였다. 한 손으로는 골반 거들로 쥐를 견고하게 잡고, 다른 한 손으로는 척추 킬럼 약 20°이상의 각도로 주사기를 잡았다. L6 가시돌기의 한쪽에 조직과 가시돌기와 횡돌기 사이의 홈에 바늘을 찔렀다. 바늘 각도를 약 10°내리고, 탁 소리가 나고 꿈틀거리는 꼬리 운동을 볼 수 있을 때까지 척추 사이 공간 속으로 서서히 바늘을 넣었다. 화합물이 5  $\mu$ l의 양으로 거미막밑 공간에 서서히 주사하였다. 각 화합물을 여러 투여량으로 시험하였다. 최소 유효 투여량이 모든 후속 실험에서 사용되었다.

작은 페인트브러시로 쥐 옆구리를 가볍게 쳐서 쥐의 응답을 측정함으로써 가벼운 접촉에 대한 쥐의 민감성을 결정하였다. 주사 후 15분 내지 50분 사이에 매 51ns 마다 한번씩 다음과 같이 등급을 매겼다. 스코어 "2"는 짹짹 울고 브러시를 물면서 공격적으로 도망가려는 응답을 나타내는 쥐를 나타내고; 스코어 "1"은 도망가려고 하면서 약간 짹짹거리는 쥐를 나타내고; 그리고 스코어 "0"은 페인트브러시로 약간 접촉할 때 응답을 보이지 않는 쥐를 나타낸다. "Minami 일행, Pain 57:217-223 (1994)에 기재된 바와 같이 0~16의 축적 스코어를 형성하도록 스코어를 합산하였다. 2-꼬리 처리된 학생의 t-시험을 이용하여 생체내 연구에 대한 중요성을 통계적으로 계산하였다.

구안에티딘 교감신경절제(sympathectomy)를 다음과 같이 실시하였다. 24 시간 후 베이스라인 축각 민감성을 평가하기 전에 50 mg/kg 구안에티딘으로 쥐에게 복강내 주사하였다(Malmberg and Basbaum, Pain 76: 215-222 (1998). 통상의 축각 민감성을 나타낸 쥐에게 축각 과민성의 화학적 유발에 대한 민감성 분석을 하였다. 교감신경절제 전 응답으로의 복귀에 의해 증명된 바와 같이, 쥐는 6~8일 후에 교감절제로부터 회복되었다.

#### B. $\alpha$ -2A 및 $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐의 증가된 교감신경 톤은 $\alpha$ -1 수용체 활성화에 의해 축각 과민성의 유발에 대한 민감성을 촉진시킨다.

교감신경 톤이 감각 민감화에 대한 감수성에 영향을 미치는지의 여부를 분석하기 위해서, 축각 과민성의 화학적 유발에 대한  $\alpha$ -2A 및  $\alpha$ -2C의 민감성을 야생형 쥐의 민감성과 비교하였다.  $\alpha$ -2A 및  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐는 야생형 대조용과 비교하였을 때 베이스라인 축각 과민을 나타내지 않았다. 먼저, 축각 과민을 유발하는 페닐에프린의 농도를 녹아웃 쥐 및 야생형 쥐에서 비교하였다. 도 2에서 나타난 바와 같이,  $\alpha$ -2A 및  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐 모두에서 페닐에프린 투여량 응답에 좌측으로 크게 이동하였다. 이들 결과는 축각 과민을 일으키는 페닐에프린의 효능이  $\alpha$ -2 녹아웃 쥐 라인 모두에서 촉진되었고,  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐에서 더 크게 촉진되었다. 특히, 야생형 라인에서 30 ng/kg 페닐에프린의 강한 축각 과민-유발 투여량과 비교할 때, 페닐에프린 0.1 및 0.3 ng/kg은 각각  $\alpha$ -2C 및  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐에서 최대 과민을 가져왔다. 도 2에서 더 나타난 바와 같이, 야생형 쥐에서 점증적인 이중 투여량-응답은 녹아웃 쥐의 양 라인에서 더 깊은 투여량-응답이 되었다.

구안에티딘을 전신 투여하면 교감신경 말단으로부터 노르아드레날린을 고갈시킴으로써 기능적 교감신경절제를 가져온다. 페닐에프린 투여량 응답 곡선에서의 이동이  $\alpha$ -2 녹아웃 쥐에서 증가된 교감신경 톤에 의한 것인지의 여부를 시험하기 위해서, 구안에티딘 처리 (50 mg/kg i.p.)에 의해  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐를 화학적으로 교감신경절제하고, 24~30 시간 후에 페닐에프린-유발 민감성 분석을 하였다. 구안에티딘-처리  $\alpha$ -2A 쥐에서, 페닐에프린에 대한 증가된 민감성은 부분적으로 제거되어 투여량 응답은 야생형 쥐에서 관찰된 이중 투여량 응답과 유사하였다(도 2 참조). 이들 결과는 증가된 교감신경 톤이  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐에서 감각 민감화를 촉진한다는 것을 확인하는 것이다.

#### C. 교감신경계는 설프로스톤-유발 축각 과민을 촉진시킨다.

녹아웃 쥐가 1차 구심(afferent)의 민감화에 더욱 민감한지의 여부를 알기 위해서 야생형 및  $\alpha$ -2 녹아웃 쥐에 증가하는 농도로 설프로스톤을 수막공간내 주사하였다. 도 3에 나타난 바와 같이, 설프로스톤의 투여량 응답은 야생형 및  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐에서와 동일하지만,  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐에서는 좌측으로 이동하였다. 특히, 야생형 및  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐에서 200 ng의 최대 투여량과 100 ng의 부분적 과민-유발 투여량과 비교할 때, 30 ng/ 투여량이  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐에서 최대로 효과적이었다. 구안에티딘 (50 mg/kg i.p.) 화학적 교감신경 절제는 설프로스톤에 대한  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐의 민감성을 감소시켰다. 도 3에 나타난 바와 같이, 설프로스톤-유발 축각 과민성의 투여량 응답은 구안에티딘으로 처리된  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐에서 오른쪽으로 약 10배 이동하였다. 이들 결과는 교감신경계가 설프로스톤 민감화를 촉진한다는 것을 입증하는 것이다.

D. 교감신경계는 NMDA-유발 촉각 과민에 기여하지 않음

$\alpha$ -2 녹아웃 쥐가 NMDA에 의한 뒤빨 민감화에 더욱 민감한지의 여부를 평가하기 위해서, 야생형 및  $\alpha$ -2 녹아웃 쥐에게 NMDA의 농도를 변경하면서 주사하였다. 도 4에 나타난 바와 같이,  $\alpha$ -2A 및  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐는 야생형 쥐보다 NMDA에 대해 더욱 민감하지 못하였다. 이들 결과는 교감신경계가 NMDA-유발 촉각 과민에 기여하지 못하는 것으로 보인다는 것을 나타낸다.

요약하면, 이들 결과는  $\alpha$ -2 녹아웃 쥐가 교감신경 작용의 상승된 수준을 나타내고 또한 이들 쥐가 자극 부위 및 형태에 특이적인 촉진된 민감화를 나타내는 것을 입증하는 것이다.

**실시예 III**

$\alpha$ -2 작용제 브리모니딘과 클로니딘의 활성 비교

본 실시예는  $\alpha$ -아드레날린 작용제가 교감신경계에 의해 촉진되는 감각 과민을 완화하는 능력이 다르다는 것을 입증한다.

A. 클로니딘을 제외한 브리모니딘은 교감신경-촉진된 촉각 과민을 완화시킨다

척추 투여된  $\alpha$ -2 아드레날린 작용제는 척추  $\alpha$ -2A 수용체를 통해 신경병성 통증을 완화시킨다.  $\alpha$ -2 녹아웃 쥐에서 증가된 교감신경 작용이  $\alpha$ -2 작용제의 진통작용을 변경하는 지의 여부를 결정하기 위해서, 수개의 작용제의 활성을 분석하였다. 민감화가 녹아웃 쥐의 기초 교감신경 톤에 의해 영향받지 않는 NMDA 모델에서  $\alpha$ -2 작용제 브리모니딘과 클로니딘이 먼저 시험되었다. 클로니딘이나 브리모니딘과 함께 NMDA를 수막공간내 공동 투여하면 야생형 및  $\alpha$ -2C(각각 도 5a 및 5c) 녹아웃 쥐에서 촉각 과민을 완전히 억제하였다. 예상한 바와 같이, 클로니딘이나 브리모니딘이  $\alpha$ -2A 녹아웃 쥐(도 5c)에서 NMDA-유발 촉각 과민을 유발하지 못하였는데, 이는 척추  $\alpha$ -2A 아드레날린 수용체 서브타입이  $\alpha$ -2 아드레날린 작용제의 진통 작용을 매개하는 것을 나타내는 이전의 연구와 일치하는 것이다(Lakhlani 일행, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 9950-9955 (1997); Stone 일행, J. Neurosci. 17: 7157-7165 (1997); Hunter 일행, Br. J. Pharmacol. 122: 1339-1344 (1997)). 교감신경 톤에 민감한 설프로스톤-유발 촉각 과민 모델에서도 동일한 형태의 브리모니딘의 진통작용이 관찰되었다. 이와는 대조적으로, 클로니딘으로 얻어진 결과는 크게 달랐다: 클로니딘은 야생형 쥐에서 진통작용이 있었으나,  $\alpha$ -2A 또는  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐(도 5b 및 5d 비교)에서는 진통작용이 없었다. 이들 결과는 교감신경-촉진 상태에서 서로 다른 작용을 가질 수 있고, 클로니딘이 불활성인 반면 브리모니딘은 활성을 나타내는 것을 입증하는 것이다.

B. 클로니딘이나 티자니딘을 제외한 브리모니딘은 진정 없이 설프로스톤-유발 과민을 완화시킨다

진정은  $\alpha$ -2 작용제를 포함하는 수많은 의약의 이용을 제한한다. 그러므로 진정을 가져오는 투여량에 대해 감각 과민을 완화시키는 투여량에 차이가 있음을 시험하기 위해서  $\alpha$ -2 작용제들을 비교하였다.

3개의  $\alpha$ -2 작용제(티자니딘, 클로니딘 및 브리모니딘)에 대해서, 촉각 과민을 차단하는 능력과 진정 효과를 각각 보행 활동 및 설프로스톤-유발 촉각 과민 모델에서 여러 투여량으로 비교하였다. 그룹당 5~6 마리의 쥐의 촉각 과민을 복강내 투여 후 15분 내지 50분 사이에 매 5분 마다 측정하였다. 매체 처리된 쥐는 통상적으로 약 4의 스코어를 가졌다. 그 외에, 그룹당 5~6 마리 쥐의 보행 활동을 복강내 투여 30분 후 5분 동안 측정하였다. 매체-처리된 쥐에 대한 보행 활동을 백분율로 나타냈고; 진정 백분율은 100%-보행 활동%로 나타냈다. 도 6에 나타난 바와 같이, 3개의  $\alpha$ -아드레날린 작용제 중에서, 브리모니딘만이 진정으로부터 분리될 수 있는 진통 작용을 나타냈다. 이들 결과는 동반 진정 없이 설프로스톤-유발 촉각 과민과 같은 교감신경적으로-촉진된 장애를 완화시키는 능력에 있어 클로니딘과 티자니딘과 같은 기타  $\alpha$ -2 범작용제와 분명히 다르다는 것을 입증하는 것이다.

C.  $\alpha$ -아드레날린 범작용제의 가변  $\alpha$ -2 대  $\alpha$ -1의 기능적 선택도

브리모니딘과 클로니딘의  $\alpha$ -아드레날린 수용체 약리적 프로파일은  $\alpha$ -2A,  $\alpha$ -2C,  $\alpha$ -1A 및  $\alpha$ -1B 수용체를 안정적으로 발현하는 세포주를 이용한 분석법으로 분석되었다.

상기 연구와 일치하는 바와 같이,  $\alpha$ -2A 또는  $\alpha$ -2C 수용체(도 7a, 7b; 표2)를 안정적으로 발현하는 PC12 세포에서 포르스콜린-유발 cAMP 축적을 억제하는 효능의 순서는 텍스메테토미딘이 브리모니딘보다 더 크거나 같고, 브리모니딘은 클

로니딘보다 크고, 클로니딘은 티자니딘보다 더 크고, 티자니딘은 페닐에프린보다 더 크거나 동일하다(Jasper 일행, *Biochem. Pharmacol.* 55:1035-1043 (1998); Pihlavisto 일행, *Eur J. Pharmacol.* 385:247-253 (1999)). 브리모니딘, 클로니딘과 티자니딘은  $\alpha$ -2C 수용체보다  $\alpha$ -2A 수용체에서 약 10배 더 큰 효능을 갖는다.

$\alpha$ -1A 및  $\alpha$ -1B 수용체(도 7c 7d; 표2)를 안정적으로 발현하는 HEK293 세포에서 세포내 칼슘에  $\alpha$ -1-매개 증가를 자극하는 능력에 대해 동일한 화합물에 대해 기능적으로 시험을 하였다.  $\alpha$ -1A 및  $\alpha$ -1B 수용체에서 효능의 순서는 페닐에프린이 클로니딘보다 더 크고, 클로니딘이 티자니딘보다 더 크고, 티자니딘은 텍스메테토미딘과 동일하고 텍스메테토미딘은 브리모니딘보다 더 크다.  $\alpha$ -2 작용제, 클로니딘, 티자니딘 및 텍스메테토미딘은 부분적 작용제인 반면, 브리모니딘은  $\alpha$ -1A 수용체에서 약한 활성을 나타내고,  $\alpha$ -1B 수용체에서는 활성을 나타내지 않았다. 그러므로, 클로니딘과 티자니딘이 결합 분석에서 " $\alpha$ -2 선택적" 작용제로서 이미 특징지어질지라도, 이들 화합물은 기능적 분석법으로  $\alpha$ -2 내지  $\alpha$ -1 수용체 활성 사이에 10배 미만의 선택도를 나타낸다. 반대로, 텍스메테토미딘은 기능적 분석에서 약 300배 선택적이었으며, 기능적 분석에서 가장 높은 선택적 화합물인 브리모니딘은  $\alpha$ -1 수용체에 대한  $\alpha$ -2 수용체의 선택도가 1000배 이상 컸다. 이들 결과는 브리모니딘이 매우 선택적인  $\alpha$ -2 대  $\alpha$ -1 작용제이고, 브리모니딘의 차별되는  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1 선택도가 클로니딘과 같은 기타 범작용제의 선택도와 대조를 이룬다는 것을 입증하는 것이다.

클로니딘과 브리모니딘 사이의  $\alpha$ -2/ $\alpha$ -1 선택도의 차이는 클로니딘의  $\alpha$ -1 작용제 활성이  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐의 증가된 교감 신경 톤을 증가시키고 설프로스톤 모델에서 클로니딘의 진통 작용을 차단할 수 있다는 것을 나타낸다. 이들 결과는  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐에서 클로니딘의 진통 작용을 회복하기 위해서  $\alpha$ -1 길항제 프라조신과 클로니딘의 공동 투여의 능력에 의해 지지된다(도 7e). 프라조신은 야생형 또는  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐에서 그 자체로 진통작용을 갖지 않았다.

요약하면, 이들 결과는 브리모니딘을 제외한 클로니딘의 손실,  $\alpha$ -2C 녹아웃 쥐에서 진통작용이 클로니딘의  $\alpha$ -1 작용제 작용으로 인한 것이고, 수많은 " $\alpha$ -2 작용제"의  $\alpha$ -1 작용제 작용이 스트레스-관련 및 기타 교감신경적으로 촉진된 장애를 치료하는 능력을 제한할 수 있다는 것을 나타낸다.

아드레날린 수용체를 발현하는 안정한 세포주는 다음과 같이 생성되었다. 소  $\alpha$ -1A, 햄스터  $\alpha$ -1B, 인간  $\alpha$ -2A 및 인간  $\alpha$ -2C 수용체 cDNAs는 레트로바이러스(retroviral) 벡터 pCL BABE Puro에서 NheI-EcoRI 부위로 블런트-엔드(blunt-end) 서브클론되었다. 레트로바이러스 구성은 이중 스트랜드드 DNA 서열로 입증되었다. 고역가 의사 레트로바이러스 입자는 적절한 레트로바이러스 벡터와 pMD.G와 HEK93GP, Maloney 류키미아 바이러스의 Gag-Pol을 안정적으로 발현하는 HEK93 세포주를 적절한 레트로바이러스 벡터 및 pMD.G와 함께 공동 전달(co-transfecting)함으로써 생성되었고, 소 수포구내염 바이러스에 대한 발현 벡터는 단백질, VSV-G를 포함한다. 감염 16 시간 후에, 매질 (DMEM, 10% FCS)를 바꾸었다; 고역가 (약  $1 \times 10^6$  pfu/mL) 매질을 48 시간 후에 수거하였다. 상청액을 0.4  $\mu$ M 필터로 여과하였다.

인간  $\alpha$ -2A 및  $\alpha$ -2C 수용체 상청액을 순수한 PC12 세포에 양을 달리하여 첨가하고, 48 시간 동안 배양하였다. 변환된 세포 모집단을 더 낮은 밀도로 플레이트에 처리하고, 100  $\mu$ g/ml 푸로마이신을 함유하는 매질에서 성장시켰다. 변환되지 않은 세포를 3일 내에 죽이고, 단일 포시(foci)는 2달 내에 성장하였다. 포시를 취하여 확장시키고, 브리모니딘 방사리간드 결합법에 의해 수용체 밀도에 대한 분석을 하였다. 기능적  $\alpha$ -2 수용체 작용은 포르스콜린-유발 cAMP 축적의 억제에 의해 확인되었다.

소  $\alpha$ -1A 및 햄스터  $\alpha$ -1B 수용체 상청액을, 양을 달리하여 순수한 HEK293 세포에 첨가한 후 48 시간 동안 배양하였다. 변환된 세포 모집단을 더 낮은 밀도로 리플레이트하고, 0.25  $\mu$ g/ml 푸로마이신을 함유하는 매질에서 성장시켰다. 3일 내에 세포가 많이 죽었으며, 단일 포시는 2주 내에 나타났다. 포시를 수집 및 확산시킨 후, 확산된 서브클론은 페닐에프린-유발 세포내  $Ca^{+2}$  축적을 측정함으로써  $\alpha$ -1 수용체 발현에 대한 기능적 분석을 하였다. 수용체 밀도는 프라조신 방사리간드 결합 분석법으로 측정되었다.

세포내  $Ca^{+2}$  응답은 소  $\alpha$ -1A 또는 햄스터  $\alpha$ -1B 아드레날린 수용체를 안정적으로 발현하는 HEK293 세포에서 다음과 같이 측정되었다. 사용 하루 전에 10% 열-불활성화 태아 송아지 혈청, 1% 항생-항진균제 및 0.25  $\mu$ g/ml 푸로마이신을 함유하는 0.2 ml DMEM에서 96-웰 폴리-D-리신 코팅 플레이트에서 웰당 40,000 내지 50,000 세포가 배양되었다. 세포를 10 mM HEPES, 2.0 mM  $CaCl_2$  및 2.5 mM 프로베니시드로 보충된 HBSS로 2번 세척한 후, 4  $\mu$ M Fluo-4(분자 탐침;

Eugene, Oregon)로 37°C에서 60분 동안 배양하였다. 플레이트를 플루오로메트릭 이미징 플레이트 관독기(FLIPR; Molecular Devices; Sunnyvale, 캘리포니아)에 플레이트를 놓기 전에 세포의 염료를 플레이트로부터 2번 세척하였다. 리간드를 HBSS로 희석시킨 후 96-웰 마이크로플레이트로 할당시켰다. 0.64 nM~10,000 nM의 농도 범위로 의약을 시험하였다.  $Ca^{+2}$  응답에 대한 데이터는 임시 형광 유닛에서 얻어졌다.

[표 2]

α-아드레날린 작용제의 기능적 α-2 대 α-1 선택도									
화합물	인간 α <sub>2A</sub>		인간 α <sub>2C</sub>		소 α <sub>1A</sub>		햄스터 α <sub>1B</sub>		α <sub>1A</sub> /α <sub>2A</sub>
	EC <sub>50</sub>	% E	EC <sub>50</sub>	% E	EC <sub>50</sub>	%E	EC <sub>50</sub>	% E	
브리모니딘	0.86±0.1	91	8±3	93	1132±281	15	943±247	21	1316
덱스메데토미딘	0.8±0.4	93	0.48±.2	90	376±97	59	364±72	62	289
클로니딘	10±1	94	56±28	84	89±16	62	83±10	63	8.9
티자니딘	86±35	93	1231±376	85	264±37	63	322±31	61	3.1
페닐레프린	306±19	94	340±131	87	9±1	110	10±1	110	.03

효율(%E)은 표준 완전 작용제(α-1 수용체에 대해서는 페닐에프린 및 α-2 수용체에 대해서는 브리모니딘)의 최대 효과에 대한 각 작용제의 최대 효과를 비교함으로써 측정되었다. 수치는 3~15의 독립 실험으로부터 평균 및 SEM을 나타낸다. α-1 수용체에 대한 α-2 수용체의 작용제의 배-선택도는 α-1A 및 α-2A 수용체를 활성화하기 위한 평균 EC<sub>50</sub>의 비로부터 계산되었다.

세포내 cAMP 측정은 다음과 같이 실시되었다. 인간 α-2A 또는 인간 α-2C 아드레날린 수용체를 안정적으로 발현하는 PC12 세포는 10% 말 혈청, 5% 열-불활성화 태아 송아지 혈청, 1% 항생-항진균제 및 100 µg/ml 푸로마이신으로 보충된 96-웰 폴리-D-리신 코팅 플레이트에서 배양하였다. 세포를 37°C 및 5% CO<sub>2</sub>에서 철야 성장시켰다. IBMX(최종 농도 1 µM까지), 포르스콜린(최종 농도 1 µM까지), 및 적절한 의약 희석물(최종 농도 10<sup>-5</sup> M ~ 10<sup>-12</sup>M까지)를 함유하는 매질의 동일 부피를 첨가함으로써 세포를 배양하였다. 10분 동안 배양한 후, 매질을 흡인하여 세포를 200 µl 분해 완충제(Amersham Biosciences; Piscataway, New Jersey)로 분해하였다. 플레이트를 -20°C에서 분석 전 24 시간 동안 저장하였다. 제조업자의 지시에 따라 Biotrak cAMP 효소 면역 시스템(Amersham Biosciences)을 사용하여 세포내 cAMP를 측정하였다. 플레이트를 450 nm에서 플레이트 리더로 기록하였다.

생체내 분석을 위한 투여량 응답 곡선은 최소 스퀘어 피트(squares fits)에 의하여 KaleidaGraph(Synergy Software; Reading, PA)를 이용하여 다음 식으로 얻어졌다:

$$\text{응답} = \text{최대 응답} + [(\text{최소 응답} - \text{최대 응답}) / (1 + (\text{리간드} / \text{EC}_{50} \text{의 농도}))]$$

효율(%)은 α-1 수용체에 대해서는 페닐에프린 및 α-2 수용체에 대해서는 브리모니딘인 표준 완전 작용제의 효과와 화합물의 최대 효과를 비교함으로써 결정되었다.

모든 논문, 문헌 및 특허 문헌은 본 명세서에서 참고로 하는 것이다.

본 발명이 상기 실시예를 참고로 설명되었지만, 본 발명의 정신을 벗어나지 않고 여러 가지로 변형할 수 있다. 따라서, 본 발명은 청구범위에만 한정된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

환자에게 유효량의 브리모니딘 또는 약학적으로 허용되는 그의 염, 에스테르, 아미드, 입체이성질체 또는 라세미체 혼합물을 전신 투여함으로써 위장 질환, 과민성대장 증후군(IBS), 소화불량, 빈맥(단, 심근허혈과 관련되지 않은 빈맥), 공황발작, 인슐린-저항, 타입II 당뇨병, 비염증성 피부 질환, 근수축 질환, 편두통 관련 감각 과민성, 및 행동장애로부터 선택되는 스트레스-관련 질병의 경중도를 예방 또는 감소하는 방법.

**청구항 2.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 위장 질환인 방법.

**청구항 3.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 과민성대장 증후군인 방법.

**청구항 4.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 소화불량인 방법.

**청구항 5.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 빈맥이고, 단 상기 빈맥이 심근허혈과 관련이 없는 방법.

**청구항 6.**

제 5항에 있어서, 상기 빈맥이 폐질환과 관련이 있는 방법.

**청구항 7.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 공황발작인 방법.

**청구항 8.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 인슐린-저항인 방법.

**청구항 9.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 타입 II 당뇨병인 방법.

**청구항 10.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 비염증성 피부 질환인 방법.

**청구항 11.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 근수축 장애인 방법.

**청구항 12.**

제 11항에 있어서, 상기 근수축 장애가 골격 근수축 장애인 방법.

**청구항 13.**

제 11항에 있어서, 상기 근수축 장애가 평활근 수축 장애인 방법.

**청구항 14.**

제 13항에 있어서, 상기 평활근 수축 장애가 방광염과 곤련되는 방법.

**청구항 15.**

제 13항에 있어서, 상기 평활근 수축 장애가 비세균성 방광염과 관련이 있는 방법.

**청구항 16.**

제 11항에 있어서, 상기 근수축 장애가 긴장형 두통과 관련이 있는 방법.

**청구항 17.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 편두통과 관련이 있는 감각 과민인 방법.

**청구항 18.**

제 1항에 있어서, 상기 질병이 행동 장애인 방법.

**청구항 19.**

제 1항에 있어서, 상기 유효량이 경구투여되는 방법.

**청구항 20.**

제 1항에 있어서, 상기 유효량이 국소 투여되는 방법.

**청구항 21.**

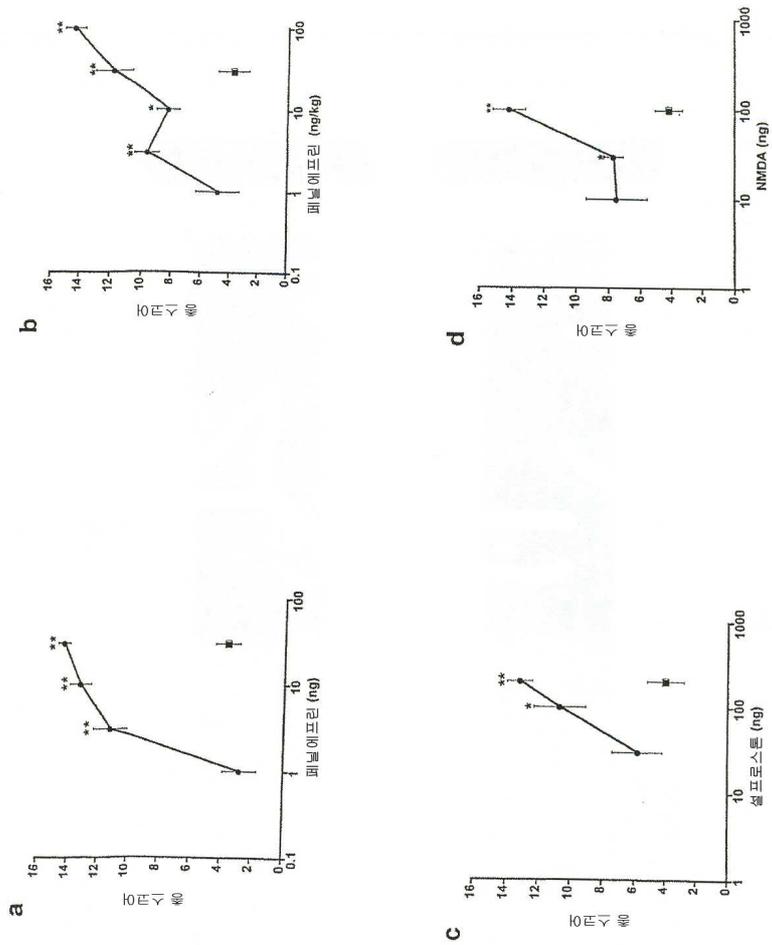
제 1항에 있어서, 상기 유효량이 패취제로 투여되는 방법.

청구항 22.

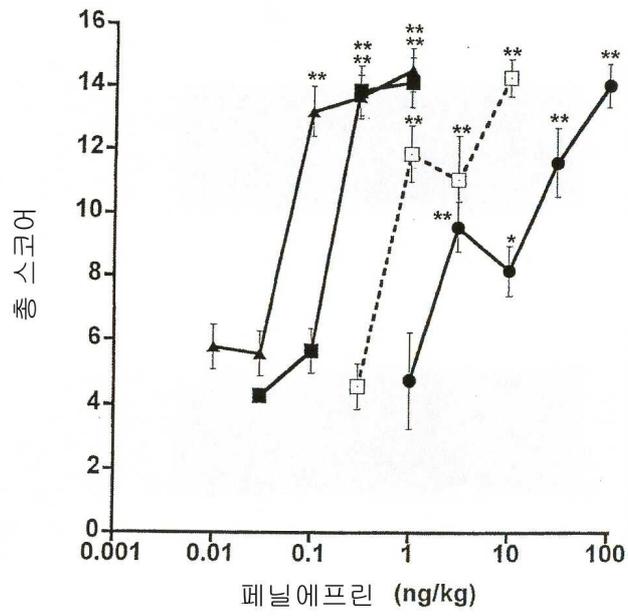
제 1항에 있어서, 상기 유효량이 정맥내 투여되는 방법.

도면

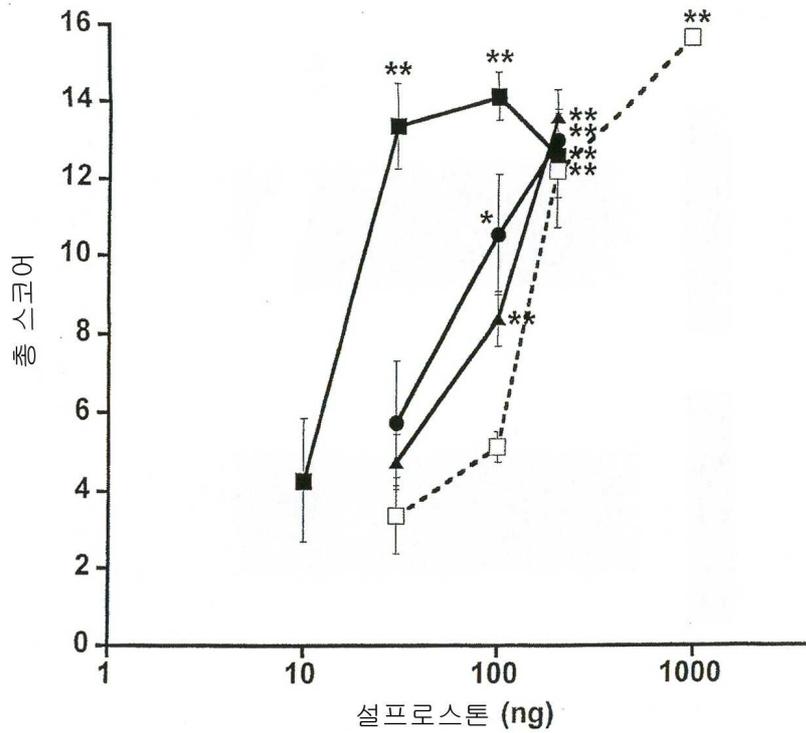
도면1



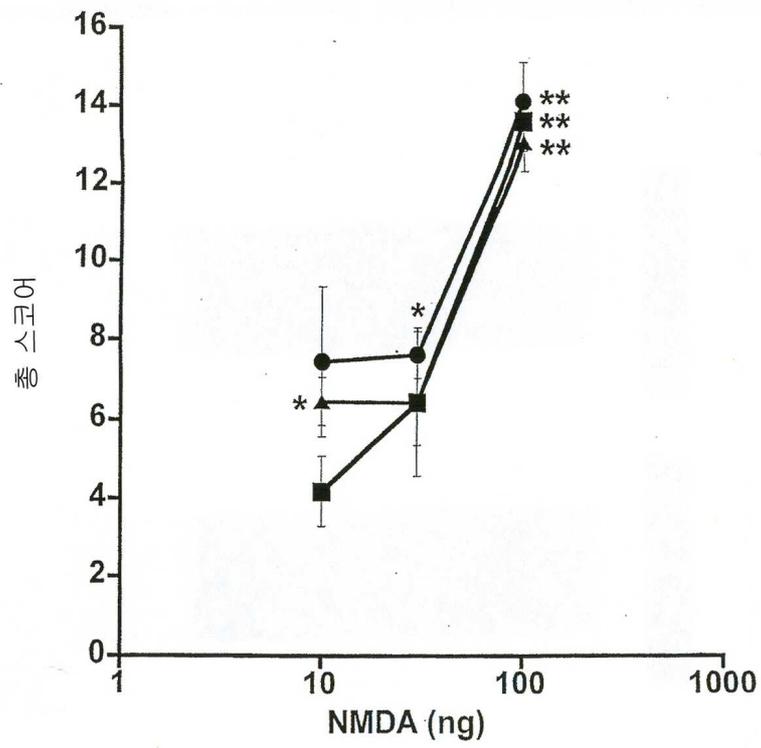
도면2



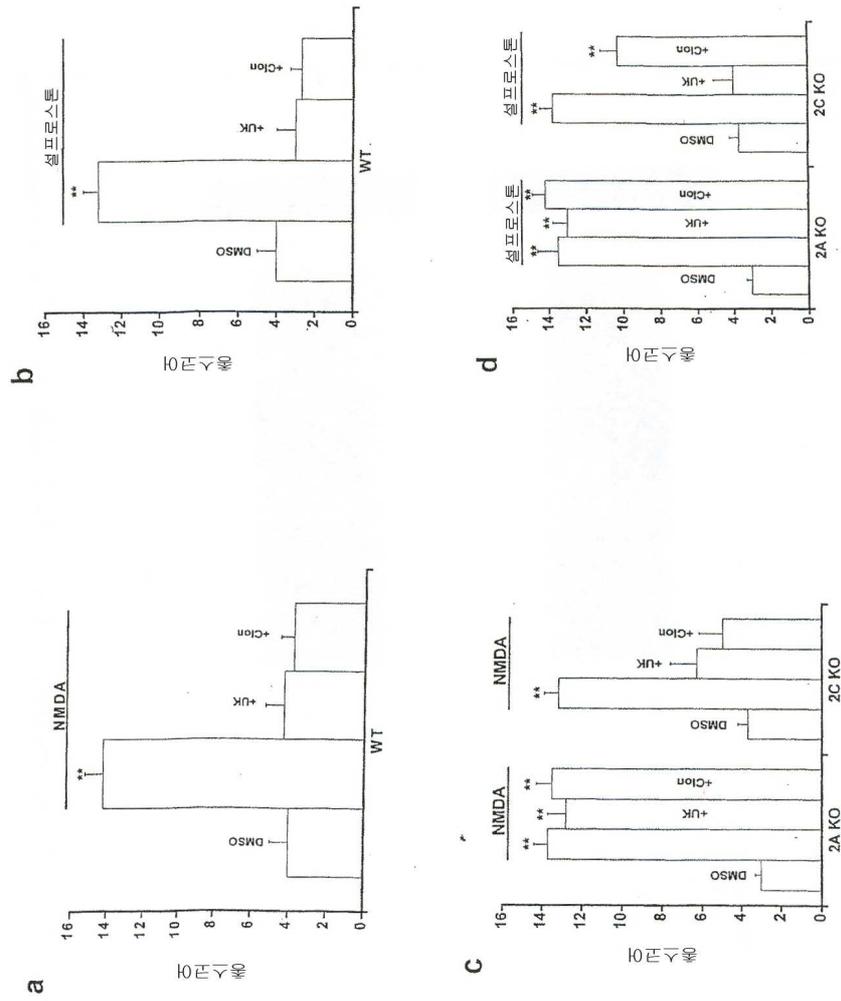
도면3



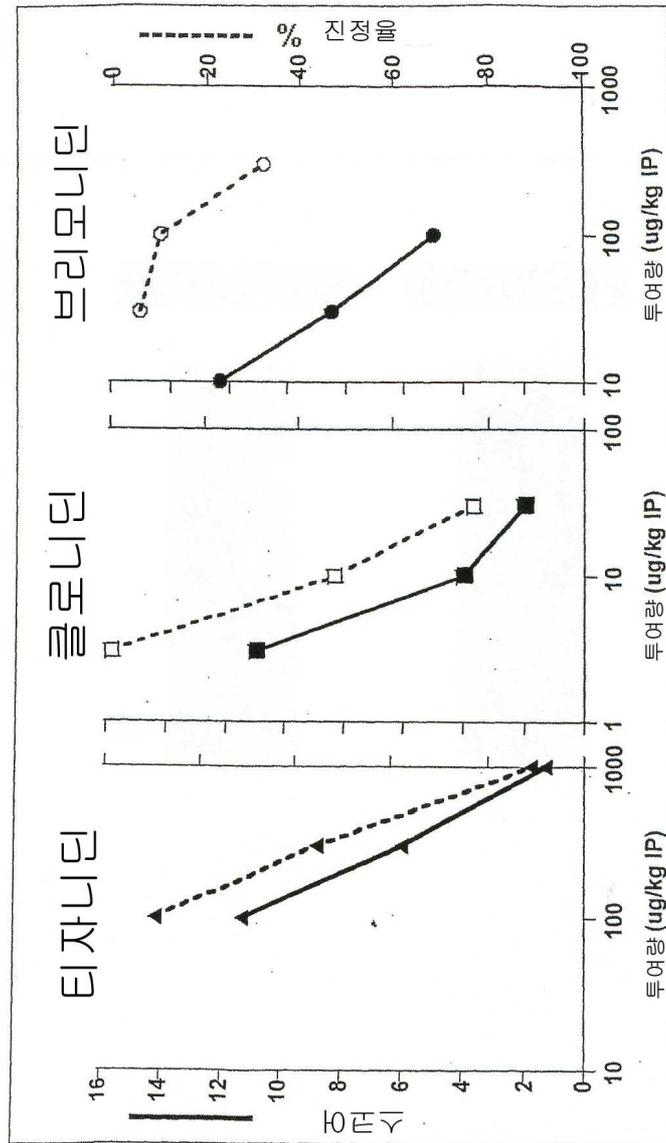
도면4



도면5



도면6



도면7

