



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.

A61K 31/335 (2006.01)

(45) 공고일자

2007년08월20일

(11) 등록번호

10-0750553

(24) 등록일자

2007년08월13일

(21) 출원번호	10-2002-7000471	(65) 공개번호	10-2002-0060149
(22) 출원일자	2002년01월12일	(43) 공개일자	2002년07월16일
심사청구일자	2005년07월13일		
번역문 제출일자	2002년01월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2000/004696	(87) 국제공개번호	WO 2001/05388
국제출원일자	2000년07월13일	국제공개일자	2001년01월25일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 캐냐, 키르키즈스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니아드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 캐냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브وار, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 나제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 60/143,627 1999년07월14일 미국(US)

(73) 특허권자 수캄포 아게  
스위스 체하-6300 주크 그라벤 5

(72) 발명자 우에노류지  
미국20854메릴랜드주몽고메리포토맥스탠모어드라이브11025

(74) 대리인 특허법인코리아나

(56) 선행기술조사문현  
WO 97/16179 A EP 019423 A  
EP 132089 A

심사관 : 이민정

전체 청구항 수 : 총 14 항

## (54) 외분비 장애 치료용 조성물

### (57) 요약

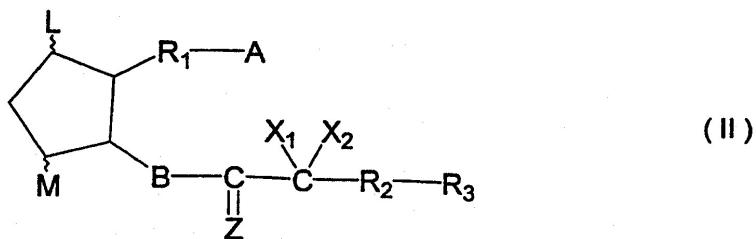
활성 성분으로서 지방산 유도체를 함유하는 외분비 장애 치료용 조성물을 기재하고 있다. 본 발명의 조성물은 기본 눈물 분비의 장애를 포함하는 저유루, 건성안증후군, 저유연 및 구내건조증후군에서 선택되는 하나 이상의 상태의 치료에 유용하다.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

활성 성분으로서 하기 화학식 II로 표시되는 프로스타글란дин 유사 화합물을 함유하는 외분비 장애 치료용 조성물:

[화학식 II]

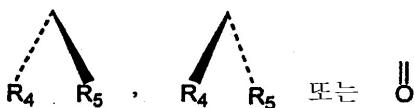


[식 중, L 및 M은 수소, 히드록시, 할로겐, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 히드록시(1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄)알킬 또는 옥소이며, 여기에서, L 및 M 중 하나 이상은 수소 외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

A는  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  또는 이의 소듐 염, 포타슘 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 암모늄 염, 메틸아민 염, 디메틸 아민 염, 시클로헥실아민 염, 벤질아민 염, 피페리딘 염, 에틸렌디아민 염, 에탄올아민 염, 디에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 트리스(히드록시메틸아미노)에탄 염, 모노메틸-모노에탄올아민 염, 리신 염, 프로카인(procaine) 염, 카페인 염, 아르기닌 염, 리신 염 또는 테트라알킬 암모늄 염; 메틸 에테르, 에틸 에테르, 프로필 에테르, 이소프로필 에테르, 부틸 에테르, 이소부틸 에테르, t-부틸 에테르, 웬틸 에테르, 1-시클로프로필 에틸 에테르, 옥틸 에테르, 디에틸헥실 에테르, 라우릴 에테르, 세틸 에테르, 올레일 에테르, 리놀레닐 에테르, 비닐 에테르, 알릴 에테르, 에티닐 에테르, 프로파닐 에테르, 히드록시에틸 에테르, 히드록시이소프로필 에테르, 메톡시메틸 에테르, 1-메톡시에틸 에테르, 페닐 에테르, 토실 에테르, t-부틸 페닐 에테르, 살리실 에테르, 3,4-디-메톡시페닐 에테르, 벤즈아미도페닐 에테르, 벤질 에테르, 트리틸 에테르 또는 벤즈 히드릴 에테르; 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 웬틸 에스테르, 1-시클로프로필에틸 에스테르, 비닐 에스테르, 알릴 에스테르, 히드록시에틸 에스테르, 메톡시메틸 에스테르, 1-메톡시에틸 에스테르, 임의 치환된 페닐 에스테르, 토실 에스테르, t-부틸페닐 에스테르, 살리실 에스테르, 3,4-디-메톡시페닐 에스테르, 벤즈아미드페닐 에스테르, 벤질 에스테르, 트리틸 에스테르 또는 벤즈히드릴 에스테르; 메틸아미드, 에틸아미드, 디메틸아미드, 아닐리드, 톨루이디드(toluidide), 메틸술포닐 아미드, 에틸술포닐 아미드 또는 톨릴술포닐 아미드이고;

B는 단일 결합,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이고;

Z는



(식 중, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소, 히드록시, 할로겐, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시 또는 히드록시(1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄)알킬이고, 여기에서 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 동시에 히드록시 및 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 알콕시가 아니다)이고;

X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 수소, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 또는 할로겐이고;

R<sub>1</sub>은 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-C=C-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH- , -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 및 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이는 할로젠; 옥소; 히드록시; 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬; 페닐, 툴릴 및 자일릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되는 아릴, 또는 푸릴(furyl), 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피라닐, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라질, 2-피롤리닐, 피롤리디닐, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 퍼페리디노, 퍼페라지닐, 모르폴리노, 인돌릴, 벤조티에닐, 퀴놀렐, 이소퀴놀렐, 퀴나졸리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페난트리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸로닐, 벤조티아졸릴 및 페노티아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로시클릭으로 치환되거나 비치환되어 있고;

R<sub>2</sub>는 단일 결합 또는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌이고;

R<sub>3</sub>는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬; 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알콕시; 시클로(3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는)알킬; 시클로(3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는)알킬옥시; 페닐, 툴릴 및 자일릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되는 아릴; 화학식 ArO-로 표시되는 아릴옥시(식중, Ar은 상기 정의된 아릴기임); 푸릴(furyl), 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피라닐, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라질, 2-피롤리닐, 피롤리디닐, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 퍼페리디노, 퍼페라지닐, 모르폴리노, 인돌릴, 벤조티에닐, 퀴놀렐, 이소퀴놀렐, 퀴나졸리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페난트리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸로닐, 벤조티아졸릴 및 페노티아지닐로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤�테로시클릭이며;

단, Z는 옥소 이거나, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 중 하나 이상이 할로겐이거나, 또는 Z는 옥소 이고, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 중 하나 이상이 할로겐임].

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서, 건성안증후군의 치료를 위해 사용되는 조성물.

## 청구항 3.

제 1 항에 있어서, 저유루의 치료를 위해 사용되는 조성물.

## 청구항 4.

제 1 항에 있어서, 구내건조증후군의 치료를 위해 사용되는 조성물.

**청구항 5.**

제 1 항에 있어서, 저유연의 치료를 위해 사용되는 조성물.

**청구항 6.**

삭제

**청구항 7.**

삭제

**청구항 8.**

삭제

**청구항 9.**

삭제

**청구항 10.**

제 1 항에 있어서,  $X_1$  및  $X_2$  중 하나 이상이 할로겐인 조성물.

**청구항 11.**

삭제

**청구항 12.**

제 1 항에 있어서, 눈에 투여하기에 적합한 투약 형태인 조성물.

**청구항 13.**

제 12 항에 있어서, 점안제로서 제형되는 조성물.

**청구항 14.**

제 1 항에 있어서, 구강 내로 투여하기에 적합한 투약 형태인 조성물.

**청구항 15.**

제 14 항에 있어서, 설하정(舌下錠)으로 제형되는 조성물.

**청구항 16.**

제 1 항에 있어서, Z 가 옥소인 조성물.

### 청구항 17.

삭제

### 청구항 18.

제 1 항에 있어서, 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물 :

13,14-디하드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub>;

15-데하드록시-13,14-디하드로-14,15-데하드로-16-케토-17,17-디플루오로-PGE<sub>1</sub>-메틸 에스테르;

13,14-디하드로-15-케토-16,16-디플루오로-20-에틸-PGE<sub>1</sub>;

2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13,14-디하드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub>;

13,14-디하드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGF<sub>2a</sub>-메틸 에스테르;

11-데하드록시-13,14-디하드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub>;

13,14-디하드로-15-케토-PGE<sub>1</sub>;

2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13,14-디하드로-15-케토-16,16-디플루오로-20-에틸-PGE<sub>1</sub>-아소프로필 에스테르 및

13,14-디하드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>2</sub>.

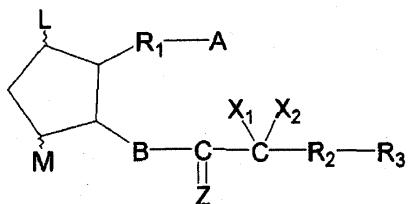
### 청구항 19.

삭제

### 청구항 20.

화학식 II 로 표시되는 화합물 :

[화학식 II]



(여기서, L 은 옥소이고, M 은 수소이며 ;

A 는 -COOH 또는 그의 소듐 염, 포타슘 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 암모늄 염, 메틸아민 염, 디메틸아민 염, 시클로헥실아민 염, 벤질아민 염, 피페리딘 염, 에틸렌디아민 염, 에탄올아민 염, 디에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 트리스(히드록시메틸아미노)에탄 염, 모노메틸-모노에탄올아민 염, 리신 염, 프로카인(procaine) 염, 카페인 염, 아르기닌 염, 리신 염 또는 테트라알킬 암모늄 염; 메틸 에테르, 에틸 에테르, 프로필 에테르, 이소프로필 에테르, 부틸 에테르, 이소부틸 에테르, t-부틸 에테르, 펜틸 에테르, 1-시클로프로필 에틸 에테르, 옥틸 에테르, 디에틸헥실 에테르, 라우릴 에테르, 세틸 에테르, 올레일 에테르, 리놀레닐 에테르, 비닐 에테르, 알릴 에테르, 에티닐 에테르, 프로파닐 에테르, 히드록시에틸 에테르, 히드록시이소프로필 에테르, 메톡시메틸 에테르, 1-메톡시에틸 에테르, 페닐 에테르, 토실 에테르, t-부틸페닐 에테르, 살리실 에테르, 3,4-디-메톡시페닐 에테르, 벤즈아미도페닐 에테르, 벤질 에테르, 트리틸 에테르 또는 벤즈히드릴 에테르; 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르, 1-시클로프로필에틸 에스테르, 비닐 에스테르, 알릴 에스테르, 히드록시에틸 에스테르, 메톡시메틸 에스테르, 1-메톡시에틸 에스테르, 임의 치환된 페닐 에스테르, 토실 에스테르, t-부틸페닐 에스테르, 살리실 에스테르, 3,4-디메톡시페닐 에스테르, 벤즈아미드페닐 에스테르, 벤질 에스테르, 트리틸 에스테르 또는 벤즈히드릴 에스테르; 메틸아미드, 에틸아미드, 디메틸아미드, 아닐리드, 톨루이디드(toluidide), 메틸술포닐 아미드, 에틸술포닐 아미드 또는 톨릴술포닐 아미드이며;

B 는  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 이며 ;

Z 은 =O 이며 ;

X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 는 불소이며 ;

R<sub>1</sub> 은  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 이며 ;

R<sub>2</sub> 는 단일 결합이며 ;

R<sub>3</sub> 는 C4 알킬임).

## 청구항 21.

11-데히드록시-13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub>.

## 청구항 22.

삭제

## 청구항 23.

삭제

## 청구항 24.

삭제

## 청구항 25.

삭제

## 청구항 26.

삭제

## 청구항 27.

삭제

청구항 28.  
삭제

청구항 29.  
삭제

청구항 30.  
삭제

청구항 31.  
삭제

청구항 32.  
삭제

청구항 33.  
삭제

청구항 34.  
삭제

청구항 35.  
삭제

청구항 36.  
삭제

청구항 37.  
삭제

청구항 38.  
삭제

청구항 39.  
삭제

청구항 40.  
삭제

청구항 41.  
삭제

청구항 42.  
삭제

청구항 43.  
삭제

청구항 44.  
삭제

## 청구항 45.

삭제

명세서

### 기술분야

본 발명은 외분비 장애 치료용 조성물, 특히, 건성안증후군을 포함하는 저유루(低流淚, hypolacrimation) 및 구내건조증후군을 포함하는 저유연(低流涎, hyposalivation)의 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 외분비 장애의 치료 방법 및 외분비 장애 치료용 의약 조성물의 제조를 위한 특정 화합물의 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

외분비물은 외분비선 세포로부터 직접, 또는 배설관 등을 통해 신체 표면 또는 내강으로 배출되는 배출물이다. 눈물 및 타액이 전형적인 외분비물이고, 또한, 비도(鼻道) 또는 기도(氣道) 점막층으로부터의 분비물, 위 또는 장 분비물, 질 배출물, 발한 등이 포함된다. 외분비 장애로부터 야기되는 상태에는 신체 여러 부분의 건조, 예컨대 "건성안증후군"(안구건조증, xerophthalmia), "구내건조증후군"(구강건조증, xerostomia), "비강건조증후군"(비강건조증, xeromycteria), "피부건조증후군"(건피증, xeroderma), 및 "질건조증후군"(질건조의 증상); 및 외분비의 저하로 인한 만성 췌장염, 만성 위염 및 만성 기관지염이 포함된다.

자가 면역 질환인 "쇼그렌 증후군 (Sjogren's syndrome)"은 외분비 장애의 원인이 될 수 있는 여러가지 공지, 또는 비공지의 병인학적 요인 중 하나이다. 쇼그렌 증후군은 외분비선의 선포 내 및 배설관 주위로의 염증 세포의 침투로 인한 건조 상태를 특징으로 하며, 이는 선포 및 배설관의 상피 세포의 파괴 및 퇴화를 초래한다. 전형적인 증상에는 눈 및 입의 건조 뿐만 아니라, 피부, 코, 인후, 기관지, 외음부, 질의 건조가 포함된다. 예를 들면, 호흡 경로의 건조는 폐의 감염을 유도할 수 있고, 때로는 폐렴과 같은 사망에 이를 수 있는 심각한 장애를 유도할 수 있다. 다른 주 병인은 노화이다. 외분비 장애가 상기에 언급한 것과 같은 심각한 질병을 일으킬 수 있음에도 불구하고, 지금까지 단지, 인공 수화와 같은 증상 치료 방법만이 사용가능하였다. 그러므로, 저하된 외분비를 향상시키기 위한 근본적 치료의 개발이 요구되어 왔다.

외분비 장애에 의해 발생하는 질병 중 하나이고, 의학 및 약학 분야에서 현재 격렬한 관심의 대상인 것은 건성안증후군을 포함하는 저유루이다.

건성안증후군은 각막 및 결막 병변의 존재 여부와 관계 없이 눈물의 질적 감소 또는 변화 상태로서 정의된다 (Yamada 등, GANKI 43, 1289-1293(1992)). 이는 저유루, 무루증, 안구건조증, 쇼그렌 증후군, 건성 각결막염, 스티븐스-존슨증후군 (Stevens-Johnson syndrome), 눈유천포창, 안검연염 (blepharitis marginal), 및 당뇨병 등; 백내장 수술 후 건성안 (post-cataract surgery dry eye); 알레르기성 결막염-연관 건성안; 및 노화-관련 건성안증후군의 환자에게서 발견되는 건성안 상태를 포함한다. 추가로, 건성안에는 또한 장기 경경완 (VDT) 작용, 에어-컨디셔닝으로 인한 실내 건조 등으로 유도된 저유루 환자에서 발견되는 상태가 포함된다.

상기에 기술한 것과 규명되지 않은 것을 포함하여 다양한 건성안증후군의 병인이 있다. 그러나, 현재에는, 건성안증후군에 대해, 인공 눈물 용액을 투여하여 결막낭에 보유되는 눈물의 양을 증가시켜 대상 증상을 완화하거나, 눈을 건조로부터 보호하는 것을 포함하는 단지 임시적인 치료만 가능하다. 저유루의 개선을 포함하여 만족스러운 치료를 가능하게 하는 조성물을 제공하는 것이 요구되어 왔다.

눈물 분비는 기본 눈물 분비와 반사 눈물 분비로 분류된다. 기본 눈물 분비는 눈꺼풀이 열린 보통의 조건 하의 것이며, 주로 부누선, 예를 들면 크라우제 선 및 볼프링 선으로부터 분비되는 것으로 여겨진다. 한편, 반사 눈물 분비는 각결막 표면, 비(鼻) 점막층 등에의 어떤 자극에 대한 반응, 또는 슬픔 또는 기쁨과 같은 정신적 변화에 따른 눈물 분비이다. 이는 주누선으로부터 분비되는 것으로 여겨진다. 건성안증후군의 증상을 고려할 때, 기본 눈물 분비, 즉 눈꺼풀이 열린 보통의 조건 하에서의 눈물 분비의 저하를 개선하는 것이 특히 중요하다.

추가로, 외분비 장애에 의해 야기되는 질병에는 또한 저유연이 포함되고, 이는 종종 구내건조증후군(구강건조증)을 수반한다. 구내건조 환자들에서, 타액 분비량의 저하는 입술 및 구강의 건조를 야기하고, 갈증감, 구강점막의 건조증, 두드러기 발생, 저작장애 및 소화불량을 유도할 수 있다. 또한, 구내건조증후군을 가진 환자들의 경우, 음식이 입 안에 남아있기 쉬워, 충치를 유발할 수 있다.

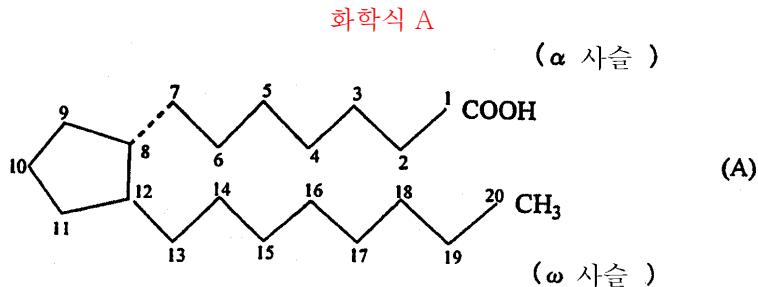
구내건조증후군을 일으키는 다양한 병인학적 요인이 있다. 예를 들면, 전신적인 요인에는 발열성 질병, 탈수, 내분비질환(점액수증, 바세도우병(Basedow's disease), 요붕증 등), 대사 장애(당뇨병, 요독증, 간경변 등), 비타민-A, B 결핍, 자가면역질환(쇼그렌 증후군, 진행성 경피증 등), 빈혈, 출혈, 노화, 다양한 약제(진정제, 부교감신경제, 항히스타민제 등)가 포함된다. 국소적 요인에는 타액선염, 타액선의 퇴화, 방사선 치료의 후유증, 및 기형(외배엽성 형성장애 등)이 포함된다.

상기에 기술한 바와 같이, 구내건조증후군을 일으키는 다양한 공지 및 비공지의 병인학적 요인이 있다. 그러나, 현재는, 구내건조증후군에 대해, 하루종일 조금씩 액체를 마시거나, 씹 등을 씹거나, 인공 타액을 사용하는 것과 같은 단지 임시적인 치료만이 가능하다. 근본적인 치료로 저하된 타액 분비를 개선할 수 있는 조성물을 제공하는 것이 요구되어 왔다.

일반적으로, 건강한 정상인은 좌우 한 쌍의 주타액선(귀밀샘, 턱밀샘 및 혀밀샘 포함) 및 부타액선(입술샘, 혀샘, 입천장샘 및 볼샘 포함)을 통해 하루에 1 내지 1.5 리터의 타액을 배출한다. 타액은 신체에 해가 될 수 있는 자극원에 대한 반응으로 배출되어, 이를 희석하거나, 생리적 pH 값을 유지할 뿐만 아니라 음식의 저작 및 연하를 돋는다. 추가로, 타액은 음식을 용해시켜 맛을 볼 수 있게 하고, 입 내부를 젖은 상태로 유지함으로써 부드럽게 음절을 발음하도록 돋는다. 2 가지 유형의 타액이 있다: 하나는 특별한 자극원 없이 작은 양의 배출이 유지되는 연속적 유형이고, 다른 하나는 음식, 턱운동, 미각 등에 의한 자극에 대한 반응으로 배출되는 반사적 유형이다. 어쨌든, 타액 분비는 필수적인 생리 작용 중 하나이고, 따라서 저하된 타액 분비의 개선은 구내건조증후군을 치료하는데 있어서 특히 중요하다.

과거에는, 영양학적 관점에서 일부 지방산이 필수적인 것으로 여겨졌고, 충분한 양의 그와 같은 지방산을 섭취할 것이 요구되었다. 근래에, 다양한 지방산의 생활성이 연구되었고, 리놀레산, 아라키돈산,  $\alpha$ -리놀렌산, 에이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)의 활성이 주의를 끌어왔다. 리놀레산은 디-호모- $\gamma$ -리놀렌산을 통해 아라키돈산으로 전환되고;  $\alpha$ -리놀렌산은 에이코사펜타엔산(EPA)을 통해 도코사헥사엔산(DHA)으로 전환되고; 디-호모- $\gamma$ -리놀렌산은 유형(type) 1 프로스타글란딘(PG<sub>1</sub>)으로 전환되고, 아라키돈산은 유형 2 프로스타글란딘(PG<sub>2</sub>) 또는 유형 4 류코트리엔(leukotriene)(LT<sub>4</sub>)으로 전환되고, 에이코사펜타엔산은 유형 3 프로스타글란딘 또는 유형 5 류코트리엔(LT<sub>5</sub>)으로 각각 생체내 전환된다.

프로스타글란딘(이하, PG로 표시)은 유기 카르복실산 류의 하나로, 인간 또는 대부분의 표유류의 조직 또는 기관에 포함되어 있으며, 광범위한 생리학적 활성을 나타낸다. 천연으로 발견되는 PG(일차 PG)는 일반적으로 화학식 A에 나타낸 것과 같은 프로스타노산 골격을 갖는다:



한편, 일부 합성 유사체는 변형된 골격을 갖는다. 일차 PG는 5-원 고리 부분의 구조에 따라 PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, PGI 및 PGJ로 분류되고, 추가로 탄소 사슬 부분의 불포화 결합의 수 및 위치에 의해 하기의 3 가지 유형으로 분류된다:

하첨자 1: 13,14-불포화-15-OH

하첨자 2: 5,6- 및 13,14-불포화-15-OH

하첨자 3: 5,6-, 13,14-, 및 17,18-불포화-15-OH.

추가로, PGF는 9-위치의 히드록실기의 배치에 따라,  $\alpha$  유형 ( $\alpha$ -배치의 히드록실기) 및  $\beta$  유형 ( $\beta$ -배치의 히드록실기)으로 분류된다.

또한, 일부 15-케토 (즉, 히드록시기를 대신하여 15 위치에 옥소기를 가짐) 프로스타글란딘 및 13,14-디히드로-15-케토-프로스타글란딘이 일차 PG의 생체내 대사 중 효소 작용에 의해 자연적으로 생성되는 물질로서 알려져 있다. 15-케토 PG는 예를 들면, EP-A-0281239 (JP-A-104040/89에 대응), EP-A-0281480 (JP-A-52753/89에 대응), EP-A-0289349 (JP-A-151552/89에 대응), EP-A-0453127 (JP-A-58992/95) 및 EP-A-0690049 (JP-A-48665/96)에 기재되어 있다. 이들 언급된 참고문헌은 본원에 참고로서 포함된 것이다.

예를 들면, 일차 유형 PG, 예컨대 지방산 유도체인 PGE<sub>2</sub> 또는 PGF<sub>2</sub> $\alpha$ 가 결막 충혈을 유도하는 자극을 주는 양으로 눈에 주입되면, 유루가 충혈과 동시에 발생될 것이다. 그러나, 결막 충혈을 전혀 유도하지 않을 정도의 작은 양에서는, PG를 포함한 지방산 유도체의 눈물 분비, 자극원에 의해 영향을 받지 않는 기본 눈물 분비나 타액 분비에 대한 효과에 대해 알려지지 않았다.

## 발명의 상세한 설명

### [발명의 개요]

본 발명의 하나의 목적은 특히, 저유루, 건성안증후군, 저유연 및 구내건조증후군으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료에 유용한 외분비 장애의 치료 조성물 및 치료 방법을 제공하는 것이다.

본 발명자는 결막 충혈을 전혀 유도하지 않을 정도의 소량에서, 지방산 유도체가 저유루를 개선하고, 자극원에 의해 영향을 받지 않는 기본 눈물 분비를 개선하고, 건성안 상태를 개선한다는 것을 발견하였다. 이에 더하여, 발명자는 지방산 유도체가 또한 저유연을 개선하고, 구내건조 상태를 개선한다는 것을 또한 발견하였다.

그러므로, 본 발명은 특히 저유루, 건성안증후군, 저유연 또는 구내건조증후군의 치료를 위한, 지방산 유도체를 활성 성분으로서 함유하는 외분비 장애 치료용 조성물을 제공한다.

본 발명은 또한 유효량의 지방산을 상기 치료가 필요한 대상에 투여하는 것을 포함하는 외분비 장애의 치료 방법을 제공한다.

본 발명은 추가로 외분비 장애 치료용의 의약 조성물을 제조하기 위한 지방산 유도체의 용도를 제공한다.

본 발명에 따라, 용어 "지방산"에는 상기 언급한 리놀레산, 디-호모- $\gamma$ -리놀렌산, 아라키돈산,  $\alpha$ -리놀렌산, 에이코사펜타엔산 (EPA) 및 도코사헥사엔산 (DHA) 뿐 아니라, 이중 결합, 시클릭기 또는 치환기의 존재 여부, 탄소 원자의 개수, 이중 결합의 위치 또는 개수 또는 사슬 상의 변형에 관계 없이 하나 이상의 카르복실산 부분을 포함하는 화합물이 또한 포함된다. 또한, 지방산 유도체에는 상기와 같은 지방산 뿐 아니라, 상기 지방산으로부터 유도된 PG를 포함하는 프로스타글란딘 유사 화합물, 류코트리엔 유사 화합물, 트롬복산(thromboxane), 히드록시에이코사테트라엔산, 히드로퍼옥시에이코사테트라엔산 또는 이들의 유도체가 또한 포함된다.

더욱이, 본 발명에서, 지방산 유도체에는 또한 최소한 -COOH 또는 -CH<sub>2</sub>OH 또는 이들의 작용성 유도체 (염, 에스테르, 에테르, 아미드 등)를 말단 탄소 원자에 갖는 화합물이, 이중 결합, 시클릭기 또는 치환기의 존재 여부, 탄소 원자의 개수, 이중 결합의 위치 및 개수, 또는 사슬 상의 변형에 관계 없이, 포함된다.

본 발명에 따라, 용어 "프로스타글란딘 유사 화합물" (이하, "PG 유사 화합물"로 표시)에는 5-원 고리의 배치,  $\alpha$  또는  $\omega$  사슬에서 이중 결합의 개수, 히드록시 및 옥소기 또는 임의의 기타 치환체의 존재 여부, 또는 임의의 기타 변형에 관계 없이, 프로스타노산 기본 구조를 갖는 화합물의 임의의 유도체 또는 치환된 유도체가 포함된다. 본 발명의 PG 유사 화합물이 PG-수용체, 예컨대 EP, FP, IP TP 또는 DP 수용체에 대한 아고니스트로서 활성을 가질 수 있으므로, 본 발명의 "PG 유사 화합물"에는 PG-수용체 아고니스트성 활성을 갖는 각각의 화합물이 그 구조에 관계없이 포함될 수 있다.

본원에서 사용된 PG 유사 화합물의 명명법은 상기 화학식 A에서 나타낸 프로스타노산의 번호 부여 시스템에 기초한 것이다.

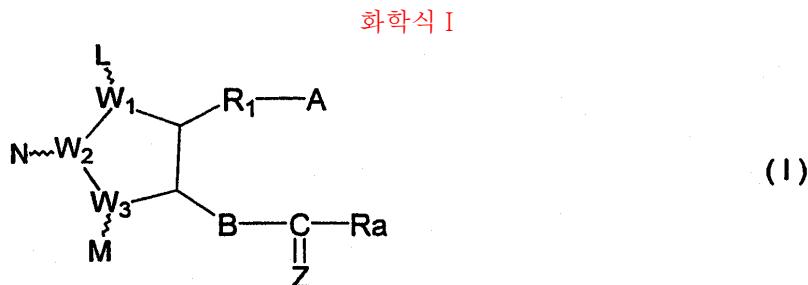
화학식 A는 C-20의 기본 골격을 보여주지만, 본 발명에서 PG 유사 화합물은 같은 수의 탄소 원자를 가지는 것에 제한되지 않는다. 화학식 A에서, PG 화합물의 기본 골격을 구성하는 탄소 원자의 번호 부여는 카르복실산에서 시작되고 (1 위치),  $\alpha$ -사슬 내의 탄소 원자가 5-원 고리를 향해 2 내지 7 위치가 되고, 고리 내의 탄소 원자가 8 내지 12이며,  $\omega$ -사슬의 탄소 원자가 13 내지 20이다.  $\alpha$ -사슬에서 탄소 원자의 개수가 감소할 때, 번호는 위치 2에서 시작한 순서로 삭제되고;  $\alpha$ -사슬에서 탄소 원자의 개수가 증가할 때, 화합물은 카르복시기 (C-1) 대신 위치 2에 각각의 치환체를 갖는 치환 화합물로서 명명된다. 유사하게,  $\omega$ -사슬에서 탄소 원자의 개수가 감소할 때, 번호는 위치 20에서 시작한 순서로 삭제되고;  $\omega$ -사슬에서 탄소 원자의 개수가 증가할 때, 위치 20을 넘는 탄소 원자는 치환체로서 명명된다. 화합물의 입체화학은 달리 명시하지 않은 경우에는 상기 화학식 A의 것과 동일하다.

일반적으로, PGD, PGE 및 PGF 각각은 위치 9 및/또는 11에 히드록시기를 갖는 PG 화합물을 나타내지만, 본 명세서에서, 이들은 또한 위치 9 및/또는 11에 히드록시기 외의 치환체를 갖는 것을 포함한다. 그러한 화합물은 9-데히드록시-9-치환-PG 화합물 또는 11-데히드록시-11-치환-PG 화합물로 표시된다. 히드록시기 대신 수소를 갖는 PG 화합물은 간단히 9- 또는 11-데히드록시 화합물로 명명된다.

상기에 기술한 바와 같이, PG 유사 화합물의 명명법은 프로스타노산 골격에 기초한다. 그러나, 화합물이 프로스타글란дин으로서 유사한 부분 구조를 가질 경우를 대비하여, 약어 "PG"가 사용될 수 있다. 따라서,  $\alpha$ -사슬이 2 개의 탄소 원자에 의해 연장된 PG 화합물; 즉,  $\alpha$ -사슬에 9개의 탄소 원자를 갖는 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-PG 화합물로서 명명된다. 유사하게,  $\alpha$ -사슬에 11 개의 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 2-데카르복시-2-(4-카르복시부틸)-PG 화합물로 명명되고,  $\omega$ -사슬에 10 개의 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 20-에틸-PG 화합물로 명명된다. 그러나, 이들 화합물은 또한 IUPAC 명명법에 따라 명명될 수 있다.

본 발명에서 사용된 PG 유사 화합물은 임의의 PG 유도체를 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 13-14 위치에 이중 결합 및 15-위치에 히드록시기를 갖는 PG<sub>1</sub> 화합물, 5-6 위치에 또 다른 이중 결합을 갖는 PG<sub>2</sub> 화합물, 17-18 위치에 추가로 이중 결합을 갖는 PG<sub>3</sub> 화합물, 15-위치에 히드록시기 대신 옥소기를 갖는 15-케토-PG 화합물, 15-위치에 히드록시기 대신 수소 원자를 갖는 15-데히드록시-PG 화합물, 또는 13-14 위치의 이중 결합이 단일 결합인 13,14-디히드로-PG 화합물이나, 13-14 위치의 이중 결합이 삼중 결합인 13,14-디데히드로-PG 화합물. 또한, 치환된 화합물 및 유도체의 예에는 상기 기술한 화합물의  $\alpha$ -사슬의 말단 카르복실기가 에스테르화된 화합물, 그의 생리학적으로 허용가능한 염,  $\alpha$ - 또는  $\omega$ -사슬의 탄소 원자의 개수가 감소 또는 증가된 화합물,  $\alpha$ - 또는  $\omega$ -사슬 상에 측쇄 (예를 들면, 1 내지 3 개의 탄소 원자)을 갖는 화합물, 5-원 고리 상에 치환체(들), 예컨대 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 및 옥소, 또는 이중 결합(들)을 갖는 화합물,  $\alpha$ -사슬 상에 치환체(들), 예컨대 할로겐, 옥소, 아릴 및 헤테로시클릭을 갖는 화합물,  $\omega$ -사슬 상에 치환체들, 예컨대 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭 및 헤테로시클릭-옥시를 갖는 화합물, 및 보통의 프로스타노산의 것보다 짧은  $\omega$ -사슬 말단에 치환체, 예컨대 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭 및 헤테로시클릭-옥시를 갖는 화합물이 포함된다.

본 발명에서 사용되는 바람직한 화합물은 화학식 I로 표시된다:



[식 중, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> 및 W<sub>3</sub>는 탄소 또는 산소 원자이고,

L, M 및 N은 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬 또는 옥소이며, 여기에서, L 및 M 중 하나 이상은 수소 외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

A는  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  또는 그 관능성 유도체이고;

B는 단일 결합,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$  이고;

Z는



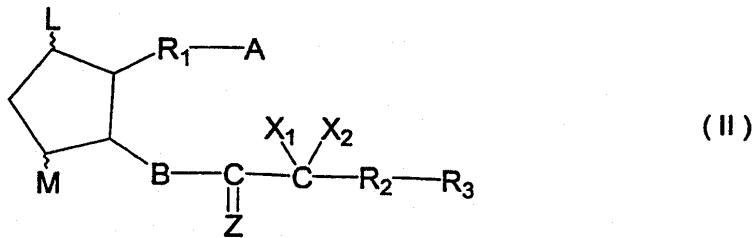
(식 중,  $\text{R}_4$  및  $\text{R}_5$ 는 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서  $\text{R}_4$  및  $\text{R}_5$ 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아니다)이며;

$\text{R}_1$ 은 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 아릴 또는 헤테로시클릭으로 치환되거나 비치환된 2가의 포화 또는 불포화 저급-중급 지방족 탄화수소 잔기이며;

$\text{R}_a$ 는 할로겐, 옥소, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭 또는 헤테로시클릭-옥시로 치환되거나 비치환되는 포화 또는 불포화 저급-중급 지방족 탄화수소 잔기; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭; 헤테로시클릭-옥시이다].

상기에 기술한 화합물 중 특히 바람직한 화합물의 구조 화학식 II로 표시된다:

화학식 II

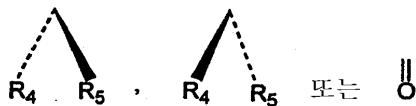


[식 중, L 및 M은 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬 또는 옥소이며, 여기에서, L 및 M 중 하나 이상은 수소 외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

A는  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  또는 그 관능성 유도체이고;

B는 단일 결합,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$  이고;

Z는



(식 중,  $\text{R}_4$  및  $\text{R}_5$ 는 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서  $\text{R}_4$  및  $\text{R}_5$ 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아니다)이고;

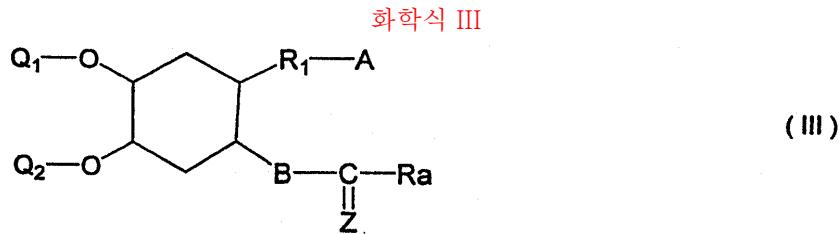
$\text{X}_1$  및  $\text{X}_2$ 는 수소, 저급 알킬 또는 할로겐이고;

$R_1$ 은 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 아릴 또는 헤테로시클릭으로 치환되거나 비치환된 2가의 포화 또는 불포화 저급-중급 지방족 탄화수소 잔기이며;

$R_2$ 는 단일 결합 또는 저급 알킬렌이고;

$R_3$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭 또는 헤�테로시클릭-옥시이다].

본 발명에서 사용되는 기타의 바람직한 화합물은 화학식 III으로 표시된다:



[식 중,  $Q_1$  및  $Q_2$ 는 수소 또는 저급 알킬이거나, 또는  $Q_1$  및  $Q_2$ 는 서로 연결되어  $-(CH_2)_n-$  (식 중, n은 1, 2 또는 0)을 형성하고, 6-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

$A$ 는  $-CH_2OH$ ,  $-COCH_2OH$ ,  $-COOH$  또는 그 관능성 유도체이고;

$B$ 는 단일 결합,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-CH_2-$  또는  $-CH_2-C\equiv C-$ 이고;

$Z$ 는



(식 중,  $R_4$  및  $R_5$ 는 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서  $R_4$  및  $R_5$ 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아니다)이고;

$R_1$ 은 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 아릴 또는 헤�테로시클릭으로 치환되거나 비치환된 2가의 포화 또는 불포화 저급-중급 지방족 탄화수소 잔기이며;

$R_a$ 는 할로겐, 옥소, 히드록시, 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로시클릭 또는 헤�테로시클릭-옥시로 치환되거나 비치환되는 포화 또는 불포화 저급-중급 지방족 탄화수소 잔기; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤�테로시클릭; 헤�테로시클릭-옥시이고;

6-원 고리는 임의로 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고, 임의로 공액계를 구성할 수 있다].

상기에 기술한 화합물 (III) 중에서, 바람직한 화합물은 6-원 고리에서 벤젠 고리 유형 화합물이다.

상기 화학식에서,  $R_1$  및  $R_a$ 에 대한 정의에서 용어 "불포화"는 주쇄 및/또는 측쇄의 탄소 원자들 사이에 고립적으로, 별도로 또는 연속적으로 존재하는 하나 이상의 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 포함하는 의미이다. 통상적인 명명법에 따라, 2개

의 연속적인 위치 사이의 불포화 결합은 2 개의 위치의 보다 낮은 번호를 표시함으로써 나타내고, 2개의 말단 위치 사이의 불포화 결합은 각 위치 모두를 표시함으로써 나타낸다. 바람직한 불포화 결합은 위치 2에서의 이중 결합 및 위치 5에서의 이중 또는 삼중 결합이다.

용어 "저급-매질 지방족 탄화수소"는 측쇄가 바람직하게는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는, 1 내지 14 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄를 갖는 탄화수소를 의미한다. 바람직한 R<sub>1</sub>은 1 내지 10 개, 더욱 바람직하게는, 1 내지 8 개의 탄소 원자를 가지고, 바람직한 R<sub>a</sub>는 1 내지 10 개, 더욱 바람직하게는, 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는다.

용어 "할로겐"에는 불소, 염소, 브롬 및 요오드가 포함된다.

용어 "저급"은 달리 명시되지 않으면, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 기를 의미한다.

용어 "저급 알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소기, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 의미한다.

용어 "저급 알콕시"는 저급 알킬-O-를 의미하고, 여기에서 저급 알킬은 상기에 기술한 바와 같다.

용어 "히드록시(저급)알킬"은 하나 이상의 히드록시기로 치환된, 상기에 기술한 것과 같은 알킬, 예를 들면, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸 및 1-메틸-1-히드록시에틸을 의미한다.

용어 "저급 알카노일옥시"는 화학식 RCO-O- (식 중, RCO- 는 상기에 기술한 것과 같은 저급 알킬의 산화에 의해 생성되는 아실임)로 표시되는 기, 예를 들면, 아세틸을 의미한다.

용어 "저급 시클로알킬"은 상기에 기술한 것과 같은 3 개 이상의 탄소 원자를 포함하는 저급 알킬기의 고리화에 의해 형성되는 기, 예를 들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 의미한다.

용어 "시클로(저급)알킬옥시"는 화학식 시클로알킬-O-로 표시되는 기를 의미하고, 여기에서 시클로알킬은 상기에 기술한 것과 같다.

용어 "아릴"에는 치환될 수 있는 방향족 탄화수소 고리 (바람직하게는 모노시클릭기), 예를 들면, 폐닐, 툴릴 및 자일릴이 포함된다. 이 경우 치환체의 예에는 할로겐 및 할로겐 치환 저급 알킬기가 포함되며, 이 할로겐 원자 및 저급 알킬기는 상기에 기술한 것과 같다.

용어 "아릴옥시"는 화학식 ArO- (식 중, Ar은 상기에 기술한 것과 같은 아릴기임)로 표시되는 기를 의미한다.

용어 "헤테로시클릭"에는 임의 치환된 탄소 원자 및 1 내지 4 개, 바람직하게는 1 내지 3 개의 1 또는 2 유형의, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택된 헤테로-원자를 갖는 5 내지 14, 바람직하게는 5 내지 10 원 고리인 모노- 내지 트리-시클릭, 바람직하게는 모노시클릭 헤테로시클릭기가 포함된다. 헤테로시클릭기의 예에는 푸릴(furyl), 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피라닐, 피리딜, 피리다질, 피리미딜, 피라질, 2-피롤리닐, 피롤리디닐, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피페리디노, 피페라지닐, 모르폴리노, 인돌릴, 벤조티에닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 폐난트리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸로닐, 벤조티아졸릴, 폐노티아지닐이 포함된다. 이 경우 치환체의 예에는 할로겐 및 할로겐 치환 저급 알킬기가 포함되며, 이 할로겐 원자 및 저급 알킬기는 상기에 기술한 것과 같다.

용어 "헤테로시클릭-옥시"는 화학식 HcO- (식 중, Hc는 상기에 기술한 것과 같은 헤테로시클릭기임)로 표시되는 기를 의미한다.

용어 A의 "관능성 유도체"에는 염 (바람직하게는 약학적으로 허용가능한 염), 에테르, 에스테르 및 아미드가 포함된다.

적합한 "약학적으로 허용가능한 염"의 예에는, 통상적으로 사용되는 비독성 염, 및 무기 염기와의 염, 예를 들면, 알칼리 금속 염 (소듐 염, 포타슘 염 등); 알칼리 토금속 염 (칼슘 염, 마그네슘 염 등); 암모늄 염; 유기 염기와의 염, 예를 들면, 아민 염 (예컨대 메틸아민 염, 디메틸아민 염, 시클로헥실아민 염, 벤질아민 염, 피페리딘 염, 에틸렌디아민 염, 에탄올아민 염,

디에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 트리스(히드록시메틸아미노)에탄 염, 모노메틸-모노에탄올아민 염, 리신 염, 프로카인(procaine) 염 및 카페인 염); 염기성 아미노산 염 (예컨대 아르기닌 염 및 리신 염); 테트라알킬 암모늄 염 등이 포함된다. 이러한 염은 예를 들면, 통상적인 방법 또는 염 교환에 따라 대응하는 산 및 염기로부터 제조될 수 있다.

에테르의 예에는 알킬 에테르, 예를 들면, 저급 알킬 에테르, 예컨대 메틸 에테르, 에틸 에테르, 프로필 에테르, 이소프로필 에테르, 부틸 에테르, 이소부틸 에테르, t-부틸 에테르, 펜틸 에테르 및 1-시클로프로필 에틸 에테르; 및 중급 또는 고급 알킬 에테르, 예컨대 옥틸 에테르, 디에틸헥실 에테르, 라우릴 에테르 및 세틸 에테르; 불포화 에테르, 예컨대 올레일 에테르 및 리놀레닐 에테르; 저급 알케닐 에테르, 예컨대 비닐 에테르, 알릴 에테르; 저급 알키닐 에테르, 예컨대 에티닐 에테르 및 프로피닐 에테르; 히드록시(저급)알킬 에테르, 예컨대 히드록시에틸 에테르 및 히드록시이소프로필 에테르; 저급 알콕시(저급)알킬 에테르, 예컨대 메톡시메틸 에테르 및 1-메톡시에틸 에테르; 임의 치환된 아릴 에테르, 예컨대 폐닐 에테르, 토실 에테르, t-부틸페닐 에테르, 살리실 에테르, 3,4-디-메톡시페닐 에테르 및 벤즈아미도페닐 에테르; 및 아릴(저급)알킬 에테르, 예컨대 벤질 에테르, 트리틸 에테르 및 벤즈히드릴 에테르가 포함된다.

에스테르의 예에는 지방족 에스테르, 예를 들면, 저급 알킬 에스테르, 예컨대 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르, 및 1-시클로프로필 에틸 에스테르, 저급 알케닐 에스테르, 예컨대 비닐 에스테르, 및 알릴 에스테르; 저급 알키닐 에스테르, 예컨대 에티닐 에스테르 및 프로피닐 에스테르; 히드록시(저급)알킬 에스테르, 예컨대 히드록시에틸 에스테르; 및 저급 알콕시(저급)알킬 에스테르, 예컨대 메톡시메틸 에스테르, 및 1-메톡시에틸 에스테르뿐만 아니라, 예를 들면, 임의 치환된 아릴 에스테르, 예컨대 폐닐 에스테르, 토실 에스테르, t-부틸페닐 에스테르, 살리실 에스테르, 3,4-디메톡시페닐 에스테르, 및 벤즈아미드페닐 에스테르; 및 아릴(저급)알킬 에스테르, 예컨대 벤질 에스테르, 트리틸 에스테르, 및 벤즈히드릴 에스테르가 포함된다. 아미드의 예에는 모노- 또는 디-저급 알킬 아미드, 예컨대 메틸아미드, 에틸아미드 및 디메틸아미드; 아릴 아미드, 예컨대 아닐리드, 및 톨루이디드(toluidide); 및 알킬 또는 아릴 술포닐 아미드, 예컨대 메틸술포닐 아미드, 에틸술포닐 아미드, 및 톨릴술포닐 아미드가 포함된다.

L 및 M의 바람직한 예에는 히드록시 및 옥소가 포함되고, 특히, M은 히드록시이고, L은 옥소이며, 이는 소위 PGE 유형의 5-원 고리 구조를 제공한다.

A-기의 바람직한 예에는 -COOH, 및 약학적으로 허용가능한 염, 이의 에스테르 및 아미드가 포함된다.

화학식 I 및 II에서, B는 바람직하게는, 소위 13,14-디히드로 유형의 구조를 제공하는  $-\text{CH}_2\text{--CH}_2-$  이다.

화학식 III에서, B는 바람직하게는 단일 결합이다.

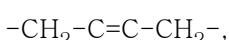
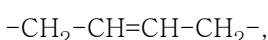
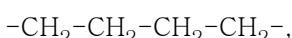
화학식 I 및 II에서, Z는 바람직하게는 소위 케토-유형의 구조를 제공하는 =O 이다.

화학식 III에서, Z는 바람직하게는 히드록시이다.

$X_1$  및  $X_2$ 의 바람직한 예는, 이들 중 하나 이상은 할로겐이고, 더욱 바람직하게는, 둘 모두는 할로겐, 특히, 소위 16,16-디플루오로 유형의 구조를 제공하는 불소이다.

바람직한  $R_1$ 은 2-10 개, 더욱 바람직하게는 4-8 개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소이다.

$R_1$ 의 예에는 예를 들면, 하기의 기들이 포함된다:



$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ .

바람직한  $R_a$ 는 1-10 개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는, 1-8 개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소, 특히, 탄소 원자 1 개의, 1 또는 2 개의 측체를 갖는 것이다.

상기 화학식 I에서 고리 및  $\alpha$ - 및/또는  $\omega$  사슬의 배치는 일차 PG와 동일하거나 상이할 수 있다. 그러나, 본 발명은 또한 일차 유형 배치를 갖는 화합물과 비-일차 유형 배치의 화합물의 혼합물을 포함한다.

본 발명에 따른 전형적인 화합물의 예는 13,14-디히드로-15-케토-16-모노 또는 디-플루오로 PGE 화합물 또는 그 유도체이다.

본 발명의 15-케토-PG 화합물은 위치 13과 14 사이에 포화 결합을 가지고, 이 화합물은 위치 11의 히드록시와 위치 15의 케토 사이에서의 헤미아세탈의 형성에 의해 케토-헤미아세탈(hemiacetal) 평형일 수 있다.

상기와 같은 토토머성(tautomeric) 이성질체가 존재한다면, 토토머성 이성질체 둘 모두의 비율은 나머지 분자의 구조 또는 존재하는 치환체의 종류에 따라 변화한다. 종종 한 이성질체가 다른 하나와 비교하여 우세하게 존재할 수 있다. 그러나, 본 발명에서 사용되는 화합물은 2 가지 이성질체 모두를 포함한다는 것이 이해되어야 한다. 추가로, 본 발명에서 사용되는 화합물이 이성질체의 존재 여부에 관계 없이 구조식 또는 케토-유형에 기초한 이름으로 표시될 수 있으나, 그러한 구조 또는 이름은 헤미아세탈 유형 화합물을 제외시키려는 의도가 아님을 주의해야 한다.

본 발명에서, 임의의 이성질체, 예컨대 개별 토토머성 이성질체 및 그 혼합물, 또는 광학 이성질체 및 그 혼합물, 라세미 혼합물, 및 기타의 입체 이성질체가 동일한 목적으로 사용될 수 있다.

본 발명에서 사용되는 일부 화합물은 EP-A 0281239 (JP-A 64-052753에 대응), EP-A 0284180 (JP-A 01-104040에 대응), EP-A 0289349 (JP-A 01-151519에 대응), EP-A 0453127 (JP-A 05-58992에 대응), EP-A 0690049 (JP-A

08-48665에 대응) 또는 US 특허 제 5369127 호에 기재된 방법으로 제조할 수 있다. 상기의 참고문헌은 본원에 참고로 포함된다. 대안적으로, 이들 화합물은 본원에 기술된 것과 유사한 방법 또는 당 업계에 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다.

상기에 언급한 바와 같이, 본 발명의 PG 유사 화합물의 특성 중 하나는 PG-수용체 (ex. EP, FP, IP, TP 및 DP-수용체) 아고니스트 활성이다. 이에 따라, 본 발명에서 사용되는 PG 유사 화합물에는 그 구조에 관계 없이, PG-수용체 아고니스트 활성을 갖는 임의의 화합물이 포함된다.

상기에 기술한 본 발명의 지방산 유도체는 외분비 장애를 치료하는데, 특히 기본 눈물 분비에서의 장애를 포함하는 저유루를 치료하는데 효과적일 뿐 아니라, 건성안 상태 (즉, 감소된 누액 분비 및 이에 수반되는 각막 장애)의 개선 및 치료에 효과적이다. 추가로, 상기 화합물은 또한 저유연의 개선 뿐 아니라, 구내건조 상태의 치료 및 개선에도 효과적이다. 그러므로, 조성물은 외분비 장애, 특히 기본 눈물 분비에서의 장애 및/또는 건성안 상태를 포함하는 저유루, 또는 저유연 및/또는 구내건조증후군의 치료에 유용하다.

본원에서 사용된 용어 "치료" 또는 "치료하는 것"은 상태의 완화, 치유, 예방 및 상태의 진전의 저지 또는 완화를 포함하는, 대상자의 상태의 임의의 조절 수단을 나타낸다.

본 발명의 방법으로 치료하고자 하는 대상자들은 건조증, 예컨대 건성안증후군 (안구건조증), 구내건조증후군 (구강건조증), 비강건조증후군 (비강건조증), 피부건조증후군 (건피증), 질건조증후군 (질건조의 증상); 외분비의 저하에 기인한 만성 췌장염, 만성 위염 및 만성 기관지염을 포함하는 외분비 장애를 가진다. 특히, 건성안증후군을 유도하기 쉬운 상태의 대상에는 저유루, 무루증, 안구건조증, 쇼그렌 증후군, 건조 각결막염, 스티븐스-존슨증후군, 눈유천포창, 안검연염, 당뇨병, 백내장 수술 후 및 알레르기성 결막염이 포함된다. 또한, 노화, 장기 VDT 작용, 에어-컨디셔닝된 실내의 건조함으로 유도된 건성안증후군을 가진 대상.

구내건조증후군을 유발할 수 있는 전신적인 요인에는 발열성 질병, 탈수, 내분비질환 (점액수종, 바세도우병, 요붕증 등), 대사 장애 (당뇨병, 요독증, 간경변 등), 비타민 A 또는 B 결핍, 자가면역질환 (쇼그렌 증후군, 진행성 경피증 등), 빈혈, 출혈, 노화, 다양한 약제 (진정제, 부교감신경제, 항히스타민제 등)가 포함된다. 또한, 국소적 요인에는 타액선염, 타액선의 퇴화, 방사선 치료의 후유증, 및 기형 (외배엽성 형성장애 등) 등등이 포함될 수 있다.

외분비 장애는 임의의 병인에 의해 야기될 수 있는 비정상적 외분비 (즉, 분비의 저하 또는 중단)가 관찰되는 상태, 특히 기본 눈물 분비를 포함하는 비정상적 누액 분비 및 비정상적 타액 분비의 상태를 의미한다.

본 발명의 방법은 지방산 유도체를 활성 성분으로서 함유하는 조성물을 대상에 경구 또는 비경구 투여함으로써 실시될 수 있다. 조성물의 투약 형태는 점안제, 안연고, 설하정, 구내정, 씹을 수 있는 정제, 함수제, 스프레이, 연고, 분말, 과립, 정제, 캡슐, 좌제 및 질좌제일 수 있다. 국소 적용용의 투약 형태, 예컨대 점안제, 안연고, 설하정 및 연고가 바람직하다. 이들 투약 형태는 임의의 통상적인 방법에 따라 제조할 수 있다.

본 발명의 조성물은 적절한 약학적으로 허용가능한 첨가제와 혼합될 수 있다. 첨가제는 본 발명의 불포화 지방산 유도체와 함께 사용될 수 있고, 부형제, 희석제, 충진제, 용매, 윤활제, 보조제, 바인더 봉괴제 (binder disintegrator), 코팅제, 캡슐화제, 연고 베이스, 좌제 베이스, 에어로졸 베이스, 애멸전화제, 분산제, 혼탁제, 중점제, 등장제, 완충제, 진통제, 보존제, 항산화제, 고미약, 풍미제, 착색제 및 작용제 (예를 들면, 시클로텍스트린 및 생분해가능 중합체)를 포함할 수 있는 화합물이다. 첨가제는 약학에 대한 임의의 참고 서적에 기초하여 선택될 수 있다.

본 발명의 조성물은 상기 제제가 본 발명의 목적과 양립가능한 한, 임의의 약학적 활성제와 추가로 혼합될 수 있다.

본 발명에서, 지방산 유도체의 "유효량"은 사용되는 지방산의 종류, 처리되는 상태, 환자의 연령 및 중량, 투약 형태, 치료의 기간, 요망되는 치료적 효과 등등에 따라 변화할 수 있다. 예를 들면, 치료에 사용되는 조성물이 점안제로서 제형되는 경우, 0.000001-10.0 wt%, 바람직하게는 0.00001-1.0 wt%의 지방산 유도체를 포함하는 투약 형태는 1일에 수 방울, 바람직하게는 1-4 방울, 수회, 바람직하게는, 1-6 회 투여할 수 있다. 설하정으로서 제형되는 경우, 0.000001-10.0 wt%, 바람직하게는 0.00001-1.0 wt%의 지방산 유도체를 포함하는 투약 형태는 구강에 1일 수회, 바람직하게는 1-6 회 투여할 수 있다. 추가로, 연고로서 제형되는 경우, 0.000001-10.0 wt%, 바람직하게는 0.00001-1.0 wt%의 지방산 유도체를 포함하는 투약 형태의 1일 수회, 바람직하게는 1-6회의 국소 투여는 충분한 효과를 제공할 수 있다.

## 실시예

본 발명은 하기의 실시예로 보다 자세히 기술될 것이다. 이러한 실시예는 본 발명의 어떠한 제한으로도 사용되어서는 안된다.

시험예 1: 정상 래빗의 전체 눈물 분비에 대한 영향.

#### (1) 시험 동물

수컷 일본 알비노 래빗 (Std:JW/CSK)을 사용하였다.

#### (2) 투여 방법

0.001%의 13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub>을 본 발명의 활성 성분으로서 함유하는 안용액을 제조하고, 시험 조성물로서 사용하였다. 대조군으로서, 활성 성분 없는 상기 용액의 비히클(vehicle)을 사용하였다.

각 조성물을 30  $\mu\text{l}/\text{눈}$ 의 양으로 8 개의 눈에 각각 점적하였다. 투여 후, 눈물 분비의 시간에 따른 변화를 하기 방법에 따라 검사하였다.

#### (3) 검사

##### 전체 눈물 분비

점적 이전(0 시간) 및 0.5, 2, 4 및 6 시간 후, 전체 눈물 분비를 구하였다.

마취하지 않은 조건 하에서, (Schirmer's test strip) (Showa Yakuhin Kako Co., Ltd., Lot No. 70080)의 한쪽 가장자리를 각 시험 동물의 결막낭에 삽입하였다. 1분 후, 검사지를 제거하고, 수분이 있는 부분의 길이를 검사지 상에 제공된 눈금으로부터 읽어, 전체 눈물 분비를 구하였다.

#### (4) 결과

전체 눈물 분비 시험의 결과를 표 1에 나타내었다. 시험 동물 및 대조 동물 모두에서 투여 후 눈 앞의 발적과 같은 자극 반응은 관찰되지 않았다.

하기 데이터는 통계 분석과 동시에 나타낸 것이다.

[표 1]

	시험한 눈의 개수	시간 (hr)	전체 눈물 분비 (mm/분)
대조군 0.001%	8	투여 전	5.5±0.3
	8	0.5	8.1±0.7
	8	2	8.3±0.8
	8	4	7.3±0.7
	8	6	7.1±0.7
시험군 0.001%	8	투여 전	5.3±0.2
	8	0.5	17.0±0.5##
	8	2	14.1±0.5##
	8	4	11.7±0.6##
	8	6	10.5±1.0#

#p<0.05 ##p<0.01: 대조군의 대응하는 시간에서의 값과의 비교 (스튜던츠 t-테스트 (Student's-t test)).

상기 결과에 따라, 본 발명의 화합물을 활성 성분으로서 포함하는 시험군은 눈 앞의 발적과 같은 자극 반응을 전혀 유도하지 않는 투여량에서 전체 눈물 분비량의 현저한 증가를 유발하였다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 자극 반응이 전혀 없이 눈물 분비량을 증가시키는 활성을 갖는 것으로 드러났다.

시험 예 2: 삼차 신경 제신경에 의해 유도된 래빗 건성안증후군 모델에서 저하된 전체 눈물 분비, 저하된 기본 눈물 분비 및 각막상피 병변에 대한 화합물의 영향.

#### (1) 시험 동물

15 마리의 수컷 일본 알비노 래빗 (Std:JW/CSK)을 사용하였다.

(2) 삼차 신경 제신경에 의한 래빗 건성안증후군 모델 생성.

##### i) 수행 과정

우레탄 (ALDRICH)을 1g/kg의 양으로 후두부의 털을 면도한 래빗에 복강 내 투여하였다.

면도한 부위를 소독한 후, 전두골에서 귀뿌리까지의 피부를 정중선 절개하고, 근육 조직 골막, 측두골 및 하악 관절 돌기 주위의 근육 조직을 분리하였다. 분리 후, 외과용 현미경 (KONAN CAMERA R&I Inc., PMO-50) 하에서 뼈에  $2 \times 1.5$  cm 크기의 구멍을 두정 내측 부위에서 측두부로 골(骨) 드릴 (URAWA KOGYO Co., Ltd. MINITOR C-130)을 사용하여 만들었다. 그 후, 코튼 버드 (cotton bud)를 측두골과 뇌척수 경막 사이에 끼워 넣은 채로 뇌척수 경막을 두개골에서 분리하였다. 분리를 두개골 기저까지 수행한 후, 두개강 내의 측두골 추체 부위의 내측 경계를 향해 추가로 분리를 수행하여, 추체 부위에서 삼차 신경을 찾았다. 그 후, 반월형 신경절의 코 쪽의 약 1 내지 2 mm의 뇌척수 경막을 절개하였다. 절개 후, 2 분지의 신경 섬유속, 즉 삼차 신경의 첫번째 분지와 두번째 분지 (상악 신경)을 획으로 당기고, 각막공막 가위로 잘랐다. 수술 직후, 동측 안의 축동(縮瞳)을 확인한 후, 끼워 놓았던 코튼을 제거하고, 머리의 피부를 봉합으로 닫는다. 수술 후, 항생제 (MYCILLIN SOL® Meiji)를 0.1 ml/kg의 양으로 근육내 주사하였다.

삼차 신경 제신경을 좌측 눈에만 행하고, 우측 눈에는 삼차 신경 제신경이나 위(偽)수술을 행하지 않았다.

수술 후, 안정기의, 저하된 전체 눈물 분비, 저하된 기본 눈물 분비 및 각막상피 병변을 보이는 동물에 하기의 시험을 행하였다.

#### (3) 투여 방법.

13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub> 을 본 발명의 활성 성분으로서 사용하여, 0.0001% 및 0.001%의 화합물을 포함하는 시험 점안제를 제조하였다. 대조군으로서, 활성 성분이 없는 점안제의 비히클을 사용하였다.

각각의 조성물을 눈에 30  $\mu\text{l}/\text{눈}$  의 체적 양으로 1일 2회 (10:00 및 18:00), 2주 동안 매일 점적하였다. 각 시험군 및 대조군 당 5개의 눈을 처리한 후, 전체 눈물 분비, 기본 눈물 분비 및 각막상피 병변을 하기와 같이 검사하였다.

#### (4) 검사

##### i) 전체 눈물 분비 (쉬르며검사)

점적 시작 전 (0 주), 및 시작 1, 2 및 3 주 후, 전체 눈물 분비를 검사일의 첫번째 점적 2 시간 후에 측정하였다.

마취하지 않은 조건 하에서, 쉬르며검사지 (Showa Yakuhin Kako Co., Ltd., Lot No. 70080)의 한쪽 가장자리를 각 시험 동물의 결막낭에 삽입하였다. 1분 후, 검사지를 제거하고, 수분이 있는 부분의 길이를 검사지 상에 제공된 눈금으로 읽어서 전체 눈물 분비량을 구하였다.

##### ii) 기본 눈물 분비

점적의 시작 전 (0 주), 및 시작 1, 2 및 3 주 후, 기본 눈물 분비를 검사일의 첫번째 점적 2 시간 후에 측정하였다.

각결막을 4% 리도카인 (안용액용 Xylocaine<sup>®</sup> 4%; Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.)을 점적함으로써 마취하고, 눈꺼풀 주위의 점안제 및 눈물을 약 5분 후에 닦아내고, 각결막 감각의 손실을 코쳇-보넷(Cochet-Bonnet) 유형 감각계로 확인하였다. 그 후, 쉬르머검사지의 한쪽 가장자리를 결막낭에 삽입하고 5분 동안 유지하였다. 수분이 있는 부분의 길이를 검사지 상의 눈금으로부터 읽었다.

기본 눈물 분비를 초기 1-분 값을 5-분 쉬르머검사로부터 빼서 수득한 4-분 값으로부터 계산한 분당 평균값으로 표현하여, 결막낭에 보유된 눈물의 자연 발생량이 제외될 수 있도록 하였다.

### iii) 각막상피 병변

점적 시작 전 (0 주) 및 시작 1, 2 및 3 주 후, 각막상피 병변을 검사일의 첫번째 점적 2 시간 후에 평가하였다.

각각의 동물을 스테인레스 스틸 고정기(fixator)에 위치시키고, 1% 로즈벵갈(rose bengal)과 1% 플루오레신 (fluorescein)의 혼합물 50  $\mu\text{l}$ 을 주입하여 각결막 상피를 착색시켰다. 상피의 착색된 부분, 즉 비정상적 부분을 표 2에 나타낸 기준에 따라 평가하였다.

[표 2]

스코어	각결막의 착색된 부분
0	없음
0.5	일부만 약간 착색됨
1	1/4 미만의 부분
2	1/4 이상 1/2 미만의 부분
3	1/2 이상 3/4 미만의 부분
4	3/4 이상의 부분

### (5) 결과

전체 눈물 분비의 결과를 표 3에, 기본 눈물 분비의 결과를 표 4에, 각막상피 병변의 결과를 표 5에 나타내었다. 통계적 분석 역시 데이터와 함께 나타내었다.

[표 3]

	눈의 개수	시간 (주)	전체 눈물 분비 (mm/분)
수술전	15	-	5.23±0.33
수술후	15	-	3.10±0.28**
대조군	5	투여전	3.10±0.40**
	5	1	4.40±1.21*
	5	2	3.80±0.64*
	5	3	3.90±0.90
시험군 0.0001%	5	투여전	3.00±0.61**
	5	1	7.10±0.51***++
	5	2	6.60±0.37***++
	5	3	6.30±0.68++
시험군 0.001%	5	투여전	3.20±0.51**
	5	1	11.20 0.51***++
	5	2	10.50 0.57***++
	5	3	9.90 0.81***++

\*p<0.05 \*\*p<0.01 :수술 전의 값과의 비교 (스튜던츠 t-테스트)

+ p<0.05 ++p<0.01 :대조군에서 대응하는 시간에서의 값과의 비교 (스튜던츠 t-테스트)

#P<0.05 ##p<0.01 :각 처리군에서 시간 0 (투여 전)에서의 값과의 비교.

[표 4]

	눈의 개수	시간 (주)	기본 눈물 분비 (mm/분)
수술전	15	-	1.45±0.10
수술후	15	-	0.43±0.05[**]
대조군	5	투여전	0.43±0.10**
	5	1	0.88±0.21*
	5	2	0.73±0.22**
	5	3	0.73±0.18**
시험군 0.0001%	5	투여전	0.43±0.06[**]
	5	1	1.53±0.26[+]
	5	2	1.60±0.11***++
	5	3	1.48±0.17#[++]
시험군 0.001%	5	투여전	0.43±0.08**
	5	1	2.00 0.12***++
	5	2	2.00 0.18***++
	5	3	2.00 0.14***++

[\*\*]P<0.01 :수술 전의 값과의 비교 (아스핀-웰치 테스트(Aspin-Welch test))

\*p<0.05 \*\*p<0.01 :각각의 군에서 수술 전의 값과의 비교 (스튜던츠 t-테스트)

+ + p<0.01 :대조군에서 대응하는 시간에서의 값과의 비교 (스튜던츠 t-테스트)

[+]p<0.05 [+]p<0.01 :대조군에서 대응하는 시간에서의 값과의 비교 (아스핀-웰치 테스트)

#p<0.05 ##p<0.01 :각각의 시험군에서 시간 0 (투여 전)에서의 값과의 비교 (스튜던츠 t-테스트).

**[표 5]**

	눈의 개수	시간 (주)	각막 상피 병변 (스코어)
수술전	<b>15</b>	-	<b>0.07±0.05</b>
수술후	<b>15</b>	-	<b>2.93±0.15<sup>[**]</sup></b>
대조군	5	투여전	<b>2.80±0.20<sup>[**]</sup></b>
	5	1	<b>1.90±0.51<sup>[**]</sup></b>
	5	2	<b>1.60±0.58<sup>[**]</sup></b>
	5	3	<b>1.50±0.32<sup>[**]</sup>++</b>
시험군 <b>0.0001%</b>	5	투여전	<b>3.00±0.32<sup>[**]</sup></b>
	5	1	<b>1.00±0.27<sup>[*]++</sup></b>
	5	2	<b>0.50±0.16<sup>[*]++</sup></b>
	5	3	<b>0.40±0.19<sup>#++</sup></b>
시험군 <b>0.001%</b>	5	투여전	<b>3.00±0.32<sup>[**]</sup></b>
	5	1	<b>0.70±0.34<sup>++</sup></b>
	5	2	<b>0.10±0.10<sup>[++]</sup></b>
	5	3	<b>0.10±0.10<sup>[#][++]</sup></b>

[\*]p<0.05 [\*\*]P<0.01 :수술 전의 값과의 비교 (아스핀-웰치 테스트)

++ p<0.01 :각각의 군에서 수술 전의 값과의 비교 (스튜던츠 t-테스트)

[+] p<0.01 :대조군에서 대응하는 시간에서의 값과의 비교 (아스핀-웰치 테스트)

[##]p<0.01 :각각의 시험군에서 시간 0 (투여 전)에서의 값과의 비교 (아스핀-웰치 테스트).

상기 결과에 기초하여, 본 발명의 화합물을 활성 성분으로서 포함한 시험군에서, 건성안증후군 모델 동물에서 관찰되는 눈물 분비의 저하에 수반되는 전체 눈물 분비 및 기본 눈물 분비의 저하 뿐 아니라 각결막 병변이 개선되었다. 따라서, 본 발명의 조성물은 기본 눈물 분비에 있어서의 장애를 포함하는 저유루뿐만 아니라 건성안 상태, 즉 저유루 및 수반되는 각결막 병변의 치료에 유용한 것으로 나타났다.

### 시험 예 3: 타액 분비 양진

본 발명의 조성물의 타액 분비에 대한 효과를 측정하였다.

#### (1) 시험 동물

수컷 및 암컷 래트 (Crj:CD 품종)를 사용하였다. 각각의 시험군 및 대조군은 16 마리의 동물을 포함하였다.

## (2) 투여 방법

13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub>을 본 발명의 활성 성분으로서 사용하여 화합물 0.2mg/ml를 포함하는 시험 용액을 제조하였다.

5 ml/kg의 용액 (1 mg/kg의 화합물)을 1일 1회 강제로 경구 투여하였다. 대조군의 동물에게는, 활성 성분이 없는 5 ml/kg의 비히클을 1일 1회 투여하였다. 투여는 4주 동안 계속하였다.

## (3) 검사

시험군 및 대조군의 타액의 양을 매일 시각적으로 평가하였다.

## (4) 결과

본 발명의 지방산 유도체를 투여한 동물군에서, 투여 시작 후 10일째에 16 래트 중 8 마리에서 타액의 양진이 관찰되었고, 그 후, 시간에 따라 타액 양진을 나타내는 래트의 수가 증가하였다. 시작 후 22일째 다음에 조성물을 투여한 16 마리의 래트 각각은 타액 양진을 보였다. 반면에, 대조군에서는, 모든 동물이 전체 투여 기간 동안 정상 타액 분비를 유지하였다.

## 시험 예 4: 타액 분비 양진

타액 분비에 대한 본 발명의 조성물의 효과를 측정하였다.

### (1) 시험 동물

수컷 래트(SD 품종)를 사용하였다. 각각의 시험군 및 대조군은 8 마리를 포함하였다.

### (2) 투여 방법

13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub>을 본 발명의 활성 성분으로서 사용하여 화합물 0.2mg/ml를 포함하는 시험 용액을 제조하였다.

5 ml/kg의 용액 (1.0 mg/kg의 화합물)을 1일 1회 강제로 경구 투여하였다. 대조군의 동물에게는, 5 ml/kg의 1% 폴리소르베이트를 1일 1회 투여하였다. 투여는 10일 동안 계속하였다.

## (3) 검사

시험군 및 대조군의 타액의 양을 10일째 날 투여 1 시간 후에 측정하였다. 종이 필터 (쉬르며검사지, Showa Yakuhin Kako Co., Ltd.)의 가장자리를 아래 잇몸과 아래턱 사이에 삽입하였다. 3분 후, 종이 필터를 제거하고, 타액의 중량을 하기의 식으로 계산하였다.

타액의 중량 = (타액을 포함한 종이 필터의 중량) - (종이 필터만의 중량)

## (4) 결과

타액 분비의 결과를 표 6에 나타내었다.

[표 6]

	동물 수	타액 중량 (mg, 평균 ± S.E.)
대조군	8	4.6 ± 0.9
시험군	8	18.1 ± 5.6*

\*P<0.05, 대조군과 비교 (만-휘트니(Mann-Whitney)의 U-테스트)

본 발명의 지방산 유도체를 투여한 동물군에서, 타액 분비는 대조군의 것과 비교하여 현저하게 증가하였다.

시험 예 5: 정상 래빗의 전체 눈물 분비에 대한 영향.

#### (1) 시험 동물

수컷 일본 알비노 래빗을 사용하였다.

#### (2) 투여 방법

본 발명의 활성 성분을 함유하는 안용액을 제조하고, 시험 조성물로서 사용하였다.

각각의 조성물을 30  $\mu\text{l}$ /눈의 양으로 눈에 각각 주입하였다.

#### (3) 검사

##### 눈물 분비량

주입 전 (0 시간) 및 주입 2 시간 후, 전체 눈물 분비를 측정하였다.

마취하지 않은 조건 하에서, 쉬르며 검사지 (Showa Yakuhin Kako Co., Ltd.)의 한쪽 가장자리를 각 시험 동물의 결막낭에 삽입하였다. 1분 후, 검사지를 제거하고, 수분이 있는 부분의 길이를 검사지 상에 제공된 눈금으로부터 읽어 전체 눈물 분비량을 구하였다.

전체 눈물 분비의 증가량의 비(%)를 점滴 전 (0 시간)과 비교하여 주입 2 시간 후에 계산하였다.

#### (4) 결과

전체 눈물 분비 시험의 결과를 표 7에 나타내었다. 표의 데이터에 더하여, 시험 화합물의 투여 후, 자극 반응, 예컨대 눈 앞의 발적은 관찰되지 않았다.

[표 7]

시험 화합물	시험 화합물의 농도	시험한 눈의 개수	증가된 전체 눈물 분비의 비 (%)
화합물 1	30 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4	40.7
화합물 2	10 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4	52.5
화합물 3	10 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4	52.0
화합물 4	3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4	61.8
화합물 5	3 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4	43.5
화합물 6	100 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4	44.0
화합물 7	2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4	56.9
화합물 8	1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	4	24.8

화합물 1: 15-데하이드록시-13,14-디하이드로-14,15-데하이드로-16-케토-17,17-디플루오로-PGE<sub>1</sub>-메틸 에스테르

화합물 2: 13,14-디하이드로-15-케토-16,16-디플루오로-20-에틸-PGE<sub>1</sub>

화합물 3: 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13,14-디하이드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub>

화합물 4: 13,14-디하이드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGF<sub>2a</sub>-메틸 에스테르

화합물 5: 11-데하이드록시-13,14-디하이드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>1</sub>

화합물 6: 13,14-디하이드로-15-케토-PGE<sub>1</sub>

화합물 7: 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13,14-디하이드로-15-케토-16,16-디플루오로-20-에틸-PGE<sub>1</sub>-이소프로필 에스테르

화합물 8: 13,14-디하이드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE<sub>2</sub>