



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101829120 B

(45) 授权公告日 2013. 09. 18

(21) 申请号 201010157451. 8

(22) 申请日 2000. 07. 13

(30) 优先权数据

60/143, 627 1999. 07. 14 US

(62) 分案原申请数据

00810238. 4 2000. 07. 13

(73) 专利权人 苏坎波公司

地址 瑞士楚格

(72) 发明人 上野隆司

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 林森

(51) Int. Cl.

A61K 31/5575(2006. 01)

A61P 27/02(2006. 01)

A61P 1/02(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1140057 A, 1997. 01. 15,

C. PHOLPRAM00 ET AL. Secretory effect
of prostaglandins on the rabbit lacrimal

gland in vivo. 《PROSTAGLANDINS AND
MEDICINE》. 1979, 第 3 卷(第 3 期),

N. TAIRA ET AL. Prostaglandin F2alpha as
a potent excitant of the parasympathetic
postganglionic neurons of the dog salivary
gland. 《LIFE SCIENCES》. 1973, 第 13 卷(第 5
期),

审查员 张丽芳

权利要求书2页 说明书18页

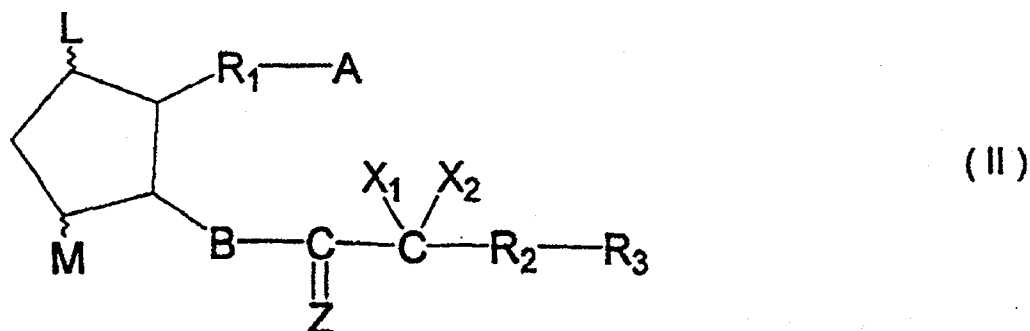
(54) 发明名称

用于治疗外分泌障碍的组合物

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗外分泌障碍的组合物。
本发明公开了一种包含作为有效成分的脂肪酸衍
生物、用于治疗外分泌障碍的组合物。本发明的组
合物可用于治疗至少一种选自以下的病症:包括
基础分泌泪液分泌障碍在内的眼泪分泌减少、干眼
综合征、唾液分泌减少和口干燥综合征。

1. 通式 (II) 所示的前列腺素样化合物在制备用于治疗外分泌障碍的药物组合物中的用途：



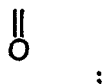
其中

L 和 M 为氢、羟基或氧代, 其中 L 和 M 中至少一个为非氢的基团；

A 为 $-COOH$ 或其 C1-6 烷基酯或其药学上可接受的盐；

B 为 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH=CH-$ ；

Z 为



X_1 和 X_2 为氢或卤素；

R_1 为二价饱和或不饱和直链或支链 C1-10 脂族烃残基；

R_2 为单键或者直链或支链 C1-6 亚烃基；和

R_3 为直链或支链 C1-6 烷基。

2. 权利要求 1 的用途, 其中所述外分泌障碍是干眼综合征。

3. 权利要求 1 的用途, 其中所述外分泌障碍是眼泪分泌减少。

4. 权利要求 1 的用途, 其中所述外分泌障碍是口干燥综合征。

5. 权利要求 1 的用途, 其中所述外分泌障碍是唾液分泌减少。

6. 权利要求 1 的用途, 其中所述前列腺素样化合物是一种 PG 受体激动剂。

7. 权利要求 1 的用途, 其中所述组合物适合于眼给药。

8. 权利要求 7 的用途, 其中所述组合物被配制为滴眼剂。

9. 权利要求 1 的用途, 其中所述组合物适合于给予口腔。

10. 权利要求 9 的用途, 其中所述组合物被配制为舌下片。

11. 权利要求 1 的用途, 其中 X_1 和 X_2 中至少一个为卤素。

12. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物选自：

13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGE₁、

15-脱羟基-13,14-二氢-14,15-脱氢-16-酮-17,17-二氟-PGE₁-甲酯、13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-20-乙基-PGE₁、

2-脱羧基-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGE₁、13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGF_{2α}-甲酯、

11-脱羟基-13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGE₁、

13,14-二氢-15-酮-PGE₁、

2-脱羧基-2-(2-羧乙基)-13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-20-乙基-PGE₁-异丙酯及
13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGE₂。

用于治疗外分泌障碍的组合物

[0001] 本申请是申请号为 00810238.4、申请日为 2000 年 7 月 13 日、发明名称为用于治疗外分泌障碍的组合物的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于治疗外分泌障碍的组合物，具体地说，涉及用于治疗包括干眼综合征在内的眼泪分泌减少以及包括口干综合征在内的唾液分泌减少的组合物。本发明也涉及用于治疗外分泌障碍的方法以及应用某些化合物生产治疗外分泌障碍的药用组合物。

背景技术

[0003] 外分泌物是直接来自外分泌腺细胞排出的排出物或者通过排泄管等排出到身体表面或排进腔中的排出物。眼泪和唾液是典型的外分泌物，也包括来自鼻粘膜或呼吸道粘膜的分泌物、来自胃或肠的分泌物、来自阴道、出汗等的排出物。由外分泌障碍引起的病症包括身体各个部分的干燥，例如“干眼综合征”（干眼病）、“口干综合征”（口干）、“鼻干燥综合征”（鼻干燥）、“皮肤干燥综合征”（干皮病）和“阴道干燥综合征”（症状为阴道干燥）；以及由于外分泌的抑制引起的慢性胰腺炎、慢性胃炎和慢性支气管炎。

[0004] “斯耶格伦综合征（Sjögren's syndrome）”是一种自身免疫病，是各种各样已知和未知的病因并且可以引起外分泌障碍的疾病之一。斯耶格伦综合征的特征在于由于炎性细胞浸润到外分泌腺的腺泡和排泄管周围而引起的干燥病症，所述综合征导致腺泡和排泄管的上皮细胞的破坏和萎缩。典型的症状包括眼和口干，以及皮肤、鼻、咽、支气管、外阴和阴道的干燥。例如，呼吸道干燥可以诱发肺部感染，并且有时可以引起严重的疾病，例如可以导致死亡的肺炎。另一个重要病因是衰老。虽然外分泌障碍可以引起如上所述的严重疾病，但是迄今为止，可有效用于所述障碍的只有症状疗法，例如人工水合作用。因此，一直希望开发出改善外分泌抑制的基础疗法（fundamental treatment）。

[0005] 由所述外分泌障碍引起的疾病之一是包括干眼综合征在内的眼泪分泌减少，所述疾病目前已经是医学领域和药学领域中极其关注的疾病。

[0006] 干眼综合征定义为无论是否存在角膜和结膜病变都具有眼泪减少或在眼泪质量方面发生改变的病症（Yamada 等，GANKI 43, 1289-1293 (1992)）。它包括在患有以下病症的患者中发现的眼干燥病症：眼泪分泌减少、无泪、干眼病、斯耶格伦综合征、干性角膜结膜炎、史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome）、眼类天疱疮、睑缘炎和糖尿病等；白内障手术后眼干燥；变应性结膜炎相关的眼干燥；以及年龄相关的干眼综合征。此外，干眼也包括由于长时间的视频显示终端（VDT）操作、由于空调引起的室内干燥等诱发的眼泪分泌减少患者中发现的病症。

[0007] 有各种各样的干眼综合征的病因，所述病因包括上述病因和尚未鉴定出的病因。然而，目前已经有效用于干眼综合征的只有姑息疗法，包括给予人工泪液，以增加保留在结膜囊内的眼泪量，由此缓解主观症状或保护眼睛抵抗干燥。一直希望提供能够产生令人满意疗法（包括改善眼泪分泌减少）的组合物。

[0008] 眼泪分泌被分为基础眼泪分泌和反射眼泪分泌。基础眼泪分泌是在通常情况下眼睑打开时的眼泪分泌,并且认为是主要来自副泪腺,例如克劳泽腺(Kraus gland)和沃尔弗林腺(Wolfring gland)。另一方面,反射眼泪分泌是对角膜结膜表面、鼻粘膜等中的某些刺激应答的眼泪分泌,或者伴随情绪变化例如悲伤或高兴的眼泪分泌。反射眼泪分泌被认为来自主泪腺。就干眼综合征的症状而论,改善基础眼泪分泌即在通常情况下眼睑打开时的眼泪分泌的减少是极其重要的。

[0009] 此外,由外分泌障碍引起的疾病也包括唾液分泌减少,所述唾液分泌减少有时可以同时有口干干燥综合征(口干干燥症)。在口干干燥患者中,唾液分泌量的减少引起唇和口腔的干燥,并且可以诱发渴感、口腔粘膜的干燥病、刺痒、咀嚼困难和消化不良。另外,在患有口干干燥综合征的患者中,食物可能仍保留在口腔内,并且可以导致龋齿。

[0010] 有各种各样的引起口干干燥综合征的病因。例如,系统因素包括热病、脱水、内分泌病(粘液水肿、巴塞多病(Basedow's disease、尿崩症等)、代谢紊乱(糖尿病、尿毒症、肝硬化等)、维生素A或维生素B缺乏、自身免疫病(斯耶格伦综合征、进行性硬皮病等)、贫血、出血、衰老、各种药物(镇静药、副交感神经阻滞药、抗组胺药等)。局部因素包括涎腺炎、唾液腺萎缩、放疗后遗症和畸形(外胚层发育不良等)。

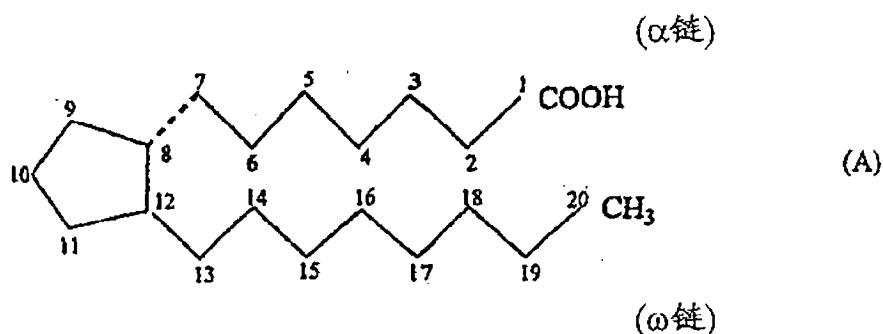
[0011] 如上所述,有各种各样已知和未知的引起口干干燥综合征的病因。然而,目前已经有效用于口干干燥综合征的只有姑息疗法,例如整天少量多次地喝液体、咀嚼口香糖等、以及使用人工唾液。一直希望提供能够产生基础疗法的组合物,使得改善唾液分泌的减少。

[0012] 一般而言,一个健康正常人一天通过一对左右大唾液腺(包括腮腺、下颌下腺和舌下腺)和小唾液腺(包括唇腺、舌腺、腭腺和颊腺)排出1-1.5升唾液。排出唾液以应答刺激物,所述刺激物可能对身体有害以稀释刺激物或保持生理pH值;以及帮助咀嚼和吞咽食物。此外,唾液溶解食物,由此使人能品尝食物;并且通过在人口腔内保持湿润状态帮助人流利地讲话。有两种类型的唾液:一种是在没有特定刺激物时连续不断地少量排出的连续型唾液,另一种是根据食物刺激、颌运动、辨味等排出的反射型唾液。总之,唾液分泌是基本生理功能中的其中一种,因此改善唾液分泌的减少在治疗口干干燥综合征中是特别重要的。

[0013] 过去,一直认为某些脂肪酸是必需的,并且从营养观点来看需要摄取足量的脂肪酸。现在,已经研究了各种各样脂肪酸的生物活性并且已经注意到亚油酸、花生四烯酸、 α -亚麻酸、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)的活性。在体内,分别是亚油酸通过二-高- γ -亚麻酸转化成花生四烯酸; α -亚麻酸通过二十碳五烯酸(EPA)转化成二十二碳六烯酸(DHA);二-高- γ -亚麻酸被转化成I型前列腺素(PG_1),花生四烯酸被转化成II型前列腺素(PG_2)或IV型白三烯(LT_4),而二十碳五烯酸被转化成III型前列腺素或V型白三烯(LT_5)。

[0014] 前列腺素(下文称为PG(s))是一类有机羧酸的成员,所述前列腺素在人或大多数其它哺乳动物的组织或器官中含有并且表现出各种各样的生理活性。在自然界发现的PGs(原始PGs)一般具有如式(A)中所示的前列腺烷酸骨架:

[0015]



[0016] 另一方面,某些合成的类似物具有一个修饰的骨架。按照五元环部分的结构,原始PGs可分为PGAs、PGBs、PGCs、PGDs、PGEs、PGFs、PGGs、PGHs、PGIs和PGJs;而根据碳链部分上的不饱和键的数目和位置,原始PGs还可分为以下三种类型:

[0017] 下标1:13,14- 不饱和的 -15-OH

[0018] 下标2:5,6- 和 13,14- 二不饱和的 -15-OH

[0019] 下标3:5,6-、13,14- 和 17,18- 三不饱和的 -15-OH。

[0020] 此外,按照位置9上的羟基构型,将所述PGFs分为α型(羟基属于α-构型)和β型(羟基属于β-构型)。

[0021] 另外,某些15-酮(即在位置15上具有一个氧代基代替羟基)前列腺素和13,14-二氢-15-酮-前列腺素被认为是由原始PGs在体内的代谢过程中通过酶促作用天然产生的物质。在例如EP-A-0281239(对应于JP-A-104040/89)、EP-A-0281480(对应于JP-A-52753/89)、EP-A-0289349(对应于JP-A-151552/89)、EP-A-0453127(JP-A-58992/95)和EP-A-0690049(对应于JP-A-48665/96)中已经公开了15-酮PGs。这些引用的参考文献都通过引用结合到本文中。

[0022] 例如,当将一种类型的原始PG诸如PGE₂或PGF₂α(两种均为脂肪酸衍生物)以诱发结膜充血的刺激量滴注到眼中时,流泪与充血将同时发生。然而,以低到不诱发任何结膜充血的剂量时,关于包括PGs在内的脂肪酸衍生物在眼泪分泌、既不受刺激物影响又不受唾液分泌影响的基础眼泪分泌方面的效应尚不了解。

[0023] 发明概述

[0024] 本发明的一个目的是提供用于治疗外分泌障碍的组合物和方法,尤其是可用于治疗至少一种选自以下一种病症的那些组合物和方法:眼泪分泌减少、干眼综合征、唾液分泌减少和口干燥综合征。

[0025] 本发明人发现,在低到不诱发任何结膜充血的剂量时,脂肪酸衍生物可以改善眼泪分泌减少、改善不受刺激物影响的基础眼泪分泌以及改善干眼病。另外,本发明人还发现,所述脂肪酸衍生物也可以改善唾液分泌减少以及改善口干燥症。

[0026] 因此,本发明提供用于治疗外分泌障碍的组合物,尤其是用于治疗以下病症的组合物:眼泪分泌减少、干眼综合征、唾液分泌减少或口干燥综合征,所述组合物包含一种作为有效成分的脂肪酸衍生物。

[0027] 本发明也提供用于治疗外分泌障碍的方法,所述方法包括将一种有效量的脂肪酸给予需要所述治疗的受治疗者。

[0028] 本发明还提供脂肪酸衍生物的应用,用于制备治疗外分泌障碍的药用组合物。

[0029] 按照本发明,术语“脂肪酸”不仅包括上述亚油酸、二-高-γ-亚麻酸、花生四烯

酸、 α -亚麻酸、二十碳五烯酸 (EPA) 和二十二碳六烯酸 (DHA), 而且包括包含至少一个羧酸部分的化合物, 而与链上无论是否存在双键、环基或取代基、无论链上的碳原子数目、双键的位置或数目、或修饰无关。另外, 所述脂肪酸衍生物不仅包括如上所述的脂肪酸, 而且包括前列腺素样化合物、白三烯样化合物、血栓烷、羟基二十碳四烯酸、过氧羟基二十碳四烯酸或它们的衍生物, 其中所述前列腺素样化合物包括衍生自所述脂肪酸的 PGs。

[0030] 此外, 在本发明中, 所述脂肪酸衍生物也包括在末端碳原子上至少具有 $-COOH$ 或 $-CH_2OH$ 或其官能衍生物 (盐、酯、醚、酰胺等) 的化合物, 而与链上是否存在双键、环基或取代基、无论链上的碳原子数目、双键的位置或数目、或修饰无关。

[0031] 按照本发明, 术语“前列腺素样化合物” (下文称为“PG 样化合物”) 包括具有前列腺烷酸基本结构的化合物的任何衍生物或取代衍生物, 而与五元环的构型、 α 链或 ω 链中的双键数目、是否存在羟基和氧代基或任一其它取代基、或任一其它修饰无关。由于本发明的 PG 样化合物可以具有作为 PG-受体诸如 EP 受体、FP 受体、IP 受体、TP 受体或 DP 受体的激动剂的活性, 因此本发明的“PG 样化合物”可以包括每种具有 PG-受体激动剂活性的化合物, 而无论其结构如何。

[0032] 本文所用的 PG 样化合物的命名原则是基于在以上式 (A) 中代表的前列腺烷酸的编号系统。

[0033] 式 (A) 显示了 C-20 的基本骨架, 但是本发明中的 PG 样化合物不限于具有相同碳原子数目的那些化合物。在式 (A) 中, 构成 PG 化合物基本骨架的碳原子编号始于羧酸 (编号为 1), 而将 α -链中的碳原子朝五元环方向编号为 2-7, 所述环中的碳原子编号为 8-12, 而 ω -链中的那些碳原子编号为 13-20。当 α -链中的碳原子数目减少时, 则从位置 2 开始按顺序删除所述号数; 而当 α -链中的碳原子数目增加时, 则将化合物命名为在位置 2 上具有相应取代基代替羧基 (C-1) 的取代化合物。同样, 当 ω -链中的碳原子数目减少时, 则从位置 20 开始按顺序删除所述号数; 当 ω -链中的碳原子数目增加时, 则将超过位置 20 的碳原子命名为取代基。除非另有说明, 否则所述化合物的立体化学与上述式 (A) 的立体化学相同。

[0034] 一般而言, PGD、PGE 和 PGF 中的每个表示在位置 9 和 / 或 11 具有羟基的 PG 化合物, 但在本说明书中, 它们也包括在位置 9 和 / 或 11 具有非羟基的取代基的那些 PG 化合物。这样的化合物被称为 9-脱羟基-9-取代的 -PG 化合物或 11-脱羟基-11-取代的 -PG 化合物。将具有氢代替羟基的 PG 化合物简称为 9-脱羟基化合物或 11-脱羟基化合物。

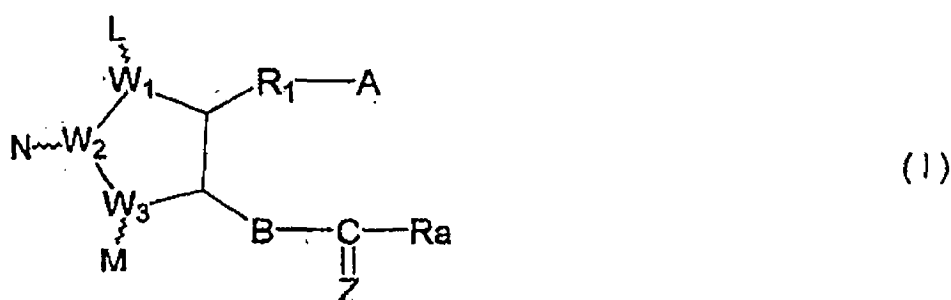
[0035] 如上所述, PG 样化合物的命名原则是基于前列腺烷酸骨架。然而, 在所述化合物具有与前列腺素相似的部分结构的情况下, 可以使用“PG”缩写。因此, 将 α -链扩充两个碳原子的 PG 化合物; 即在 α -链中具有 9 个碳原子的 PG 化合物命名为 2-脱羧基-2-(2-羧乙基)-PG 化合物。同样, 将在 α -链中具有 11 个碳原子的 PG 化合物命名为 2-脱羧基-2-(4-羧丁基)-PG 化合物, 而将在 ω -链中具有 10 个碳原子的 PG 化合物命名为 20-乙基-PG 化合物。然而, 也可以按照 IUPAC 命名法对这些化合物进行命名。

[0036] 用于本发明的 PG 样化合物可以包括任何 PG 衍生物。因此, 例如, 在位置 13-14 上具有双键以及在位置 15 具有羟基的 PG_1 化合物、在位置 5-6 上具有另一个双键的 PG_2 化合物、在位置 17-18 上具有再一个双键的 PG_3 化合物、在位置 15 具有一个氧代基代替羟基的 15-酮-PG 化合物、在位置 15 具有一个氢原子代替羟基的 15-脱羟基-PG 化合物、或者其中

在位置 13-14 上的双键为单键的 13,14-二氢 -PG 化合物或者其中在位置 13-14 上的双键为三键的 13,14-二脱氢 -PG 化合物。此外,取代化合物及衍生物的实例包括其中在上述化合物的 α -链中的末端羧基被酯化的化合物、它们的生理学上可接受的盐、其中减少或增加 α -链或 ω -链中碳原子数目的化合物、在 α -链或 ω -链上具有侧链(例如,1-3 个碳原子)的化合物、在五元环上具有取代基(例如羟基、卤、低级烷基、羟基(低级)烷基、和氧代、或双键)的化合物、在 α -链上具有取代基(例如卤、氧代、芳基和杂环基)的化合物、在 ω -链上具有取代基(例如卤、氧代、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基和杂环氧基)的化合物、以及 ω -链(所述 ω -链比正常前列烷酸的 ω -链短)末端上具有取代基(例如低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基和杂环氧基)的化合物。

[0037] 式(I)代表用于本发明的一种优选的化合物:

[0038]



[0039] 其中 W_1 、 W_2 和 W_3 为碳原子或氧原子,

[0040] L、M 和 N 为氢、羟基、卤、低级烷基、羟基(低级)烷基或氧代,其中 L 和 M 中至少一个为非氢的基团,并且所述五元环可以具有至少一个双键;

[0041] A 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物;

[0042] B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

[0043] Z 为

[0044]



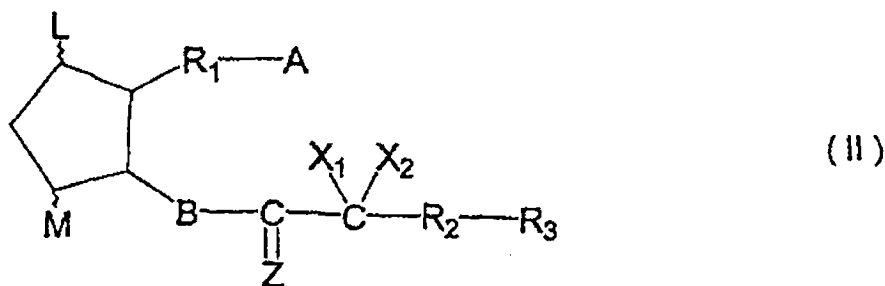
[0045] 其中 R_4 和 R_5 为氢、羟基、卤、低级烷基、低级烷氧基或羟基(低级)烷基,其中 R_4 和 R_5 不同时为羟基和低级烷氧基;

[0046] R_1 为二价饱和或不饱和低级-中级(lower-medium)脂族烃残基,所述残基来被取代或被以下基团取代:卤、氧代、羟基、低级烷基、芳基或杂环基;和

[0047] R_a 为基未被取代或被以下基团取代的饱和或不饱和低级-中级脂族烃残:卤、氧代、低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环(低级)烷基、环(低级)烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环氧基;环(低级)烷基;环(低级)烷氧基;芳基;芳氧基;杂环基;杂环氧基。

[0048] 通式(II)代表上述化合物中的一组特别优选的化合物:

[0049]



[0050] 其中 L 和 M 为氢、羟基、卤、低级烷基、羟基（低级）烷基或氧代，其中 L 和 M 中至少一个为非氢的基团，并且所述五元环可以具有至少一个双键；

[0051] A 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物；

[0052] B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

[0053] Z 为

[0054]



[0055] 其中 R_4 和 R_5 为氢、羟基、卤、低级烷基、低级烷氧基或羟基（低级）烷基，其中 R_4 和 R_5 不同时为羟基和低级烷氧基；

[0056] X_1 和 X_2 为氢、低级烷基或卤；

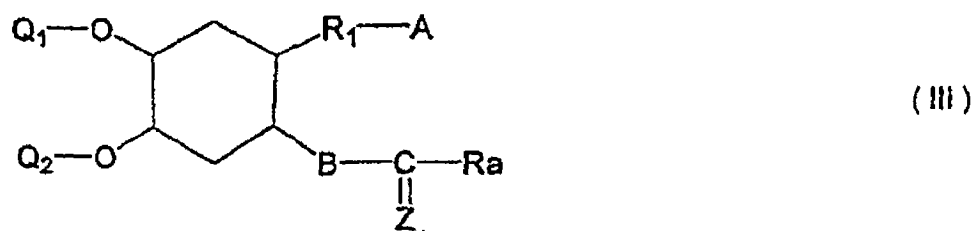
[0057] R_1 为二价饱和或不饱和低级-中级脂族烃残基，所述残基未被取代或被以下基团取代：卤、氧代、羟基、低级烷基、芳基或杂环基；

[0058] R_2 为单键或低级亚烷基；和

[0059] R_3 为低级烷基、低级烷氧基、环（低级）烷基、环（低级）烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环氧基。

[0060] 式 (III) 代表用于本发明的其它优选的化合物：

[0061]



[0062] 其中 Q_1 和 Q_2 为氢或低级烷基，或者 Q_1 和 Q_2 连接在一起形成 $-(\text{CH}_2)_n-$ ，其中 n 为 1、2 或 0，并且六元环可以具有至少一个双键；

[0063] A 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或其官能衍生物；

[0064] B 为单键、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

[0065] Z 为

[0066]



[0067] 其中 R_4 和 R_5 为氢、羟基、卤、低级烷基、低级烷氧基或羟基（低级）烷基，其中 R_4 和 R_5 不同时为羟基和低级烷氧基；

[0068] R_1 为二价饱和或不饱和低级 - 中级脂族烃残基，所述残基未被取代或被以下基团取代：卤、氧代、羟基、低级烷基、芳基或杂环基；

[0069] R_a 为未被取代或被以下基团取代的饱和或不饱和低级 - 中级脂族烃残基：卤、氧代、羟基、烷基、低级烷氧基、低级烷酰氧基、环（低级）烷基、环（低级）烷氧基、芳基、芳氧基、杂环基或杂环氧基；环（低级）烷基；环（低级）烷氧基；芳基；芳氧基；杂环基；杂环氧基；和

[0070] 所述六元环可以任选地具有一个或更多个双键并且可以任选地包含一个共轭体系。

[0071] 在上述化合物 (III) 中，一种优选的化合物是六元环中的苯环类型化合物。

[0072] 在上述结构式中， R_1 和 R_a 定义中的术语“不饱和的”用来包括至少一个或更多个双键和 / 或三键，所述双键和 / 或三键在主链和 / 或侧链的碳原子之间是独立地、分开地或连续地存在。按照通用命名原则，在两个连续位置之间的不饱和键由通过指示所述两个位置中较小的数目来表示，而两个远侧位置之间的不饱和键通过指示所述两个位置来表示。优选的不饱和键是位置 2 上的一个双键以及位置 5 上的一个双键或三键。

[0073] 术语“低级 - 中级脂族烃”是指具有 1-14 个碳原子的直链或支链

[0074] 的烃，其中所述侧链最好是具有 1-3 个碳原子。优选的 R_1 具有 1-10 个碳原子、更优选 1-8 个碳原子，优选的 R_a 具有 1-10 个碳原子、更优选 1-8 个碳原子。

[0075] 术语“卤”包括氟、氯、溴和碘。

[0076] 术语“低级”是指具有 1-6 个碳原子的基团（除非另有说明）。

[0077] 术语“低级烷基”是指具有 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃类，例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0078] 术语“低级烷氧基”是指低级烷基 -O-，其中所述低级烷基是如上所述的低级烷基。

[0079] 术语“羟基（低级）烷基”是指被至少一个羟基基团取代的如上所述的烷基，例如羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基和 1-甲基-1-羟乙基。

[0080] 术语“低级烷酰氧基”是指由式 $RCO-O-$ 表示的基团，其中 $RCO-$ 为通过如上所述的低级烷基的氧化作用生成的酰基，例如乙酰基。

[0081] 术语“低级环烷基”是指通过如上所述的含有 3 个或 3 个以上的碳原子的低级烷基环化生成的基团，例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0082] 术语“环（低级）烷氧基”是指由式环烷基 -O- 表示的基团，其中环烷基为如上所述的环境基。

[0083] 术语“芳基”包括可以被取代的芳烃环（最好是单环基），例如，苯基、甲基苯基和二甲基苯基。在这种情况下取代基的实例包括卤和卤取代的低级烷基，其中卤原子和低级烷基如上所述。

[0084] 术语“芳氧基”是指由式 $ArO-$ 表示的基团，其中 Ar 为如上所述的芳基。

[0085] 术语“杂环基”包括单环至三环、最好是单环的杂环基,所述杂环基为具有任选取代的碳原子以及 1-4 个、最好是 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的 1 种或 2 种杂原子的 5-14 元环、最好是 5-10 元环。杂环基的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、呋咱基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基(pyrazyl)、2-吡咯啉基、吡咯烷基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基、喹唑啉基、呋嗪基、吡嗪基、菲啶基、苯并咪唑基、苯并咪唑酮基、苯并噻唑基、吩噻嗪基。在这种情况下取代基的实例包括卤和卤取代的低级烷基,其中卤原子和低级烷基如上所述。

[0086] 术语“杂环氧基”是指由式 $\text{HcO}-$ 表示的基团,其中 Hc 为如上所述的杂环基。

[0087] 术语 A 的“官能衍生物”包括盐(最好是药学上可接受的盐)、醚、酯和酰胺。

[0088] 合适的“药学上可接受的盐”的实例包括通常使用的无毒的盐与无机碱形成的盐,例如碱金属盐(钠盐、钾盐等);碱土金属盐(钙盐、镁盐等);铵盐;与有机碱形成的盐,例如胺盐(例如甲胺盐、二甲胺盐、环己胺盐、苄胺盐、哌啶盐、乙二胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、三(羟甲基氨基)乙烷盐、一甲基单乙醇胺盐、赖氨酸盐、普鲁卡因盐和咖啡因盐);碱性氨基酸盐(例如精氨酸盐和赖氨酸盐);四烷基季铵盐等等。可以按照常规方法或盐交换,从例如相应的酸和碱制备这些盐。

[0089] 所述醚的实例包括烷基醚,例如低级烷基醚,诸如甲基醚、乙基醚、丙基醚、异丙基醚、丁基醚、异丁基醚、叔丁基醚、戊基醚和 1-环丙基乙基醚;以及中级或高级烷基醚,例如辛基醚、二乙基己基醚、月桂基醚和鲸蜡基醚;不饱和醚,例如油基醚和亚麻基(linolenyl)醚;低级链烯基醚,例如乙烯基醚、烯丙基醚;低级炔基醚,例如乙炔基醚和丙炔基醚;羟基(低级)烷基醚,例如羟乙基醚和羟异丙基醚;低级烷氧基(低级)烷基醚,例如甲氧基甲基醚和 1-甲氧基乙基醚;任选取代的芳基醚,例如苯基醚、甲苯磺酰基醚、叔丁基苯基醚、水杨基醚、3,4-二甲氧基苯基醚和苯甲酰氨基苯基醚;和芳基(低级)烷基醚,例如苄基醚、三苯甲基醚和二苯甲基醚。

[0090] 所述酯的实例包括脂族酯,例如,低级烷基酯,诸如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯和 1-环丙基乙酯;低级链烯基酯,例如乙烯基酯、烯丙酯;低级炔基酯,例如乙炔基酯和丙炔基酯;羟基(低级)烷基酯,例如羟基乙酯;和低级烷氧基(低级)烷基酯,例如甲氧基甲酯和 1-甲氧基乙酯以及例如任选取代的芳基酯,例如苯酯、甲苯磺酸酯、叔丁基苯酯、水杨酸酯、3,4-二甲氧基苯酯和苯甲酰胺苯酯;和芳基(低级)烷基酯,例如苄酯、三苯甲基酯和二苯甲基酯。酰胺的一个实例包括单低级烷基酰胺或二低级烷基酰胺,例如甲酰胺、乙酰胺和二甲基酰胺;芳基酰胺,例如 N-(某)酰苯胺和 N-某酰基甲苯胺;和烷基磺酰胺或芳基磺酰胺,例如甲磺酰胺、乙磺酰酰胺和甲苯磺酰胺。

[0091] L 和 M 的优选实例包括羟基和氧代,并且尤其是 M 为羟基而 L 为氧代,这提供了一个所谓的 PGE 型的五元环结构。

[0092] A 基团的优选实例包括 $-\text{COOH}$ 、及其药学上可接受的盐、酯和酰胺。

[0093] 在式 (I) 和 (II) 中, B 最好为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 这提供了所谓的 13,14-二氢型的结构。

[0094] 在式 (III) 中, B 最好为单键。

[0095] 在式 (I) 和 (II) 中, Z 最好为 $=\text{O}$, 这提供了所谓的酮型的结构。

[0096] 在式 (III) 中, Z 最好为羟基。

[0097] X_1 和 X_2 的优选实例为它们中的至少一个为卤、更优选它们两个都为卤、尤其是氟，这提供了所谓的 16,16- 二氟型的结构。

[0098] 优选的 R_1 为含有 2-10 个碳原子、更优选 4-8 个碳原子的烃。

[0099] R_1 的实例包括例如以下基团：

[0100] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0101] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$,

[0102] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$,

[0103] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0104] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0105] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0106] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0107] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0108] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0109] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0110] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

[0111] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0112] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0113] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0114] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0115] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

[0116] 优选的 R_a 为含有 1-10 个碳原子、更优选 1-8 个碳原子的烃，并且尤其是 1 条或 2 条具有含 1 个碳原子的侧链的烃，

[0117] 在以上式 (I) 中的环和 α -链和 / 或 ω -链的构型可以与原始 PGs 的环和 α -链和 / 或 ω -链的构型相同或不同。然而，本发明也包括具有原始类型构型的化合物和非原始类型构型的化合物的混合物。

[0118] 按照本发明的典型化合物的一个实例是 13,14- 二氢 -15- 酮 -16- 一氟 PGE 化合物或 13,14- 二氢 -15- 酮 -16- 二氟 PGE 化合物或其衍生物。

[0119] 当本发明的一种 15- 酮 -PG 化合物在位置 13 和位置 14 之间具有一个饱和键时，该化合物可以通过在位置 11 上的羟基和位置 15 上的酮基之间形成半缩醛而处于酮 - 半缩醛平衡中。

[0120] 如果存在如上所述的这样的互变异构体，则两种互变异构体的比例将随该分子其余部分的结构或所存在取代基的种类而变化。有时，在与另一种异构体相比时，可能主要存在一种异构体。然而，人们将认识到，用于本发明的化合物包括这两种异构体。此外，虽然用于本发明的化合物可以由一种结构式或基于酮 - 型的名称来表示，而与无论是否存在所述异构体无关，但人们将会注意到，这样的结构或名称不是用来消除所述半缩醛型化合物。

[0121] 在本发明中，任何异构体例如单种互变异构体、其混合物、或旋光异构体、其混合物、外消旋混合物及其它立体异构体都可以用于同样的目的。

[0122] 可以根据在 EP-A-0281239 (对应于 JP-A 64-052753)、EP-A-0284180 (对应于 JP-A 01-104040)、EP-A 0289349 (对应于 JP-A 01-151519)、EP-A 0453127 (对应于 JP-A

05-58992)、EP-A 0690049(对应于 JP-A 08-48665)或美国专利第 5369127 号中公开的方法,制备用于本发明的某些化合物。上述参考文献通过引用结合到本文中。或者,这些化合物可以根据与此中描述的方法类似的方法或根据本领域已知的任一种方法来制备。

[0123] 如上所述,本发明的 PG 样化合物的特征之一是一种 PG- 受体(例如 EP- 受体、FP- 受体、JP- 受体、TP- 受体和 DP- 受体)激动剂活性。因此,用于本发明的 PG 样化合物包括任何具有 PG- 受体激动剂活性的化合物(无论其结构如何)。

[0124] 本发明的上述脂肪酸衍生物在以下方面是有效的:治疗外分泌障碍、尤其是治疗包括基础眼泪分泌障碍在内的眼泪分泌减少以及改善和治疗干眼病(即泪液分泌减少并伴随角膜疾病)。此外,所述化合物在改善唾液分泌减少以及改善和治疗口干干燥症方面也是有效的。因此,所述组合物可用于治疗外分泌障碍、尤其是包括基础眼泪分泌障碍在内的眼泪分泌减少和/或干眼病、或唾液分泌减少和/或口干干燥症。

[0125] 本文所用的术语“疗法”或“治疗”是指任何控制受治疗者的病症的方法,包括预防、治愈、缓解所述病症,以及阻止或缓解所述病症的发展。

[0126] 计划用本发明的方法治疗的受治疗者是那些患有外分泌障碍的受治疗者,所述外分泌障碍包括干燥病例如干眼综合征(干眼病)、口干干燥综合征(口干干燥症)、鼻干燥综合征(鼻干燥症)、皮肤干燥综合征(干皮病)、阴道干燥综合征(症状为阴道干燥);由于外分泌的抑制引起的慢性胰腺炎、慢性胃炎和慢性支气管炎。尤其是患有有可能诱发干眼综合征的那些病症的受治疗者,所述病症包括眼泪分泌减少、无泪、干眼病、斯耶格伦综合征、干性角膜结膜炎、史蒂文斯-约翰逊综合征、眼类天疱疮、睑缘炎、糖尿病、白内障手术后和变性性结膜炎。所述病症还有可能由衰老、长期 VDT 操作、空调房的干燥诱发的干眼综合征的那些病症。

[0127] 可以引起口干干燥综合征的系统因素包括热性疾病、脱水、内分泌病(粘液水肿、巴塞多病、尿崩症等)、代谢紊乱(糖尿病、尿毒症、肝硬化等)、维生素 A 或维生素 B 缺乏、自身免疫病(斯耶格伦综合征、进行性硬皮病等)、贫血、出血、衰老、各种药物(镇静药、副交感神经阻滞药、抗组胺药等)。另外,局部因素可以包括涎腺炎、唾液腺萎缩、放疗后遗症、畸形(外胚层发育不良等)等等。

[0128] 外分泌障碍是指观察到可以由任一病因引起的异常外分泌(即分泌的减少或停止)的状态,尤其是具有包括基础眼泪分泌在内的异常泪液分泌和异常唾液分泌的状态。

[0129] 可以通过或者口服或者胃肠外将包含一种作为有效成分的脂肪酸衍生物的组合物给予所述受治疗者来实施本发明的方法。所述组合物的剂型可以为滴眼剂、眼膏、舌下片、糖锭剂、咀嚼片、漱口剂、喷雾剂、软膏、粉剂、粒剂、片剂、胶囊、栓剂和阴道栓剂。优选用于局部应用的剂型,例如滴眼剂、眼膏、舌下片和软膏剂。这些剂型可以按照常规方法中的任一种来制备。

[0130] 可以将本发明的组合物与一种合适的药学上可接受的添加剂进行混合。所述添加剂是一种可以与本发明的不饱和脂肪酸衍生物一起使用的化合物,并且可以包括赋形剂、稀释剂、填充剂、溶剂、润滑剂、辅助剂、粘合剂、崩解剂、包衣剂、包囊化剂(capsulating agent)、软膏基质、栓剂基质、气雾剂基质、乳化剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、等渗剂、缓冲剂、麻醉剂、防腐剂、抗氧化剂、矫味剂、调味剂、着色剂和功能剂(例如,环状糊精和生物可降解的聚合物)。所述添加剂可以根据药学方面的任一参考书来选择。

[0131] 还可以将本发明的组合物与任一药用活性剂进行混合,只要所述活性剂应适合于本发明的目的。

[0132] 在本发明中,脂肪酸衍生物的“有效量”可以根据以下因素而变化:所用的脂肪酸种类,待治疗的病症、患者的年龄和体重,剂型、治疗的持续时间、所需治疗效果等等。例如,当将用于所述疗法的组合物配制为滴眼剂时,可以将含有 0.000001-10.0% (重量)、最好是 0.00001-1.0% (重量) 脂肪酸衍生物的剂型给予每只眼数滴、最好是 1-4 滴,每天数次、最好是每天 1-6 次。当将所述组合物配制为舌下片时,可以将含有 0.000001-10.0% (重量)、最好是 0.00001-1.0% (重量) 脂肪酸衍生物的剂型给予口腔中每天数次、最好是 1-6 次。此外,当将所述组合物配制为软膏剂时,局部给予含有 0.000001-10.0% (重量)、最好是 0.00001-1.0% (重量) 脂肪酸衍生物的剂型每天数次、最好是 1-6 次,可以达到足够的效果。

实施例

[0133] 通过以下实施例将更详细地说明本发明。这些实施例应不被用作本发明的任何限制。

[0134] 试验实施例 1:对正常兔子的全眼泪分泌的效应

[0135] (1) 试验动物

[0136] 使用雄性日本白化兔子 (Std :JW/CSK)。

[0137] (2) 给药方法

[0138] 制备包含 0.001% 13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGE 作为本发明有效成分的眼溶液,并将其用作试验组合物。作为对照,使用不含所述有效成分的所述溶液的溶媒。

[0139] 将每种所述组合物分别滴注 8 只眼,剂量为 30 μ l/ 只眼。给药后,按照以下方法检查眼泪分泌变化的时程。

[0140] (3) 检查

[0141] 全眼泪分泌

[0142] 滴注之前 (0 小时) 和之后 0.5 小时、2 小时、4 小时和 6 小时,测定全眼泪分泌。

[0143] 在无麻醉下,将 Schirmer 试验纸条 (Showa Yakuhin Kako Co.,Ltd.,批号 70080) 的一个边缘插入每个试验动物的结膜囊。1 分钟后,取出所述纸条,从所述纸条上提供的标度读出湿润部分的长度,以确定全眼泪分泌的量。

[0144] (4) 结果

[0145] 全眼泪分泌试验的结果示于表 1 中。给药后,在试验动物和对照动物中都没有观察到刺激反应,例如眼前发红。

[0146] 同时用统计学分析显示这些数据。

[0147] 表 1

[0148]

	受试眼睛的数目	时间(小时)	全眼泪分泌(mm/分钟)
对照组	8	给药前	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
试验组 0.001%	8	给药前	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 [#]

[0149] [#]p < 0.05 ^{##}p < 0.01 :与对照组中相应时间的所述值相比 (Student' s t- 检定)。

[0150] 根据以上结果,在不诱发任何刺激反应(例如眼前发红)的剂量下,包含本发明化合物作为有效成分的试验组引起全眼泪分泌量的显著增加。因此,表明本发明的化合物具有增加眼泪分泌量的活性,而无任何刺激反应。

[0151] 试验实施例2:在兔子干眼综合征模型中所述化合物对全眼泪分泌减少、基础眼泪分泌减少和角膜上皮病变的效应,所述干眼综合征由三叉神经的去除诱发。

[0152] (1) 试验动物

[0153] 使用 15 只雄性日本白化兔子 (Std :JW/CSK)。

[0154] (2) 通过去除三叉神经产生兔子干眼综合征模型

[0155] i) 操作方法

[0156] 以剂量为 1g/kg,将乌拉坦 (ALDRICH) 腹膜内给予枕部毛已被剃掉的兔子。

[0157] 对剃毛区消毒后,从额骨至耳根进行皮肤的中线切开,然后分离骨膜、颞骨和下颌关节突周围的肌组织。分离后,在手术显微镜 (KONAN CAMERA R&I Inc., PMO-50) 下,利用骨钻 (URAWA KOGYO Co., Ltd. MINITOR C-130),在从顶骨中区至颞区的骨中产生一个尺寸为 2×1.5cm 的洞。然后,从颅骨中分离出硬膜,同时将棉球保持插入在颞骨和硬膜之间。对进行分离直到颅底后,朝颅腔中颞骨岩部中界进一步进行分离,以在所述岩部中找到三叉神经。然后,切开半月神经节鼻侧上的约 1-2mm 的硬膜。切开后,横向拉出神经束的两个分支,即三叉神经的第一分支(视神经)和第二分支(上颌神经),然后用巩膜角膜剪剪断。手术后立即确定同侧眼的瞳孔缩小,然后取出保持插入的棉花,并且用缝线将头上的皮肤缝合。手术后,以剂量为 0.1ml/kg 肌内给予抗生素 (MYCILLIN SOL® Meiji)。

[0158] 只对左眼一侧进行三叉神经的去除,而对右眼一侧既不进行三叉神经的去除也不进行假手术。

[0159] 手术后,将处于稳态并且显示全眼泪分泌减少、基础眼泪分泌减少和角膜上皮病变的动物进行以下试验。

[0160] (3) 给药方法

[0161] 将 13,14-二氢-15-酮-16,16-二氟-PGE 用作本发明的有效成分,以制备含 0.0001%和 0.001%所述化合物的试验滴眼剂。作为对照,使用不含所述有效成分的所述滴眼剂的溶媒。

[0162] 每天将每种所述组合物以体积为 30 μ l/只眼滴注至眼睛中,一天两次(于 10:00 和 18:00),持续两周。每个试验组和对照组各处理 5 只眼睛,然后如下检查全眼泪分泌、基础眼泪分泌和角膜上皮病变。

[0163] (4) 检查

[0164] i) 全眼泪分泌(Schirmer 试验)

[0165] 开始滴注之前(0 周)和开始之后 1 周、2 周和 3 周,于检查的当天,在第 1 次滴注之后的 2 小时测定全眼泪分泌。

[0166] 在无麻醉下,将 Schirmer 试验纸条(Showa Yakuhin Kako Co.,Ltd.,批号 70080)的一个边缘插入每个试验动物的结膜囊。1 分钟后,取出所述纸条,从所述纸条上提供的标度读出湿润部分的长度,以确定全眼泪分泌的量。

[0167] ii) 基础眼泪分泌

[0168] 开始滴注之前(0 周)和开始之后 1 周、2 周和 3 周,于检查的当天,在第 1 次滴注之后的 2 小时测定基础眼泪分泌。

[0169] 通过滴注 4%利多卡因(Xylocaine® 4%眼溶液;FujisawaPharmaceutical Co., Ltd.)麻醉角膜结膜,约 5 分钟后,擦掉眼睑周围的滴眼剂和眼泪,并且用 Cochet-Bonnet 型触觉测量器证实角膜结膜感觉的丧失。然后,将 Schirmer 试验纸条的一个边缘插入结膜囊中并且在结膜囊中保持 5 分钟。从所述纸条上的标度读出湿润部分的长度。

[0170] 基础眼泪分泌通过根据从 5 分钟 Schirmer 试验中减去初始 1 分钟数值而得到的 4 分钟数值计算出的每分钟的平均值来表示,使得可以排除结膜囊中保留的眼泪自发体积。

[0171] iii) 角膜上皮病变

[0172] 开始滴注之前(0 周)和开始之后 1 周、2 周和 3 周,于检查的当天,在第 1 次滴注之后的 2 小时评价角膜上皮病变。

[0173] 将每只动物放在一个不锈钢固定架中,然后给予滴注 50 μ l 1%玫瑰红和 1%荧光素的混合物,以将其角膜结膜上皮染色。按照表 2 中所示的标准评价所述上皮上的染色区,即异常区。

[0174] 表 2

[0175]

计分	角膜结膜的染色区
0	无
0.5	仅一部分被轻微染色
1	染色区小于 1/4
2	染色区大于 1/4 但小于 1/2

3	染色区大于 1/2 但小于 3/4
4	染色区大于 3/4

[0176] (5) 结果

[0177] 全眼泪分泌的结果示于表 3 中,基础眼泪分泌的结果示于表 4 中,角膜上皮病变的结果示于表 5 中. 也用所述数据显示统计学分析。

[0178] 表 3

[0179]

	眼睛的数目	时间 (周)	全眼泪分泌 (mm/ 分钟)
手术前	15	—	5.23±0.33
手术后	15	—	3.10±0.28**
对照组	5	给药前	3.10±0.40**
	5	1	4.40±1.21
	5	2	3.80±0.64*
	5	3	3.90±0.90
试验组 0.0001%	5	给药前	3.00±0.61**
	5	1	7.10±0.51***+
	5	2	6.60±0.37***++
	5	3	6.30±0.68++
试验组 0.001%	5	给药前	3.20±0.51**
	5	1	11.20±0.51***+++
	5	2	10.50±0.57***+++
	5	3	9.90±0.81***+++

[0180] *p < 0.05 **p < 0.01 :与手术前的所述值相比 (Student 的 t- 检定)

[0181] +p < 0.05 ++p < 0.01 :与对照组中的相应时间的所述值相比 (Student 的 t- 检定)

[0182] #p < 0.05 ##p < 0.01 :与每个处理组中 0 时间 (给药前) 的所述值相比。

[0183] 表 4

[0184]

	眼睛的数目	时间 (周)	基础眼泪分泌 (mm/ 分钟)
手术前	15	—	1.45±0.10
手术后	15	—	0.43±0.05[***]

对照组	5	给药前	$0.43 \pm 0.10^{**}$
	5	1	$0.88 \pm 0.21^*$
	5	2	$0.73 \pm 0.22^{**}$
	5	3	$0.73 \pm 0.18^{**}$
试验组 0.0001%	5	给药前	$0.43 \pm 0.06^{[**]}$
	5	1	$1.53 \pm 0.26^{[+]}$
	5	2	$1.60 \pm 0.11^{**++}$
	5	3	$1.48 \pm 0.17^{#[++]}$
试验组 0.001%	5	给药前	$0.43 \pm 0.08^{**}$
	5	1	$2.00 \pm 0.12^{*##++}$
	5	2	$2.00 \pm 0.18^{*##++}$
	5	3	$2.00 \pm 0.14^{*##++}$

[0185] $^{[**]}$ p < 0.01 :与手术前的所述值相比 (Aspin-Welch 检定)

[0186] * p < 0.05 ** p < 0.01 :与每个组中手术前的所述值相比 (Student' s t- 检定)

[0187] $^{++}$ p < 0.01 :与对照组中的相应时间的所述值相比 (Student' s t- 检定)

[0188] $^{[+]}$ p < 0.05 $^{[++]}$ p < 0.01 :与对照组中的相应时间的所述值相比 (Aspin-Welch 检定)

[0189] $^{\#}$ p < 0.05 $^{\#\#}$ p < 0.01 :与每个试验组中 0 时间 (给药前) 的所述值相比 (Student' s t- 检定).

[0190] 表 5

[0191]

	眼睛的数目	时间 (周)	角膜结膜病变 (计分)
手术前	15	—	0.07 ± 0.05
手术后	15	—	$2.93 \pm 0.15^{[***]}$
对照组	5	给药前	$2.80 \pm 0.20^{[***]}$
	5	1	$1.90 \pm 0.51^{[***]}$
	5	2	$1.60 \pm 0.58^{[***]}$
	5	3	$1.50 \pm 0.32^{[***]++}$
试验组 0.0001%	5	给药前	$3.00 \pm 0.32^{[***]}$
	5	1	$1.00 \pm 0.27^{[*]++}$
	5	2	$0.50 \pm 0.16^{[*]++}$
	5	3	$0.40 \pm 0.19^{\#++}$

试验组 0.001%	5	给药前	$3.00 \pm 0.32^{[*]}$
	5	1	$0.70 \pm 0.34^{++}$
	5	2	$0.10 \pm 0.10^{[++]}$
	5	3	$0.10 \pm 0.10^{[##][++]}$

[0192] $^{[*]}p < 0.05$ $^{[**]}p < 0.01$:与手术前的所述值相比 (Aspin-Welch 检定)

[0193] $^{++}p < 0.01$:与每个组中手术前的所述值相比 (Student' s t- 检定)

[0194] $^{[++]}p < 0.01$:与对照组中的相应时间的所述值相比 (Aspin-Welch 检定)

[0195] $^{[##]}p < 0.01$:与每个试验组中 0 时间 (给药前) 的所述值相比 (Aspin-Welch 检定)

[0196] 根据以上结果,包含本发明化合物作为有效成分的试验组改善了全眼泪分泌和基础眼泪分泌的减少以及在干眼综合征模型动物中观察到的眼泪分泌减少伴随的角膜结膜病变. 因此,看来本发明的组合物可用于治疗包括基础眼泪分泌障碍在内的眼泪分泌减少以及干眼病即眼泪分泌减少和伴随的角膜结膜病变.

[0197] 试验实施例 3 :唾液分泌的提高

[0198] 测定本发明的组合物对唾液分泌的效应。

[0199] (1) 试验动物

[0200] 使用雄性大鼠和雌性大鼠 (Crj:CD 品系)。每个试验组和对照组都包括 16 只动物。

[0201] (2) 给药方法

[0202] 将 13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₁ 用作本发明的有效成分,以制备含有 0.2mg/ml 所述化合物的试验溶液。

[0203] 一天一次强迫口服给予 5ml/kg 所述溶液 (1mg/kg 所述化合物)。对于对照组的动物,一天一次给予 5ml/kg 不含所述有效成分的溶媒。给药持续进行 4 周。

[0204] (3) 检查

[0205] 每天目测评价试验组和对照组的唾液量。

[0206] (4) 结果

[0207] 在给予本发明的脂肪酸衍生物的动物组中,在开始给药之后的第 10 天,在 16 只大鼠中的 8 只观察到唾液分泌提高,并且在这之后,具有唾液分泌提高的大鼠数目随时间增加。随后至开始后的第 22 天,给予所述组合物的 16 只大鼠中的每只都表现出唾液分泌提高,而在对照组中,所有动物在整个给药期间均保持正常唾液分泌。

[0208] 试验实施例 4 :唾液分泌的提高

[0209] 测定本发明的组合物对唾液分泌的效应。

[0210] (1) 试验动物

[0211] 使用雄性大鼠 (SD 品系)。每个试验组和对照组都包括 8 只动物。

[0212] (2) 给药方法

[0213] 将 13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₁ 用作本发明的有效成分,以制备含有 0.2mg/ml 所述化合物的试验溶液。

[0214] 一天一次强迫口服给予 5ml/kg 所述溶液 (1.0mg/kg 所述化合物)。对于对照组的动物,一天一次给予 5ml/kg 1% 聚山梨醇酯。给药持续进行 10 天。

[0215] (3) 检查

[0216] 第 10 天,在给药后 1 小时测量试验组和对照组的唾液量。在下牙龈和下颌骨之间插入纸滤器 (Schirmer 试验纸条, Showa Yakuhin KakoCo., Ltd.) 的边缘。3 分钟之后,取出纸滤器,根据以下公式计算出唾液重量。

[0217] 唾液重量 = (包括唾液的纸滤器重量) - (纸滤器重量)

[0218] (4) 结果

[0219] 唾液分泌的结果示于表 6 中。

[0220] 表 6

[0221]

	动物的数目	唾液重量 (mg, 平均值 $\pm$ S. E.)
对照组	8	4.6 $\pm$ 0.9
试验组	8	18.1 $\pm$ 5.6*

[0222] *p < 0.05, 与对照组相比 (Mann-Whitney 的 U- 检定)

[0223] 在给予本发明的脂肪酸衍生物的动物组中,与对照组相比,显著增加唾液分泌。

[0224] 试验实施例 5:对正常兔子的全眼泪分泌的影响

[0225] (1) 试验动物

[0226] 使用雄性日本白化兔子。

[0227] (2) 给药方法

[0228] 制备包含本发明有效成分的眼溶液,并将其用作试验组合物。

[0229] 以剂量为 30 μ l/ 只眼,将每种所述组合物单次滴注至眼中。

[0230] (3) 检查

[0231] 眼泪分泌的量

[0232] 滴注之前 (0 小时) 和滴注后 2 小时,测定全眼泪分泌。

[0233] 在无麻醉下,将 Schirmer 试验纸条 (Showa Yakuhin Kako Co., Ltd.) 的一个边缘插入每个试验动物的结膜囊中。1 分钟后,取出所述纸条,从所述纸条上提供的标度读出湿润部分的长度,以确定全眼泪分泌的量。

[0234] 与滴注之前 (0 小时) 相比,在滴注后 2 小时时计算出全眼泪分泌量增加的比率 (%)。

[0235] (4) 结果

[0236] 全眼泪分泌试验的结果示于表 7 中。除该表中的数据外,在给予试验化合物后,没有观察到刺激反应,例如眼前发红。

[0237] 表 7

[0238]

试验化合物	试验化合物的浓度	受试眼睛的数目	全眼泪分泌增加的比率 (%)
化合物 1	30 μ g/g	4	40.7

化合物 2	10 μ g/g	4	52.5
化合物 3	10 μ g/g	4	52.0
化合物 4	3 μ g/g	4	61.8
化合物 5	3 μ g/g	4	43.5
化合物 6	100 μ g/g	4	44.0
化合物 7	2000 μ g/g	4	56.9
化合物 8	1 μ g/g	4	24.8

[0239] 化合物 1 :15- 脱羟基 -13,14- 二氢 -14,15- 脱氢 -16- 酮 -17,17- 二氟 -PGE₁- 甲酯

[0240] 化合物 2 :13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -20- 乙基 -PGE₁

[0241] 化合物 3 :2- 脱羧基 -2-(2- 羧乙基) -13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₁

[0242] 化合物 4 :13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGF_{2 α} - 甲酯

[0243] 化合物 5 :11- 脱羟基 -13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₁

[0244] 化合物 6 :13,14- 二氢 -15- 酮 -PGE₁

[0245] 化合物 7 :2- 脱羧基 -2-(2- 羧乙基) -13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -20- 乙基 -PGE₁- 异丙酯

[0246] 化合物 8 :13,14- 二氢 -15- 酮 -16,16- 二氟 -PGE₂