(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
A61K 31/55

(11) 공개번호 특2002-0002487
(43) 공개일자 2002년01월09일

(21) 출원번호 10-2001-7012399
(22) 출원일자 2001년09월28일
번역문 제출일자 2001년09월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2000/06091
(86) 국제출원출원일자 2000년03월09일
(87) 국제공개번호 WO 2000/57883
(87) 국제공개일자 2000년10월05일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 그레나다, 인도네시아, 인도, 유고슬라비아, 짐바브웨, 가나, 감비아, 크로아티아, 시에라리온, 남아프리카, 모로코, 코스타리카, 도미니카연방,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/126,942 1999년03월29일 미국(US)

(71) 출원인 브리스톨-마이어스스퀴브컴파니
스티븐 비. 데이비스
미합중국 뉴저지주 프린스톤 로렌스빌-프린스톤 로드 사서함 4000

(72) 발명자 포웰,제임스,알.
미국18977펜실바니아주워싱톤크로싱조나단웨이1
홀즈그리프,헨리,에이치.
미국08550뉴저지주웨스트윈저사우스레인193

(74) 대리인 주성민
김영

심사청구 : 없음

(54) 협심증 치료를 위한 바소펩티다제 억제제의 용도

요약

바소펩티다제 억제제, 특히 오마파트리랏은 협심증 증상을 치료하고(하거나) 경감시키는데 유용하다. 바소펩티다제 억제제는 다른 제약 활성제와 함께 사용할 수 있다.

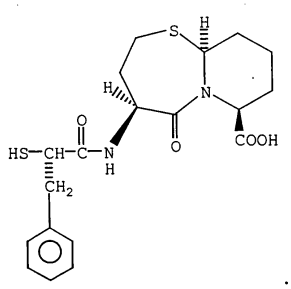
색인어
바소펩티다제 억제제, 오마파트리랏, 협심증

명세서

배경기술

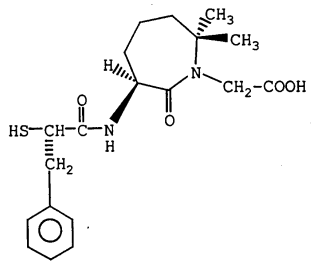
단일 분자 내에서 안지오텐신 변환 효소(ACE) 억제 활성과 뉴트랄 엔도펩티다제 (EC24.11; NEP) 억제 활성을 모두 갖는 화합물들이 지난 수년 동안 특허 및 기술 문헌에 보고되어 왔다. 이들 화합물은 특히 고혈압, 울혈성 심부전 및 신장 질환 치료에서 심혈관제로서 관여한다. 이들 화합물은 바소펩티다제, 이중성 메탈로프로테아제, NEP/ACE 억제제 또는 ACE/NEP 억제제라고도 불린다.

오마파트리랏(omapatrilat)은 현재 임상 평가 중인 바소펩티다제 억제제이다. 오마파트리랏의 화학명은 [4S-[4α(R*),7α,10aβ]]-옥타히드로-4-[(2-메르캅토-1-옥소-3-페닐프로필)아미노]-5-옥소-7H-피리도[2,1-b][1,3]티아제핀-7-카르복실산이고 그의 구조는 하기와 같다.



오마파트리랏, 그의 제법 및 심혈관 질환 치료에서의 그의 용도가 로블(Robl)의 미국 특허 제5,508,272호에 기재되어 있다.

BMS 189,921은 현재 임상 평가 중인 또다른 바소펩티다제 억제제이다. BMS 189,921의 화학명은 [S-(R*,R*)]-헥사히드로-6-[(2-메르캅토-1-옥소-3-페닐프로필)아미노]-2,2-디메틸-7-옥소-1H-아제핀-1-아세트산이고 그의 구조는 하기와 같다.



BMS 189,921, 그의 제법 및 심혈관 질환 치료에서의 그의 용도가 카라니우스키(Karanewsky) 등의 미국 특허 제5,552,397호에 기재되어 있다.

< 발명의 개요 >

본 발명은 협심증 증상을 치료하고(하거나) 경감시키는 바소펩티다제 억제제의 용도에 관한 것이다. 오마파트리랏 또는 제약상 허용되는 그의 염, BMS 189,921 또는 제약상 허용되는 그의 염, 또는 이들의 혼합물이 이러한 용도에 바람직한 바소펩티다제 억제제이다. 오마파트리랏을 사용하는 것이 가장 바람직하다.

본 발명에 따라 협심증을 치료하기 위해서는 1종 이상의 바소펩티다제 억제제를 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 또한, 바소펩티다제 억제제 또는 억제제들을 협심증 치료에 유용한 것으로 알려진 제약 활성제 1종 이상과 함께 사용할 수도 있다. 이러한 활성제에는 지속성 질산염, β-아드레날린성 차단제, 칼슘 침입 차단제, 항혈소판제 등이 포함된다. 병용 치료는 바소펩티다제 억제제 또는 억제제들 또는 제약상 허용되는 그의 염과 다른 항협심증 제제 또는 제제들을 함유하는 단일 투여형을 사용하거나, 각 활성제를 별개의 투여로 동시에 투여하거나, 또는 각 활성제를 별개의 투여로 시간차를 두고 투여할 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 단리된 관류 래트 심장 모델에서 저유량의 허혈 상태 30분 후에 프랭크-스탈링(Frank-Starling) 기울기에 관한 바소펩티다제 억제제 오마프리랏의 영향을 나타내는 그래프이다.

도 2는 동일한 단리된 관류 래트 심장 모델에서 프랭크-스탈링 기울기에 관한 선택적 안지오텐신 변환 효소 억제제 포시노프리랏(fosinoprilat)의 영향을 나타내는 그래프이다.

발명의 상세한 설명

협심증은 전형적으로 가슴의 조임, 답답함 또는 압박감으로 인식되는 흉골하 가슴 불쾌감, 또는 작열감으로 설명된다. 이는 특징상 국소적이지 않다, 즉, 환자는 한 손가락으로 그 위치를 가르키지 않는다. 불쾌감은 왼쪽 어깨 또는 팔, 또는 목 및 턱까지 뻗칠 수 있다. 몇몇 환자들은 그들의 협심증을 심한 " 가스 통증" , 턱, 이, 팔뚝 또는 등에서만 나타나는 불쾌감, 또는 상복부에서 시작해서 가슴으로까지 뻗치는 불쾌감과 같은 좀더 전형적이지 않는 용어들로 설명한다. 몇몇 환자들은 이를 명확하지 않은 불쾌감이 있는 호흡곤란, 즉, 협심증 유사 호흡곤란으로 불리는 증상으로 설명한다.

협심증은 보통은 하나 이상의 심외막 관상 혈관에서 협착성 죽상경화성 병변 때문에, 관상 혈류량을 증가시켜도 충족시킬 수 없는 수준으로 심근의 산소 요구량이 증가하는 경우 발생한다. 따라서, 협심증은 전형적으로 육체적 운동 또는 감정적 스트레스에 의해 발생한다. 안정 협심증을 앓는 대부분의 환자들은 예상대로 불쾌감을 느끼게 되는 특정한 활동 및 상황을 알 수 있으며; 비탈을 걷거나 또는 서두르는 경우가 그 일반적인 예이다. 노작 한계치가 어느 정도 변한다는 것은 드문 일이 아니다. 차가운 날씨, 식사 후 또는 이른 아침에 하는 활동은 협심증을 더 쉽게 일으킬 수도 있다. 몇몇 환자들은 그들의 팔을 머리 위로 올리는 행동이 더욱 불쾌감을 줄 수 있다고 말한다. 일부 환자에게서 협심증에 대한 다양한 노작 한계치는, 고정된 죽상경화성 협착에 의해 혈류량이 제한되는 것은 관상 혈류량의 동적인 변화 (예를 들면, 관상 혈관운동 긴장 상태의 간헐적 증가 때문)가 주된 원인이라는 것을 시사한다. 안정 협심증의 발작은 보통 점진적으로 시작해서 2 내지 10분 동안 지속된다. 불쾌감은 보통 휴식 또는 니트로글리세린의 설하 투여에 의해 즉시 경감된다.

스트레스에 기인한 협심증은 또한 뚜렷한 관상 동맥 협착없이 심각한 대동맥판 협착증, 좌심실비대증 또는 폐동맥 고혈압증 환자에게서 나타난다. 이러한 상태에서는 정상적인 관상 혈류량으로도 높아진 심근 산소 요구량을 충족시키는 것이 부적합할 수 있다. 협착증은 좌심실이 매우 확장된 사람에게서도, 특히 앞선 대동맥판 역류에서와 같이 심확장기의 관상 관류압의 감소가 수반되는 경우에도 발병될 수 있다.

최근에 진행된 협심증, 또는 심각성, 빈도 또는 지속기간이 자발적으로 증가하는 협심증, 특히 가만히 있어도 통증이 수반되는 경우의 협심증을 불안정 협심증이라 한다. 최근에 협심증 징후가 있는 환자, 특히 활동 정도가 적거나 쉬는동안 발생하는 경우도 이 범주 내에 포함된다. 대부분의 불안정 협심증 환자들은 폐쇄성 관상 질환을 앓고 있으며, 증상의 예측할 수 없는 발현 또는 안정 양상에서 불안정 양상으로의 전환은 주로 겹쳐진 혈소판으로 갈라진 죽상경화성 플라크 또는 피브린 풍부 트롬빈으로 인한 것이다. 불안정 양상은 또한 관상외 인자에 의해 촉진될 수도 있다 (이차 불안정 협심증). 예를 들어, 심각한 빈혈 또는 일산화탄소 노출은 산소를 운반하거나 방출하는 혈액의 능력을 제한하며, 관상 질환이 있는 환자가 다른 경우라면 잘 참아낼 수 있는 상태 하에서 협착증을 유발할 수 있다. 또한, 비조절성 전신계 동맥 고혈압, 급속 율동부정 또는 폐질환으로 인한 저산소혈증이 갑상선 기능 항진증을 일으킬 수 있듯이 협착증을 일으킬 수 있다.

프린쯔메탈 (Prinzmetal) 협심증은 안정 협심증과 증상 및 부위가 유사하고 때때로 니트로글리세린에 반응한다. 하지만, 이는 특징상 명백한 유발반응 또는 선행하는 심장 속도 또는 혈압 상승 없이 쉬는 동안 발생한다. 이러한 특징은 그의 기본적 메카니즘인 일시적 관상 동맥 경련으로 설명된다. 발작은 때때로 이른 아침에 일어난다. 프린쯔메탈 협심증을 앓는 몇몇의 환자들은 편두통 또는 레이노현상과 같은 다른 혈관운동 관련 증상이 있는 것으로 보고되었다. 문헌[Internal Medicine, 3판, 페이지 316-317 (1997)] 참조.

본 발명은 협심증 증상을 치료하고(하거나) 경감시키는 1종 이상의 바소펩디다제 억제제의 용도에 관한 것이다. 이러한 용도에 바람직한 바소펩티다제 억제제는 오마파트리랏 또는 제약상 허용되는 그의 염, 및 BMS 189,921 또는 제약상 허용되는 그의 염이고, 오마파트리랏이 특히 바람직하다. 바소펩티다제 억제제는 협심증으로 고생하는 환자에게 24 시간당 약 0.1 ㎎/㎏ 내지 약 2.0 ㎎/㎏, 바람직하게는 24 시간당 약 0.3 ㎎/㎏ 내지 약 1.0 ㎎/㎏ 범위의 양으로 투여할 수 있다. 바소펩티다제 억제제는 활성제의 총량이 상기 범위 내로 제공되도록 24 시간에 걸쳐 1회 이상 투여할 수 있다. 24 시간 동안 1회를 초과하여 투여하는 경우, 투여량은 동일하거나 또는 강도가 변할 수 있다. 물론, 사용되는 활성제 양은 협심증의 유형 및 심각성에 따라 의사가 조정할 것이다. 또한, 바소펩티다제 억제제를 조합하여 사용하는 경우, 억제제 1종 또는 모두를 더 적은 양으로 투여할 수 있으나, 투여된 활성제의 총 조합은 상기 범위 내에 있다.

바소펩티다제 억제제는 정제 또는 캡슐 형태로 경구 투여하는 것이 바람직하다. 하지만, 다른 투여 방법, 예를 들면, 설하 투여, 구강 투여, 피하, 정맥내, 또는 근육내 주사 또는 주입 기술과 같은 비경구 투여, 흡입 분무와 같은 비내 투여, 크림 또는 연고 형태와 같은 국소 투여, 피부에 붙이는 패치 형태와 같은 경피 투여, 또는 좌약 형태와 같은 직장 투여 방법을 사용할 수도 있다. 각종 투여 제형은 바소펩티다제 억제제 외에 통상의 제약상 허용되는 비히클, 안정화제, 보존제, 윤활제, 희석제 및 통상의 다른 성분들을 함유한다. 제형은 즉시 방출 또는 연장 방출되도록 투여할 수 있다.

본 발명의 다른 측면은 협심증 치료에 유용하다고 알려진 다른 종류의 제약상 허용되는 활성제와 함께 상기 정의한 바와 같은 1종 이상의 바소펩티다제 억제제로 협심증을 치료하는 것이다. 이러한 제제에는 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트 및 이소소르비드 디니트레이트와 같은 지속성 질산염, 프로판올 히드로클로라이드, 티몰올 말레에이트, 카르베디롤, 메토프롤올 타르트레이트 및 아테놀올과 같은 β-아드레날린성 차단제, 및 암로디핀 베실레이트, 딜티아젬 히드로클로라이드 및 베라파밀 히드로클로라이드와 같은 칼슘 침입 차단제가 포함된다. 본 발명에는 항혈소판제와

같은 협심증 치료에 부속적으로 유용한 제약 활성제와 바소펩티다제 억제제 1종 이상과의 조합도 포함된다. 이러한 항혈소판제에는 클로피도그렐, 티클로피딘, 아스피린 및 디피리다몰이 포함된다. 이러한 병용 치료에서 지속성 질산염, β-아드레날린성 차단제, 칼슘 칩입 차단제 및(또는) 사용되는 항혈소판제의 양은 협심증 치료에 대해 이미 승인된 양 또는 치료 의사에 의해 결정된 것보다 더 적은 양이다. 또한, 병용 치료에서 바소펩티다제 억제제의 양은 상기한 단일 치료에서 사용되는 양보다 더 적을 수 있다.

바소펩티다제 억제제 및 다른 제약 활성제 또는 활성제들은 단일 투여형으로 제형화되거나, 별개의 투여로 동시에 투여되거나, 또는 별개의 투여로 시간차를 두고 투여할 수 있다.

제약상 허용되는 염에는 나트륨 및 칼륨과 같은 알칼리 금속염, 칼슘 및 마그네슘과 같은 알킬리 토금속염, 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산으로부터 유도된 염, 및 알킬아민, 예를 들면, t-부틸아민, t-아밀아민 등, 치환 알킬아민, 예를 들면, 벤질아민, 디알킬아민, 치환 디알킬아민, 예를 들면, N-메틸 글루카민, 트리알킬아민, 치환 트리알킬아민, 및 4급 암모늄 염과 같은 아민으로부터 유도된 염이 포함된다.

하기 실시예는 바소펩티다제 억제제 오마파트리랏의 항협심 활성을 증명한다.

실시예

실시예 1실시예 1

저유량 허혈 상태의 단리된 관류 래트 심장 모델저유량 허혈 상태의 단리된 관류 래트 심장 모델

방법방법

수컷 스프 라그-덜리(Sprague-Dawley) 래트 (350 내지 450 그람)를 밤새도록 절식시킨 다음 나트륨 펜토바르비탈 (30 내지 40 ㎎/㎏, 복강내)로 마취시켰다. 기관절개로 삽관시킨 후, 동물에게 설치동물용 호흡기계 (모델 683, 메사추세츠주 사우스 나틱 소재 하바드 인스트루먼트사)를 사용하여 65 내지 75 호흡수/분으로 운반되고 외부 경정맥을 통해 투여된 나트륨 헤파린 (1000 IU/㎏)으로 응고방지된 공기를 1회 호흡량 4 내지 5 ㎖로 주입하였다. 정중 개흉술을 수행하고, 늑골을 끌어내어 심장을 노출시켰다. 심낭막을 제거하고 모든 결합 조직의 상행 대동맥을 제거하였다. 관류 카뉼라를 고정시키기 위하여 동맥 기저 주변에 2-0 실크 봉합선을 두었다. 그 다음 하대정맥을 클램프로 고정시키고 동맥 기저를 절개하였다. 삼방향 스톱콕에 연결된 주문 스틸 카뉼라를 절개 부위를 통해 빠르게 삽입한 다음 미리놓여진 봉합선으로 봉하였다. 염화칼슘 1.25 (mM), 염화나트륨 112, 중탄산나트륨 25, 염화칼륨 5, 이인산칼륨 1, 황산마그네슘 1.2 및 덱스트로스 5.5로 이루어진 산소화 (산소 95 %, 이산화탄소 5 %, pH 7.4) 크렙스-헨셀리트(Krebs-Henseleit) 용액으로 역행성 체외 관류를 시켰다. 그 다음 37 ℃로 가온시킨 산소화 크렙스-헨셀리트 완충액으로 관류되고 86 mmHg의 일정한 관류압으로 운반되는 표준 랑겐도르프(Langendorff) 관류 장치 [도링(Doring) 외,The isolated perfused warm-blooded heart according to Langendorff, 1sted. March: Biomesstechnik-Verlag; 1998]로 심장을 옮겼다. 라텍스 핑거 코트 (#55613-413, 뉴저지주 에스. 플레인필드 소재 VWR 사이언티픽사)로 물이 담긴 라텍스 풍선을 만들고 스테인레스 강 카뉼라 (모델 LL2, 독일 마르크-후크스테텐 소재 휴고 자흐스사)에 부착시킨 다음 좌심실로 삽입시켰다. 발생되는 심실력을 측정하기 위해서 카뉼라를 압력 변환기 (모델 P23, 오하이오주 밸리 뷰 소재 골드 인스트루먼트사)에 부착시켰다. 그 다음 심장을 물-자켓 (37 ℃) 기관조에 담구었다. 체외 전자기 유량 프로브 (모델 MDL 1401, 코넥티커트주 리치필드 소재 스칼라 인스트루먼트사)로 관류액 유량을 모니터링하였다. 심장을 본래의 정상적인 동 속도로 박동하도록 하였다. 후속되는 분석에 대해서는 모든 데이타를 250 Hz에서 계속해서 디지탈화시켰다 (Po-Neh-Mah 수집 시스템, 오하이오주 밸리 뷰 소재 골드 인스트루먼트사). 디지탈화된 데이타로부터, 대조, 약물 예비처리, 저유량 및 재관류 단계 중에 심박수, 관류액 유량 및 LV (좌심실) 발생압 (LV 수축기압 - LV 말단 확장압)에 대한 정류 상태 측정값을 얻었다. 심장을 준비하고 4회 분석하였다.

심실 활동량심실 활동량

3회 실시 한 프랑크-스탈링(FS) 곡선의 직선 부분의 평균 기울기로서 심근 활동량의 주기적 부하 독립 지수를 얻었다 [Schlant, Normal physiology of the cardiovascular system. In: Hurst JW, ed.The Heart, 4thed. New York: McGraw-Hill; 1978: 71-100]. 유사하게, FS 곡선의 각각의 불연속 시리즈동안 얻은 좌심실 발생압 (LVDPmax)의 피크 평균을 또한 기록하고 평균내었다. 프로그램화된 주입/배출 펌프 (모델 44, 매사추세츠주 사우스 나틱 소재 하바드 아파라투스사)를 사용하여 50 μℓ/분의 일정한 속도로 심실내 풍선을 팽창시키면서 FS 곡선을 얻었다. 풍선 부피를 더 증가시켜도 (전부하) 좌심실 발생압 (LVDP)이 감소되는 시점으로 정의되는 FS 곡선의 하행각 시점에서 풍선 팽창을 중단하였다. 그 다음 LVDP를 검출할 수 없을 때까지 (2 mmHg 미만) 300 μℓ/분으로 풍선 부피를 줄였다. 3개의 재현성있는 곡선을 얻을 때까지 이 과정을 반복하였다.

약물 제조 및 투여약물 제조 및 투여

시험 화합물을 100 % 디메틸술폭시드 (DMSO) 중에 2500 ×운반 농도로 용해시킨 다음 프로그램화된 주입 펌프 (모델 22, 매사추세츠주 사우스 나틱 소재 하바드 아파라투스사)로 각 심장의 말단 관류 스트림에 주입하였다. 각 심장의 관류액 유량을 계속해서 모니터링하는 주문 컴퓨터 프로그램으로 각 펌프를 제어하고 시험 화합물의 주입 속도를 동적으로 조절하여 DMSO의 농도를 0.04 %로 일정하게 하였다. 비히클 심장을 약물없이 동일한 방법으로 처리하였다.

실험 프로토콜실험 프로토콜

이 모델을 사용하여, 바소펩티다제 억제제 오마파트리랏을 비히클 및 선택적 안지오텐신 변환 효소 억제제 포시노프리랏 (포시노프릴의 유리산 형태) 모두와 비교하였다. 오마파트리랏은 20개의 심장에서, 비히클은 21개의 심장에서, 포시노프릴은 19개의 심장에서 시험하였다.

심실 활동량에 대한 약리적으로 유도된 심장-저하의 영향과 혼동하는 것을 피하기 위해서 각 화합물의 최대 투여량을 정상적인 심장에서 시험한 혈역학에 전혀 영향이 없는 최대 투여량으로 제한하였다.

5분의 예비 평형 기간 후에 대조군 FS 곡선을 각 심장에서 수행하고 각 심장에 대해 $LVDP_{max}$ 를 기록하였다. 그 다음 실험 전부하 (풍선 부피)를 각 심장에서의 $LVDP_{max}$ 의 70 %가 되는 특정한 풍선 부피로 조정하였다. 그 다음 이 부피를 하기에서 상술한 대로 유지하였다. 소정의 전부하가 얻어지면 모든 심장에서 일단 5분의 조절 기간을 두었다. 이 시점에서 약물 또는 비히클의 주입을 개시하고 나머지 실험을 계속하였다.

수축 촉진 약물의 영향과 혼동을 피하기 위해서, 저유량의 허혈상태 동안 약물 치료에 대한 투여는 정상적인 관류압에서 정류 상태 혈역학에 영향을 주지 않는 최고 농도에서 중지하였다. 5분의 조절 기간 후에, 정상적인 관류압 (86 mm Hg)에서 10분 동안, 저유량의 허혈상태 (50 mmHg)에서 45분 내내 연속 주입으로 약물을 투여하였다. 조절 기간 및 저유량 허혈상태 동안 심실 수축 기능의 부하 독립 지수로서 프랑크-스탈링(FS) 관계의 기울기를 사용하였다. 모든 FS 데이타를 표준화시키고 각 심장에 대한 대조군 FS의 백분율로서 나타내었다. 모든 유사군에 대한 데이타를 모으고 평균 ±sem (평균의 표준오차)으로 나타내었다. 모든 군을 일원 분산 분석법으로 비교하였다. p 값이 0.05 미만인 것을 유의한 것으로 생각하였다.

오마파트리랏				
투여량 (μM)	0	3	10	30
FS 기울기 % 대조군	48.1	57.0	63.5	71.1
sem	2.7	4.2	3.3	3.9

포시노프리랏			
투여량 (μM)	0	10	30
FS 기울기 % 대조군	47.7	49.4	52.3
sem	2.7	3.4	3.4

이 데이타의 그래프를 도 1 (오마파트리랏) 및 도 2 (포시노프리랏)에 나타내었다.

이들 데이타로부터 바소펩티다제 억제제인 오마파트리랏은 투여량 의존방식으로 FS 기울기가 증가하는 반면 (R^2 = 0.99), 선택적 안지오텐신 변환 효소 억제제인 포시노프리랏은 등몰량의 투여량에서 비히클과 크게 다르지 않음이 증명되었다.

실시예 2실시예 2

운동 기능장애가 있는 견모델

운동 기능장애가 있는 견모델에서 오마파트리랏 (0.3 ㎎/㎏, 정맥내, n=7)의 효능을 시험하였다 [Matsuzaki 외, " Effects of a calcium-entry blocker (diltiazem) on regional myocardial flow and function during exercise in conscious dogs" Circulation, 1984, 69, 801-814]. 측부 의존성 후벽 관류가 설치된 개를 동력화된 답차에서 뛰도록 훈련시켰다. 조절 기간 (단계 -2) 및 약물 투여 단계 (단계 -1) 후에, 운동을 시작하고 (단계 1), 심장 부하 증가에 따라 심박수가 증가하지 않거나 거부할 때까지 매 2분마다 증가시켰다. 최대 운동은 단계 7로 미리 정하였다. 마찬가지로, 운동 후 회복 단계 (8, 9)도 또한 2분 간격이었다. 하기 프로토콜을 사용하였다.

운동 단계	속도 (mph)	㎉	답차 등급 (도)
-2	0	0.8	0
-1	0	0.8	0
0	0	0.8	0
1	2.5	2.2	0
2	3.4	2.8	0
3	3.4	4.6	5
4	3.4	6.4	10
5	3.4	8.2	15
6	3.4	10.0	20
7	3.4	11.8	25
8	3.4	2.8	0
9	2.5	2.2	0

전신 혈역학, 국부 심근벽 비대 및 국부 심실 전기곡선도를 계속해서 얻고 후속되는 분석에 대해 디지탈화하였다. 모든 운동 연구는 비히클 처리 연구를 수행한지 4시간 후에 오마파트리랏 처리 연구를 하여 쌍으로 수행하였다. 모든 데이타를 표준화하고 적합한 비히클 대조군 값의 백분율로서 나타내었다. 모든 군은 일원 분산 분석법 또는 적합한 경우 평균에 대한 t-검정법으로 비교하였다. p 값이 0.05 미만인 것을 유의한 것으로 생각하였다. 현재의 데이타를 비롯한 유사한 프로토콜로부터의 과거 및 공개된 데이타에 의해 한차례 격렬한 운동후 완전한 회복은 3 시간 내에 이루어진다는 것이 증명되었다. 본 연구에서는, 두번째 (오마파트리랏) 운동 연구 전의 모든 혈역학 값이 각 비히클 대조값의 100 %로 회복되는 것을 관찰함으로써 대조 운동으로부터 완전히 회복되었음을 확인하였다.

이 실험에서, 조절 또는 운동 동안 오마파트리랏 (0.3 ㎎/㎏, 정맥내)은 좌심실 수축압 또는 곱한 값 (심박수 ×LV 수축압)에 큰 영향을 미치지 않았다. 각 개들마다 여러가지 운동 종말점을 갖기 때문에, 모든 운동 데이타는 비히클 대조군의 백분율로서 나타내었다.

얻은 데이타는 하기와 같다.

좌심실 수축 (LVS) 압력				
운동 단계	비히클	sem (평균 표준 오차)	오마파트리랏	sem
-2	129.5	5.8	130.2	5.6
-1	129.2	4.8	124.9	6.3
0	128.1	5.9	124.3	8.1
1	142.7	5.6	134.8	7.2
2	142.8	6.6	139.2	6.9
3	141.2	7.3	138.9	6.9
4	141.4	7.8	138.7	7.0
5	142.8	8.2	140.3	6.2
6	137.1	5.9	143.3	6.4
7	140.5	6.4	147.5	7.1
8	135.1	7.9	130.5	6.2
9	130.4	7.8	127.4	5.1

심박수				
운동 단계	비히클	sem	오마파트리랏	sem
-2	110.2	8.6	117.3	8.5
-1	106.6	7.0	127.1	7.8
0	117.7	10.5	151.5	12.3
1	168.5	7.3	182.4	8.1
2	185.2	5.7	196.2	7.7
3	192.7	5.4	203.9	7.1
4	204.2	4.9	217.1	6.0
5	221.2	3.4	230.7	6.5
6	236.1	5.3	239.4	6.7
7	247.3	5.9	245.6	6.0
8	198.3	4.4	206.2	8.4
9	174.5	6.0	182.6	4.9

곱한 값 (심박수 ×LV 수축압)				
운동 단계	비히클	sem	오마파트리랏	sem
-2	14.1	1.0	15.1	1.1
-1	13.2	0.6	15.7	0.8
0	14.9	1.1	18.9	2.3
1	23.9	1.0	24.7	1.7
2	26.4	1.2	27.4	2.0
3	27.0	1.0	28.4	2.1
4	28.7	1.1	30.3	2.2
5	31.5	1.7	32.6	2.3
6	32.5	1.8	34.6	2.4
7	34.8	2.0	36.5	2.7
8	26.7	1.4	27.2	2.4
9	22.5	0.9	23.4	1.4

상기 데이타로부터, 운동 활동량 증가는 심실 부하나 심박수 어느 것의 변화에도 기여할 수 없다고 결론내릴 수 있다.

오마파트리랏에 의해 전신 혈역학은 영향을 받지 않지만, 피크 운동량은 하기 데이타에서 나타난 바와 같이 7 마리의 개 중 6 마리에서 확장되었다.

피크 운동량 (kcal)		
개	비히클	오마파트리랏
A	11.8	12.5
B	11.8	12.5
C	6.4	8.2
D	10.0	12.5
E	8.2	12.5
F	11.8	11.8
G	8.2	10.0
평균	9.7	11.4

이러한 피크 운동량 증가는 허혈성 영역 벽 비대가 크게 증가하고 (p는 0.001 미만), 해당하는 국부 전기곡선에서 ST 상승이 감소하는 경향 (P=0.06)이 수반되었다. 수집한 데이타를 하기에 나타내었다.

후벽 비대				
운동 단계	비히클	sem	오마파트리랏	sem
-2	97.6	2.5	95.8	5.4
-1	97.0	4.0	96.2	5.5
0	100.3	4.9	100.1	6.5
1	56.1	13.5	76.8	7.8
2	36.5	16.1	66.2	11.1
3	32.5	16.4	63.1	12.4
4	20.4	15.6	46.4	13.2
5	21.5	10.3	34.1	12.9
6	26.7	7.1	30.0	12.9
7			28.4	9.3
8	26.1	15.2	50.6	13.0
9	45.8	14.5	68.1	10.7

ST 시크먼트				
운동 단계	비히클	sem	오마파트리랏	sem
-2	100.0	0.0	101.4	2.5
-1	102.2	9.3	103.0	15.6
0	94.1	4.6	124.5	19.0
1	247.1	88.2	238.3	50.9
2	305.1	125.6	315.1	89.8
3	336.4	128.7	308.8	85.5
4	385.9	135.6	322.7	95.2
5	401.7	122.8	348.3	99.5
6	555.6	110.2	374.1	117.0
7			438.3	101.5
8	301.0	42.6	242.7	59.7
9	270.6	34.0	161.9	23.0

오마파트리랏에 의해 후벽 비대가 상당히 개선되었다. 해당 ST 시그먼트 상승이 이러한 허혈성 영역의 작용을 반영하였다. 이러한 작용상의 개선은 상기한 상승된 운동량과 일치한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

바소펩티다제 억제제를 유효량 투여하는 것을 포함하는 협심증 증상의 치료 및(또는) 경감 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏 또는 제약상 허용되는 그의 염, [S-(R*,R*)]-헥사히드로-6-[(2-메르캅토-1-옥소-3-페닐프로필)아미노]-2,2-디메틸-7-옥소-1H-아제핀-1-아세트산 또는 제약상 허용되는 그의 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏인 방법.

청구항 4.

바소펩티다제 억제제를 다른 제약 활성제와 함께 유효량 투여하는 것을 포함하는 협심증 증상의 치료 및(또는) 경감 방법.

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏 또는 제약상 허용되는 그의 염, [S-(R*,R*)]-헥사히드로-6-[(2-메르캅토-1-옥소-3-페닐프로필)아미노]-2,2-디메틸-7-옥소-1H-아제핀-1-아세트산 또는 제약상 허용되는 그의 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏인 방법.

청구항 7.

제4항에 있어서, 상기 다른 제약 활성제를 상기 바소펩티다제 억제제와 동시에 투여하는 방법.

청구항 8.

제4항에 있어서, 상기 다른 제약 활성제를 상기 바소펩티다제 억제제와 따로 투여하는 방법.

청구항 9.

제4항에 있어서, 상기 다른 제약 활성제가 유기 질산염, β-아드레날린성 차단제, 칼슘 침입 차단제 또는 항혈소판제인 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 유기 질산염이 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트 및 이소소르비드 디니트레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 11.

제9항에 있어서, 상기 β-아드레날린성 제제가 프로판올 히드로클로라이드, 티몰올 말레에이트, 카르베디롤, 메토프롤올 타르트레이트 및 아테놀올로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 12.

제9항에 있어서, 상기 칼슘 침입 차단제가 암로디핀 베실레이트, 딜티아젬 히드로클로라이드 및 베라파밀 히드로클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 13.

제9항에 있어서, 상기 항혈소판제가 클로피도그렐, 티클로피딘, 아스피린 및 디피리다몰로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 14.

바소펩티다제 억제제 및 항혈소판제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏 또는 제약상 허용되는 그의 염, [S-(R*,R*)]-헥사히드로-6-[(2-메르캅토-1-옥소-3-페닐프로필)아미노]-2,2-디메틸-7-옥소-1H-아제핀-1-아세트산 또는 제약상 허용되는 그의 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약 조성물.

청구항 16.

제15항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏이고 상기 항혈소판제가 아스피린인 조성물.

청구항 17.

제15항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏이고 상기 항혈소판제가 클로피도그렐인 조성물.

청구항 18.

협심증 증상을 치료 및(또는) 경감시키기 위한 약제를 제조하기 위한 바소펩티다제 억제제를 포함하는 조성물의 용도.

청구항 19.

제18항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏 또는 제약상 허용되는 그의 염, [S-(R*,R*)]-헥사히드로-6-[(2-메트캅토-1-옥소-3-페닐프로필)아미노]-2,2-디메틸-7-옥소-1H-아제핀-1-아세트산 또는 제약상 허용되는 그의 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏인 것인 용도.

청구항 21.

제18항에 있어서, 상기 조성물이 또다른 제약 활성제와 함께 바소펩티다제 억제제를 포함하는 것인 용도.

청구항 22.

제21항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏 또는 제약상 허용되는 그의 염, [S-(R*,R*)]-헥사히드로-6-[(2-메트캅토-1-옥소-3-페닐프로필)아미노]-2,2-디메틸-7-옥소-1H-아제핀-1-아세트산 또는 제약상 허용되는 그의 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 23.

제22항에 있어서, 상기 바소펩티다제 억제제가 오마파트리랏인 것인 용도.

청구항 24.

제21항에 있어서, 상기 다른 제약 활성제가 유기 질산염, β-아드레날린성 차단제, 칼슘 침입 차단제 또는 항혈소판제인 것인 용도.

청구항 25.

제24항에 있어서, 상기 유기 질산염이 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트 및 이소소르비드 디니트레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 26.

제24항에 있어서, 상기 β-아드레날린성 제제가 프로판올 히드로클로라이드, 티몰올 말레에이트, 카르베디롤, 메토프롤올 타르트레이트 및 아테놀올로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 27.

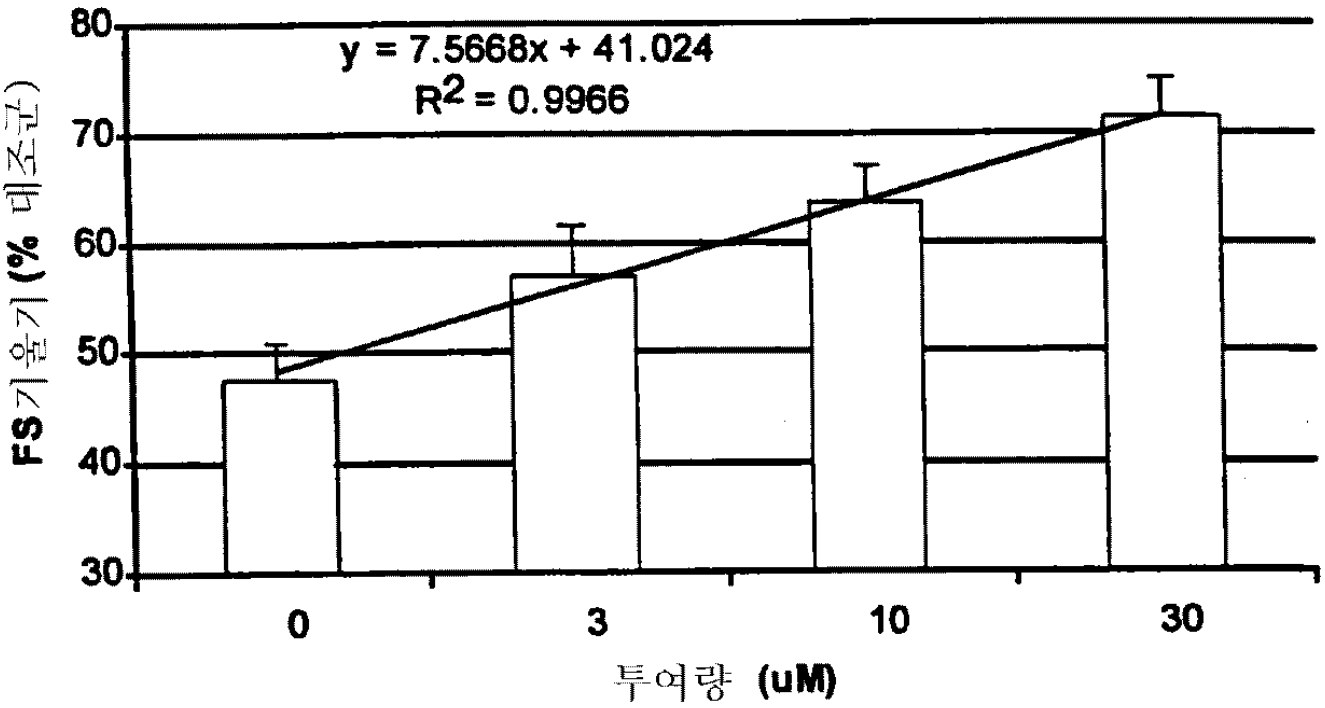
제24항에 있어서, 상기 칼슘 침입 차단제가 암로디핀 베실레이트, 딜티아젬 히드로클로라이드 및 베라파밀 히드로클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 28.

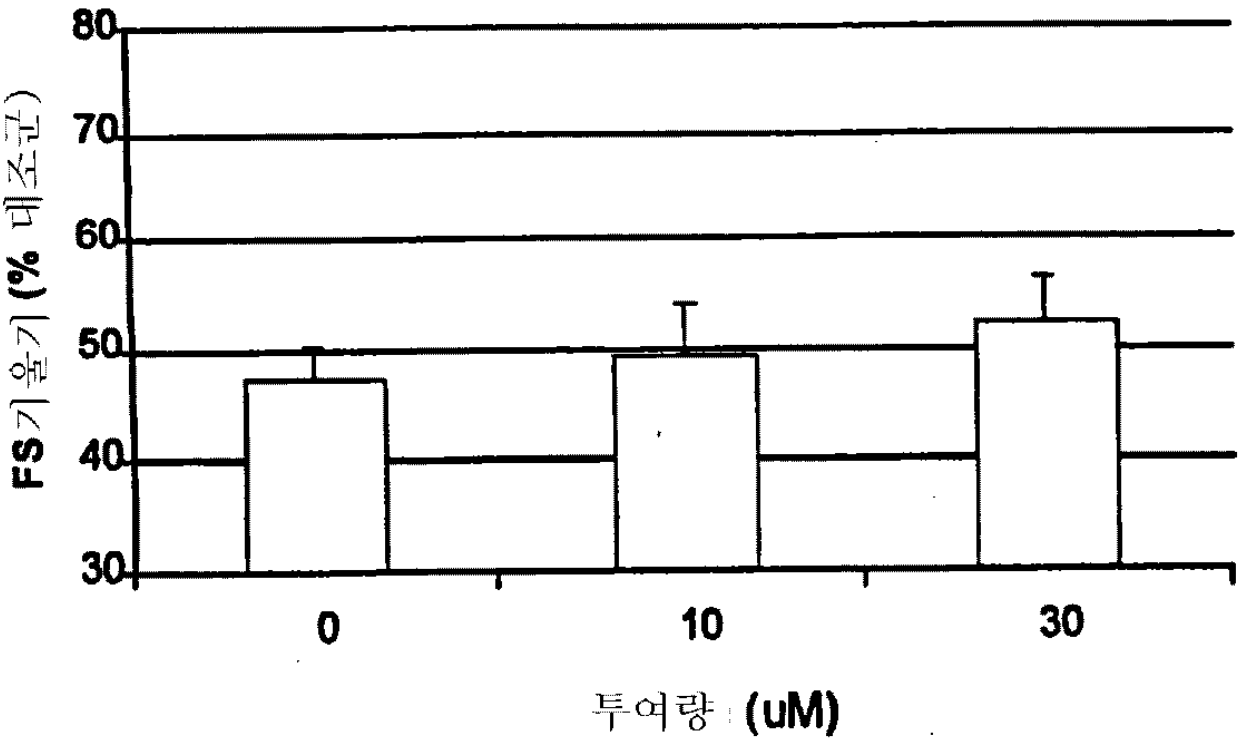
제24항에 있어서, 상기 항혈소판제가 클로피도그렐, 티클로피딘, 아스피린 및 디피리다몰로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

도면

도면 1


y = 7.5668x + 41.024
R2 = 0.9966
80
70
60
50
40
30
FS기울기 (% 대조군)
0
3
10
30
투여량 (uM)

도면 2


80
70
60
50
40
30
FS기울기 (% 대조군)
0
10
30
투여량 (uM)