



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0099671
(43) 공개일자 2009년09월23일

(51) Int. Cl.

A61K 31/4155 (2006.01) A61K 31/4152 (2006.01)

A61P 9/08 (2006.01) A61P 9/14 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-0024803

(22) 출원일자 2008년03월18일

심사청구일자 2008년03월18일

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울 서대문구 대현동 11-1 이화여자대학교내

(72) 발명자

배윤수

경기 고양시 일산동구 장항동 코오롱레이크 1차
A동 303호

이기인

대전 유성구 어은동 한빛아파트 113동 305호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 혈관 재협착 치료 또는 예방용 조성물

(57) 요약

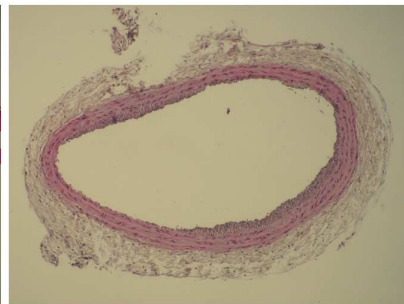
본 발명은 화학식 1의 화합물을 포함하는 혈관 재협착 치료 또는 예방용 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 조성물을 개체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법 및 상기 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치에 관한 것이다.

대표도 - 도2

Control



화학식 1의 화합물



(72) 발명자

강상원

서울 강남구 신사동 631-15, 301호

이지현

서울 송파구 잠실6동 장미아파트 18동 206호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 10527

부처명 서울특별시

연구사업명 서울시 산학연 협력사업(기술기반 구축(핵심)사업)

연구과제명 신호전달제어를 통한 항암 및 함염증 신약개발

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

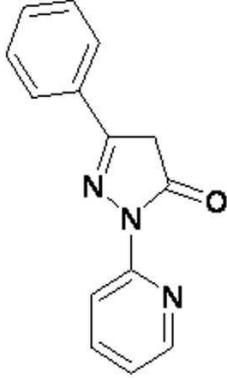
연구기간 2007년 12월 01일 ~ 2008년 11월 30일

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 1의 화합물을 포함하는 혈관 재협착 예방 또는 치료용 조성물.

[화학식 1]



청구항 2

제1항의 조성물을 개체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법.

청구항 3

제1항의 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 국소 투여용 약물 전달 장치는 상기 조성물이 표면에 도포된 스텐트인 것인 장치.

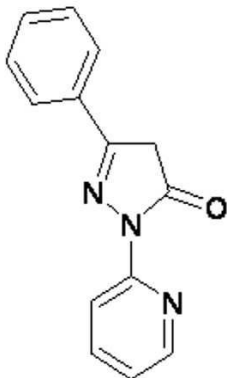
명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

<1> 본 발명은 화학식 1의 화합물을 포함하는 동맥경화 및 혈관 재협착 치료 또는 예방용 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 조성물을 개체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법 및 상기 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치에 관한 것이다.

<2> [화학식 1]



<3>

배경 기술

- <4> 동맥경화증, 특히 아테롬성 동맥경화증이란 콜레스테롤, 인지질, 칼슘 등을 함유한 지방성 물질(plaque)이 혈관 내막에 축적되어 동맥은 단단해져 탄력성을 잃고 좁아져서 혈액공급이 저해되거나 압력이 높아져 동맥이 파열, 박리 등이 일어나는 상태를 말한다. 특히, 아테롬성 동맥경화에 의하여 동맥의 협착(혈관의 좁아짐)이 발생하며 이에 따라 혈액 공급이 감소되어 영양분과 산소가 부족하게 되어 심혈관계 질환의 주요 원인이 된다(Libby P, et al., Circulation, 86(6), 47-52, 1992; Lundgren CH, et al., Circulation, 90(4), 1927-1934, 1994; Harker, et al., Ann. NY Acad. Sci., 275, 321-329, 1976). 상기 심혈관계 질환은 일반적인 동맥경화증, 심부전, 고혈압성 심장질환, 부정맥, 선천성 심장질환, 심근경색증 및 협심증 등의 심장질환과, 뇌졸중 및 말초혈관질환 등의 혈관질환을 포함하는 질환으로서, 광범위하게는 허혈성 심혈관 질환이 있다.
- <5> 현재 동맥경화가 원인이 되는 심혈관 질환의 치료는 혈관 신생(Angiogenesis)을 위한 치료와 혈관평활근세포의 증식억제를 통한 혈관 협착 및 재협착 방지(prevention for restenosis) 치료로 나누어 생각할 수 있다.
- <6> 경피적 관상동맥 성형술은 좁아진 관상동맥을 수술에 의하지 않고 확장시켜주는 방법으로 시술 방법으로는 경피적 관상동맥 풍선 확장술, 경피적 관상동맥 스텐트 삽입술 등이 있다. 경피적 관상동맥 풍선 확장술은 대퇴부나 팔의 동맥을 통하여 가이드용 도관을 삽입하여 대동맥을 통하여 병변이 있는 관상동맥의 입구에 위치시키고, 이 도관의 내부를 통하여 끝에 풍선이 부착되어 있는 도관을 관상동맥의 협착 부위에 위치시킨 후, 풍선을 확장시켜 플라크 등을 압착하여 좁아진 관상동맥을 확장시킴으로써 관상동맥의 혈류개선을 가져오는 방법이다. 또한, 스텐트 삽입술은 철망이 입혀진 풍선을 협착부위에 위치시킨 후 풍선을 확장하여 관상동맥의 내벽에 철망을 입히는 것이며, 이러한 스텐트는 풍선 확장술만 시술하였을 때보다는 재협착의 발생율이 낮으며 스텐트가 혈관 내벽에 대한 지지대 역할을 하는 특성이 있으므로 풍선 확장시 발생하는 합병증의 치료에 사용되고 있다. 이러한 관상동맥 성형술을 이용한 중재적 시술은 수술을 통한 방법보다 간편하고 전신 마취에 의한 위험 부담을 줄일 수 있으며 성공률도 높아 세계적으로 널리 이용되고 있는 추세이다.
- <7> 그러나, 관상동맥 성형술의 시술에 경우 치료를 받는 환자의 10 내지 80 %에서 혈관내피의 손상, 혈관막내 혈전증(mural thrombosis), 혈관 평활근세포와 섬유아세포의 이동과 단핵세포 및 임파구의 침윤, 새로운 심내막(neointima) 형성, 세포외기질의 축적(reendothelialization) 및 세포사멸(apoptosis) 등을 통한 재협착(restenosis)이 발생한다. 재협착이 잘 생기는 경우로는 당뇨병, 고령, 최근에 시작된 협심증이나 불안정 협심증 등을 들 수 있다(Leimgruber PP et al., Circulation, vol. 73, 710, 1986).
- <8> 관상동맥 재협착 방지를 위해 아테롬 제거술(atherectomy), 레이저 혈관성형술, 고속회전 아테롬 제거술(rotablator), 절단풍선을 이용한 관상혈관 성형술(cutting balloon angioplast) 및 방사선 조사 등의 새로운 PTCA(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) 장비가 도입된 바 있으며, 항혈소판제, 항혈전제, 혈관확장제, 세포증식 억제제, 지질대사 개선제 및 항산화제 등의 여러 가지 전신적 및 국소약물 요법 및 유전자 요법과 같은 분자 생물학적 치료가 개발되어 시도되었다. 이 중 경구 투여나 정맥 투여와 같은 전신적인 약물요법은 가장 쉽게 적용할 수 있는 치료법이나, 동물실험에서의 재협착 방지 효과가 보고되었을 뿐, PTCA를 시행한 부위에서 목적하는 약물 농도에 도달되지 않고 약물의 부작용으로 인해 대부분 임상실험에서 재협착을 방지하지 못했다. 이론적으로 재협착은 PTCA가 시술된 국소부위의 관상동맥에만 일어나므로, 재협착의 방지를 위해서는 전신적인 약물요법보다는 부위특이적(site-specific)으로 고농도의 약물투여가 가능한 국소 약물 요법(local drug therapy)이 더욱 유용하다. 최근에는 PTCA를 시행한 부위에 직접 약물을 투여하기 위해, 이중풍선 카테터, 디스패치(dispatch) 또는 미세구 풍선(microporous balloon)등이 개발되어 임상에 이용되고 있으며, 장기간 PTCA시술부위에 약물을 전달하기 위해 서방성 미세입자(slow release microsphere)또는 스텐트에 약물을 입혀 치료하는 시도들이 늘고 있다.
- <9> 종래에 관상동맥 재협착 예방 및 치료용 조성물로는 대한민국 공개공보 제 2001-84811호에 기재된 녹차 추출물인 카테킨에 관한 것과, 대한민국 공개공보 제 2004-8013호에 기재된 클로트리마졸에 관한 것이 있다. 또한 현재 많이 쓰이고 있는 코팅제로는 라파마이신(rapamycin), 파클리탁셀(paclitaxel), 실로리무스(silormus) 및 베라파밀(verapamil) 등이 있으나, 이들 약물들은 값이 비싸다. 따라서, 비용이 저렴하고, 유기용매에 대한 용해도가 높아 실제 스텐트 등에 적용이 용이하며, 세포성장 억제효과뿐만 아니라 혈관 확장 활성을 가지는 우수한 재협착 예방 및 치료용 약제가 필요한 실정이다.

<10>

<11> 이에, 본 발명자들은 혈관 재협착의 예방 또는 치료에 유용한 물질을 찾고자 예의 노력한 결과, 화학식 1의 화합물이 혈관평활근 세포(VSMCs)의 증식을 저해하고, 아포토시스(apoptosis)를 유지시키고, 풍선손상(balloon injury) 이후에 새로운 심내막 형성을 감소시켜, 동맥경화 및 혈관 재협착의 예방 또는 치료에 효과적임을 입증함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<12> 따라서, 본 발명의 하나의 목적은 화학식 1의 화합물을 포함하는 혈관 재협착 치료 또는 예방용 조성물을 제공하는 것이다.

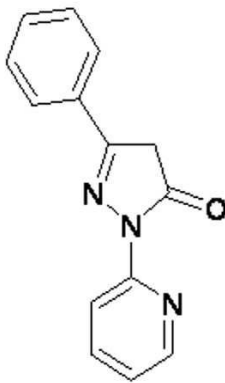
<13> 본 발명의 다른 목적은, 상기 조성물을 개체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법을 제공하는 것이다.

<14> 본 발명의 다른 목적은, 상기 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치를 제공하는 것이다.

과제 해결수단

<15> 하나의 양태로서, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 포함하는 동맥경화 및 혈관 재협착 치료 또는 예방용 조성물에 관한 것이다.

<16> [화학식 1]



<17> 본 발명에서 화학식 1의 화합물은 일본등록특허 평6-67838호에 개시되어 있다. 화학식 1의 화합물의 제조 방법은 상기 등록 특허에 상세하게 기재되어 있으며, 화학식 1의 화합물에 관한 상기 등록 특허의 전체 내용은 본 발명에 참고로 포함된다. 한편, 상기 등록 특허에는 화학식 1의 화합물의 혈관 재협착 방지에 관한 생리학적 기능은 전혀 개시된 바가 없다. 반면, 본 발명은 화학식 1의 화합물이 혈관 재협착의 예방 또는 치료에 탁월한 효과가 있다는 것을 최초로 입증하였다.

<19>

<20> 본 발명에서는 다음과 같은 방법으로 본 발명의 조성물의 우수함을 입증하였다.

<21> 구체적으로, 본 발명의 화합물이 혈관평활근세포(VSMC)의 이동에 미치는 영향을 조사하기 위하여, 인간 기도상피세포(human aortic endothelial cells, HAEC)를 LPS 자극을 준 후에 혈관평활근세포의 이동을 Transwell system 을 이용하여 측정한 결과, 대조군에 비하여 본 발명의 화합물이 혈관평활근세포의 이동을 효율적으로 저해하였음을 보였다 (도 1).

<22> 다음으로, 본 발명의 화합물이 심내막 형성에 미치는 영향을 조사하기 위하여, 랫트에서의 풍선 손상 후에 경동맥 조직 단편을 염색하여 심내막 형성 넓이를 측정하고, 내막-중막 비율(intima/media ratio, IMR)을 계산하였다. 그 결과, 본 발명의 화합물이 대조군에 비하여 심내막 형성을 현저하게 저해함을 입증하였고 (도 2), 매우 낮은 IMR 을 가짐을 보였다 (도 3).

<23> 이러한 실험 결과들을 종합해 보면, 본 발명의 화합물은 동맥경화 및 혈관 재협착 치료에 유용하게 사용될 수 있음을 알 수 있다.

- <24> 따라서, 본 발명의 조성물은 혈관 재협착의 예방 및 치료에 효과적이다. 즉, 본 발명의 조성물은 협심증 또는 심근경색을 유발하는 관동맥 협착을 예방 및 치료하기 위한 목적으로 사용될 수 있으며, 관동맥 협착을 치료하기 위한 목적으로 시술된 경피적 관동맥 성형술 이후 빈번히 발생하는 재협착을 방지하기 위한 목적으로도 사용될 수 있다. 경피적 관동맥 성형술의 예로는 풍선혈관성형술, 스텐트 삽입, 관동맥 우회술 및 동맥-정맥 문합술 등이 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물의 사용 일례는 일반 약제와 동일하게 투여하거나 스텐트에 도포하는 것이다. 바람직하게는 서방형 약물방출형 스텐트에 사용된다.
- <25> 또한, 본 발명의 조성물은 혈관 협착을 억제함에 따라, 혈관 협착이 주요 원인이 되는 심혈관계 질환의 치료 또는 예방 효과가 있다. 상기 심혈관계 질환은 심부전, 고혈압성 심장질환, 부정맥, 선천성 심장질환, 심근경색증 및 협심증 등의 심장질환과, 뇌졸중 및 말초혈관질환 등의 혈관질환을 포함하는 질환으로서, 광범위하게는 허혈성 심혈관 질환이다.
- <26> 본 발명에 따른 조성물은 약학적 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 및 희석제를 더 포함할 수 있다. 상기 조성물은 멸균되거나 무균성이고, 이러한 용액은 멸균되거나 무균성이고, 물, 완충제, 등장제 또는 동물 또는 사람에게 적용할 경우, 알레르기 또는 기타 유해한 반응을 일으키지 않는, 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 기타 성분을 포함할 수 있다.
- <27> 본 발명에서 사용되는 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 피복물, 향균제, 항진균제 및 등장제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질용으로 상기 매질 및 제제를 사용하는 것은 당해 기술 분야에 익히 알려져 있다. 활성 성분과 비혼화성인 통상적인 매질 또는 제제 이외에, 치료학적 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 또한, 보충성 활성 성분을 당해 조성물에 혼입시킬 수도 있다.
- <28> 상기 조성물은 액제, 유제, 현탁제 또는 크림제 등의 제형으로 제조할 수 있으며, 비경구로 사용될 수 있다. 상기 조성물의 사용량은 관상동맥 재협착 방지에의 통상적인 사용량으로 사용할 수 있고, 환자의 연령, 성별, 상태, 체내에서 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 병용되는 약물 등에 따라 달리 적용되는 것이 바람직하다.
- <29> 또 하나의 양태로서, 본 발명은 혈관 재협착을 치료 또는 예방하기 위한, 화학식 1의 화합물을 포함하는 조성물의 국소 투여용 약물 전달 장치에 관한 것이다. 국소 투여용 약물 전달 장치는 바람직하게는 본 발명의 조성물을 도포한 이식가능한 스텐트이다.
- <30> 본 발명에서 스텐트라 함은 상기에서 언급한 바와 같이 관내 적용(endoluminal appilcation), 예를 들면 혈관 내에 적용하기 위한 일반적인 장치를 의미하는 것으로, 혈액의 흐름이 순조로워야 되는 부위에 질환이 발생하여 그 흐름에 장애가 발생하였을 때, 외과적으로 개복 수술을 하지 않고 x-선 투시 하에서 좁아지거나 막힌 혈관부위에 삽입하여 혈액의 흐름을 정상화시키는 원통형의 의료용 재료를 의미한다. 예를 들어 혈관 내 스텐트(vascular stent)는 Eric J Topol 저 "Textbook of Interventional Cardiology", Saunders Company, 1994에 기술되어 있다. 바람직하게는 서방형 약물방출형 스텐트이다.
- <31> 구체적인 일 양태로서, 본 발명에 따른 스텐트를 제조하기 위하여, 상기 조성물을 스텐트에 코팅한다. 스텐트에 조성물을 코팅하는 방법으로는 본 발명의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려진 통상의 코팅방법을 적용할 수 있고, 예를 들어 침염코팅(dip-coated)과 고분자와 함께 코팅(polymer coated) 하는 방법이 있으며, 침염코팅법은 가장 간단한 코팅 방법이며, 약학 조성물만이 코팅되기 때문에 약물만의 생물학적 효과를 관찰하기에 용이하나 이에 제한되는 것은 아니다. 바람직하게는 본 발명에 따른 조성물이 천천히 방출될 수 있도록 상기 조성물을 약물방출형 스텐트에 고분자 물질과 혼합한 후 코팅하여 본 발명의 스텐트를 제조할 수 있다. 약물방출형 스텐트에 사용될 수 있는 고분자 물질은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어 폴리우레탄, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, PLLA-폴리-글라이콜산 공중합체(PLGA), 폴리카프로락톤, 폴리-(하리드록시부티레이트/하리드록시발레레이트)공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리테트라 플루오로에틸렌, 폴리(2-하리드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(에테루레탄 우레아), 실리콘, 아크릴, 에폭사이드, 폴리에스테르, 우레탄, 파알렌, 폴리포스파진 고분자, 플루오로 고분자, 폴리아마이드 및 폴리올레핀 등이 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- <32> 또 하나의 양태로서, 본 발명은 화학식 1의 화합물을 포함하는 조성물을 개체에 투여하여 혈관 협착을 제거하는 방법에 관한 것이다.
- <33> 본 발명의 혈관 협착 제거 방법은 화학식 1의 화합물을 포함하는 조성물을 약학적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 적합한 총 1일 사용량은 올바른 의학적 판단범위 내에서 처치의에 의해 결정될 수 있다는 것은 당업자에게 자명한 일이다. 특정 환자에 대한 구체적인 치료적 유효량은 달성하고자 하는 반응의 종류와 정도,

경우에 따라 다른 제제가 사용되는지의 여부를 비롯한 구체적 조성물, 환자의 연령, 체중, 일반 건강 상태, 성별 및 식이, 투여 시간, 투여 경로 및 조성물의 분비율, 치료 기간, 구체적 조성물과 함께 사용되거나 동시 사용되는 약물을 비롯한 다양한 인자와 의약 분야에 잘 알려진 유사 인자에 따라 다르게 적용하는 것이 바람직하다.

<34> 본 발명의 바람직한 한 양태로서, 본 발명의 치료방법은 화학식 1의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물과 함께 하나 또는 그 이상의 공지의 치료제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

<35> 공지의 치료제로는 파클리탁셀(paclitaxel) 또는 실로리무스 (silorimus) 등을 예시할 수 있고, 공지의 치료제의 약학적 유효량은 당업계에 공지되어 있으며 증상의 정도, 본 발명의 조성물과의 병용 투여 등의 제반 조건을 고려하여 처치의가 그 양을 조절할 수 있다. 이와 같이 공지의 치료제를 병용 투여함으로써, 본 발명의 조성물에 의해 공지의 치료제의 부작용 등을 경감시킬 수 있을 뿐만 아니라, 상승적인 치료효과도 기대할 수 있다. 이들 공지의 치료제는 경우에 따라 복합제제 또는 동시에 투여되거나, 또는 본 발명의 조성물과 시간의 간격을 두고 투여될 수 있다.

효 과

<36> 본 발명의 조성물의 투여에 의해, 동맥경화나 경피적 관상동맥 성형술 후의 혈관 재협착에 기인하는 혈관의 협착 증상이 효과적으로 예방된다. 또한, 본 발명의 조성물은, 진행된 혈관의 협착 증상을 완화하기 위한 치료 용도에 있어서도 유용하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<37> 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명의 예시일 뿐 본 발명이 이에 의해 한정되지 않는다.

<38> **실시예 1. 혈관 평활근세포(Vascular Smooth Muscle Cell) 이동 저해**

<39> 본 발명의 화합물이 VSMC의 이동에 미치는 영향을 알아보기 위하여, 인간 기도상피세포(human aortic endothelial cells, HAEC)를 LPS 자극을 준 후에 혈관평활근세포의 이동을 Transwell system 을 이용하여 측정하였다. 즉, 아래층에 LPS를 자극한 HAEC 를 놓고 윗층에 있는 VSMC가 얼마나 transwell 을 통과하는지를 측정하였다. Transwell (24well, 8 μ m pore size)의 아래층에 HAEC를 깔고, 100 ng/ml로 LPS자극을 주었다. 윗 층 밑에 막을 피브로넥틴(fibronectin)으로 코팅한 뒤, 혈관평활근세포를 각각 10,000개 정도 깔고 안정화시켰다. 그런 뒤에 12시간 이상 serum free starvation을 시키고, 아래층에 HAEC가 깔려 있는 well에 넣어 3시간 정도 이동시켰다. 그런 뒤에 H&E 염색을 하여 현미경으로 혈관평활근세포의 이동 정도를 관찰하고, counting해서 혈관평활근세포의 세포이동 정도를 비교하였다. 그 결과, 대조군에 비하여 본 발명의 화합물이 혈관평활근세포의 이동을 효율적으로 저해하였음을 보였다 (도 1).

<40> **실시예 2. 생체 내에서 심내막 형성 저해**

<41> 본 발명의 화합물이 심내막 형성에 미치는 영향을 조사하기 위하여, 랫트에서의 풍선 손상 후에 경동맥 조직 단편을 염색하여 심내막 형성 넓이를 측정하고, 내막-중막 비율(intima/media ratio, IMR)을 계산하였다. 즉, 랫트 각 5마리의 경동맥에 풍선을 삽입하여 혈관 상처를 유도하여 심내막 생성을 유도한 후, 혈관을 막고 본 발명의 화합물을 넣은 후 10분 뒤에 풀어서 본 발명의 화합물의 효과를 분석하였다. 공지의 수술 방식대로 infiltrated 2F Fogarty 풍선 카테터 (Edwards Lifesciences, USA)로 정상 수컷 쥐 (Rattus rattus, n = 5)의 왼쪽 경동맥에 풍선 손상 일으켰다(Usui M, et al., *FASEB J.* 2002;16: 1838-1840). 10주된 수컷 쥐를 마비시킨 후, 쥐의 왼쪽 외경동맥을 노출시켰으며 경동맥의 경계선을 전기 압축시켰다. 외경동맥의 횡동맥절개(transverse arteriotomy)를 통해 카테터를 1cm 정도 밀어 넣은 후 경동맥을 3 ~ 5회 왕복 통과함으로써 풍선과 접촉된 내피세포를 손상시켰다. 손상시킨 후 혈관은 다시 봉합하고 혈액흐름을 회복하였다. 쥐는 7일 이내 10일 동안 회복실에서 생활한 뒤 이화여대 동물실험의 동물관리규정에 따라 희생되었다. 마취된 쥐로부터 손상되었던 경동맥을 절단하고 3.7% 포름알데히드를 함유한 해파린 처리 생리식염수로 고정된 뒤 파라핀에 고정시켰다. 파라핀 고정된 경동맥은 마이크로톰을 이용하여 절편을 얻었다. 다섯 개의 연속적인 조직절편 (직경 100 μ m, 두께 3 μ m)을 각 경동맥의 중간부분에서 얻었다. 각각의 슬라이드는 헤마톡실린 및 에오신(Haematoxylin & Eosin, H&E)으로 염색하였다.

<42> H&E 염색된 부분의 4개의 서로 다른 부분(lumen, intima, media, total vascular area)의 면적을 분석

소프트웨어로 측정하였다(NIH Image 1.62; <http://rsb.info.nih.gov/nihimage/download.html>). 간단히 혈관강(lumen) 공간, 내탄력층(internal elastic lamina, IEL), 및 외탄력층(external elastic lamina, EEL)으로 둘러싸인 영역들이 측정하였다. 내막(intima) 영역은 IEL 영역에서 혈관강 영역을 제외시킴으로써 측정하였고, 중막(media) 영역은 EEL영역에서 IEL영역을 제외시킴으로써 측정하였다. 분석을 위해 각 동물 당 5장의 슬라이드의 영역 값이 이용되었다.

<43> 그 결과, 대조군에 비하여 본 발명의 화합물이 심내막 형성을 50% 가량 저해함을 확인하였으며 (도 2), 대조군에 비하여 매우 낮은 IMR 을 가짐을 확인하였다 (도 3).

도면의 간단한 설명

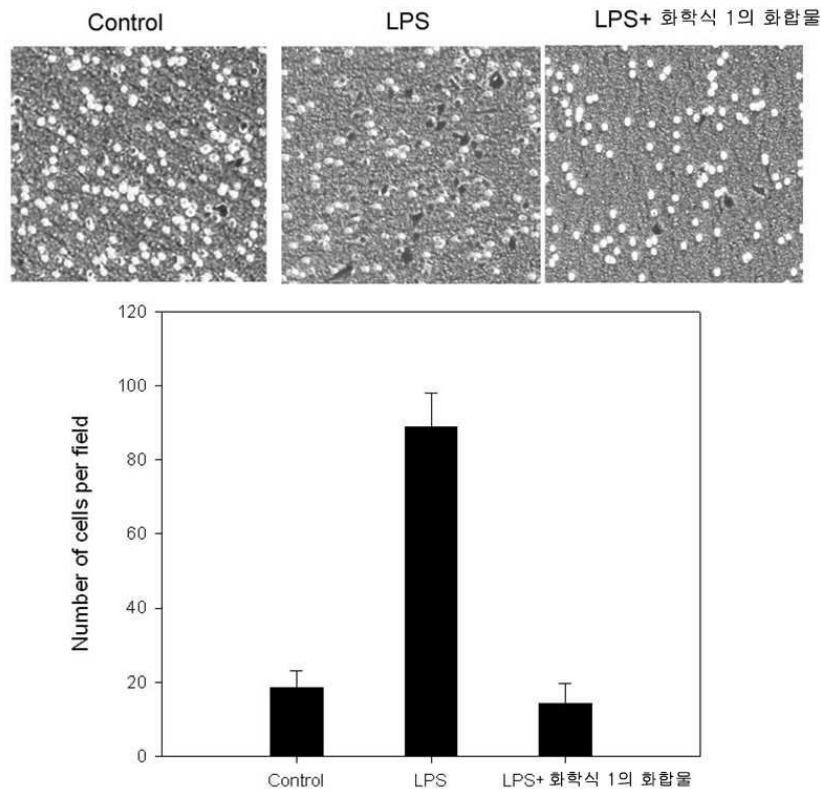
<44> 도 1은 본 발명의 화합물의 혈관평활근세포의 이동 저해효과를 나타낸 것이다.

<45> 도 2는 본 발명의 화합물의 심내막 형성 저해효과를 나타낸 것이다.

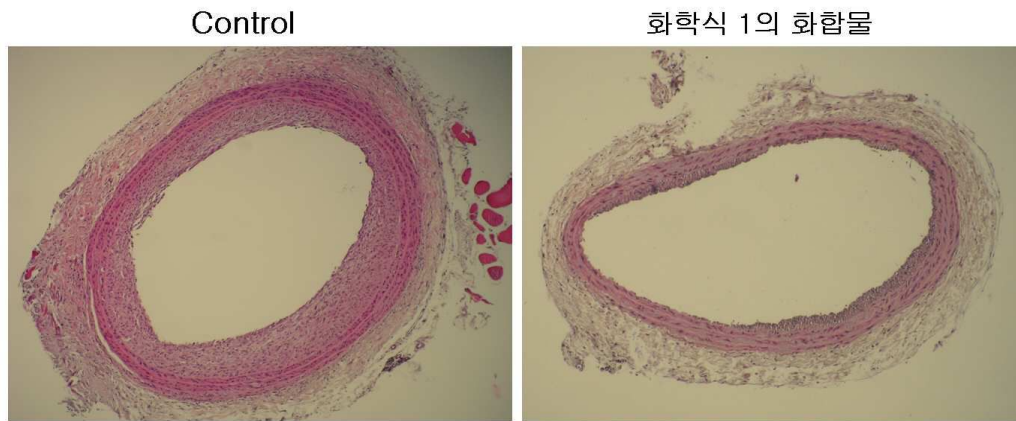
<46> 도 3은 본 발명의 화합물의 심내막 형성 저해효과를 내막-중막 비율(IMRs)을 나타낸 것이다.

도면

도면1



도면2



도면3

