



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년03월14일
(11) 등록번호 10-2647942
(24) 등록일자 2024년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/47 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
C07D 215/50 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/47 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2017-7033481
(22) 출원일자(국제) 2016년06월24일
심사청구일자 2021년06월21일
(85) 번역문제출일자 2017년11월20일
(65) 공개번호 10-2018-0021682
(43) 공개일자 2018년03월05일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2016/068902
(87) 국제공개번호 WO 2016/208744
국제공개일자 2016년12월29일
(30) 우선권주장
JP-P-2015-127788 2015년06월25일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020100132023 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
다이호야쿠힌교교 가부시키키가이샤
일본국 도쿄도 지요다쿠 간다니시키초 1초메 27반
치
(72) 발명자
후지오카 아키오
일본 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이호야쿠힌
교교 가부시키키가이샤 나이
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 강태현

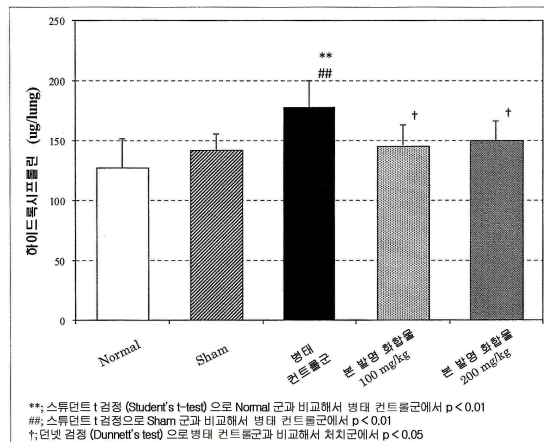
(54) 발명의 명칭 **섬유증 치료제**

(57) 요약

섬유증이나 섬유증에 수반되는 증상에 대하여 우수한 예방 또는 치료 효과를 발휘하는 치료제 및 의약 조성물의 제공.

4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염을 유효 성분으로서 함유하는 섬유증 치료제.

대표도



(52) CPC특허분류
C07D 215/50 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염을 유효 성분으로서 함유하는, 섬유증의 치료용의 치료제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
섬유증이 폐섬유증인, 치료제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
섬유증이 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴인, 치료제.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,
섬유증이 특발성 폐섬유증인, 치료제.

청구항 5

제 1 항에 있어서,
섬유증이 간섬유증, 췌장의 섬유화, 신장 섬유증, 섬유화에 의한 전립선 비대, 골수 섬유증 또는 강피증인, 치료제.

청구항 6

제 1 항에 있어서,
섬유증에 수반되는 염증이나 위축의 치료용인, 치료제.

청구항 7

4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 섬유증을 치료하기 위한 의약 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서,
섬유증이 폐섬유증인, 의약 조성물.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,
섬유증이 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴인, 의약 조성물.

청구항 10

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,
섬유증이 특발성 폐섬유증인, 의약 조성물.

청구항 11

제 7 항에 있어서,

섬유증이 간섬유증, 췌장의 섬유화, 신장 섬유증, 섬유화에 의한 전립선 비대, 골수 섬유증 또는 강피증인, 의약 조성물.

청구항 12

제 7 항에 있어서,

섬유증에 수반되는 염증이나 위축의 치료용인, 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 섬유증 치료제 및 섬유증 치료용의 의약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 섬유증은, 조직 손상이나 자기 면역 반응 등에 의한 섬유 조직의 비정상인 축적으로, 인간에 있어서는, 폐, 간장, 췌장, 신장, 골수, 피부 등의 여러 가지 장기나 조직에 있어서의 섬유화가 알려져 있다.

[0003] 폐섬유증은, 폐포벽에 있어서의 미만성 섬유 증식을 특징으로 하고, 건성 해수나 노작시 호흡 곤란을 주증상으로 하는 질환으로, 협의로는 간질성 폐렴의 종말 병태인 특발성 폐섬유증을 가리키지만, 광의로는 폐의 섬유화와 간질성 폐렴의 병존 상태를 의미한다고 되어 있다. 그리고, 모든 간질성 폐렴이 폐섬유증의 원인이 될 수 있다.

[0004] 간질성 폐렴은, 폐의 간질을 중심으로 염증을 일으키는 질환의 총칭으로, 감염, 교원병, 방사선, 약제, 분진 등 특정한 원인에 의한 것과, 원인이 불분명한 특발성 간질성 폐렴을 포함한다. 특발성 간질성 폐렴으로는, 특발성 폐섬유증, 비특이성 간질성 폐렴, 특발성 기질화 폐렴, 호흡 세기관지염을 수반하는 간질성 폐질환, 박리성 간질성 폐렴, 급성 간질성 폐렴, 및 림프성 간질성 폐렴의 질환이 알려져 있으며, 특발성 폐섬유증이 가장 발생 빈도가 높고, 간단히 폐섬유증이라고도 불린다.

[0005] 특발성 폐섬유증에서는, 폐간질에 미만성으로 섬유성 결합 조직이 과잉 형성을 일으켜, 폐의 기능이 방해를 받아, 진단 확정 후의 평균 생존 기간이 2.5 ~ 5 년간이라고 보고되어 있다 (비특허문헌 1). 특히 급성 악화를 일으킨 후의 평균 생존 기간은 2 개월 이내로 매우 짧다. 또 간질성 폐렴 및 폐기종 병변을 합병한 폐섬유증에서는, 폐암이 높은 비율로 합병되는 것이 보고되어 있다 (비특허문헌 2, 3).

[0006] 원인을 특정할 수 있는 간질성 폐렴은, 그 원인의 제거나, 스테로이드제 등의 항염증제의 투여 등에 의해 치유하는 경우가 많다. 한편, 폐섬유증이나 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴의 치료에는, 일반적으로 스테로이드제나 면역 억제제가 사용되고 있지만, 예후를 개선하는 효과적인 치료법은 없는 것이 현 실정이며, 새로운 치료약의 개발이 요망되고 있다.

[0007] 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드는, 부작용이 경감된 항종양제이고 (특허문헌 1), 또 다른 항종양제와의 병용에 있어서는, 우수한 항종양 효과 증강 작용을 나타내는 (특허문헌 2) 것이 알려져 있다. 또 최근, 당해 화합물은 골다공증의 치료제로서도 유용한 것을 알아내었다 (특허문헌 3).

[0008] 그러나, 당해 화합물이 폐섬유증이나 간질성 폐렴에 대하여 유효한 것은 전혀 알려져 있지 않다. 또, 폐섬유증에 대하여 HGF 를 투여함으로써 증상이 개선되고 (비특허문헌 2), HGF/c-Met 의 활성화가 폐섬유증의 치료에 유효하다는 것이 시사되어 있다 (비특허문헌 4).

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 국제 공개 제2009/125597호

(특허문헌 0002) 국제 공개 제2013/100014호

(특허문헌 0003) 국제 공개 제2015/046484호

비특허문헌

- [0010] (비특허문헌 0001) Pharmacol Ther. 2015 May 3. pii : S0163-7258 (15) 00091-1
- (비특허문헌 0002) Am J Respir Crit Care Med. 2000 Jan ; 161 (1) : 5-8
- (비특허문헌 0003) Am Rev Tuberc 1957 ; 76 : 559-66
- (비특허문헌 0004) British J. Pharmacology 2011 ; 163 : 141-172

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명은, 섬유증에 대하여 우수한 예방 또는 치료 효과를 발휘하는 치료제 및 의약 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명자들은, 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토한 결과, 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염이, 조직의 섬유화 억제 효과 및 그에 따른 염증 억제 효과를 갖고, 섬유증이나 그에 수반되는 염증을 예방 또는 치료에 유용한 것을 알아내었다.
- [0013] 즉, 본 발명은 이하의 1) ~ 5) 에 관련된 것이다.
- [0014] 1) 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염을 유효 성분으로서 함유하는 섬유증 치료제.
- [0015] 1)-2
- [0016] 섬유증이 폐섬유증인, 1) 에 기재된 섬유증 치료제.
- [0017] 1)-3
- [0018] 섬유증이 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴인, 1) 또는 1)-2 에 기재된 섬유증 치료제.
- [0019] 1)-4
- [0020] 섬유증이 특발성 폐섬유증인, 1) ~ 1)-3 에 기재된 섬유증 치료제.
- [0021] 2) 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 섬유증을 치료하기 위한 의약 조성물.
- [0022] 2)-2
- [0023] 섬유증이 폐섬유증인, 2) 에 기재된 의약 조성물.
- [0024] 2)-3
- [0025] 섬유증이 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴인, 2) 또는 2)-2 에 기재된 의약 조성물.
- [0026] 2)-4
- [0027] 섬유증이 특발성 폐섬유증인, 2) ~ 2)-3 에 기재된 의약 조성물.
- [0028] 3) 섬유증 치료를 위해서 사용되는, 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염.

- [0029] 3)-2
- [0030] 섬유증이 폐섬유증인, 3) 에 기재된 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염.
- [0031] 3)-3
- [0032] 섬유증이 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴인, 3) 또는 3)-2 에 기재된 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염.
- [0033] 3)-4
- [0034] 섬유증이 특발성 폐섬유증인, 3) ~ 3)-3 에 기재된 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염.
- [0035] 4) 섬유증 치료를 위해서 사용되는, 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 함유하는 의약 조성물.
- [0036] 4)-2
- [0037] 섬유증이 폐섬유증인, 4) 에 기재된 의약 조성물.
- [0038] 4)-3
- [0039] 섬유증이 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴인, 4) 또는 4)-2 에 기재된 의약 조성물.
- [0040] 4)-4
- [0041] 섬유증이 특발성 폐섬유증인, 4) ~ 4)-3 에 기재된 의약 조성물.
- [0042] 5) 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염을 환자에게 투여하는 것을 특징으로 하는 섬유증의 치료 방법.
- [0043] 5)-2
- [0044] 섬유증이 폐섬유증인, 5) 에 기재된 치료 방법.
- [0045] 5)-3
- [0046] 섬유증이 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴인, 5) 또는 5)-2 에 기재된 치료 방법.
- [0047] 5)-4
- [0048] 섬유증이 특발성 폐섬유증인, 5) ~ 5)-3 에 기재된 치료 방법.

발명의 효과

[0049] 본 발명 화합물은, 조직의 섬유화에 대하여 우수한 진행 억제 효과를 발휘한다. 따라서, 본 발명에 의하면, 조직의 섬유화를 효과적으로 치료할 수 있고, 특히 특발성 폐섬유증이나 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴을 효과적으로 치료할 수 있다.

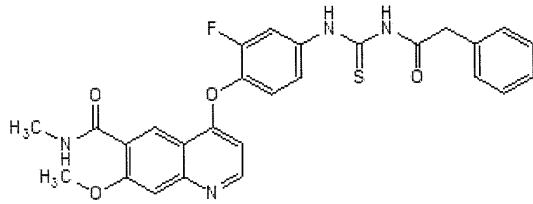
도면의 간단한 설명

[0050] 도 1 은, 폐조직 중의 하이드록시프롤린양을 나타내는 그래프이다.
 도 2 는, 폐조직의 섬유화 스코어를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 본 발명의 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드 (4-[2-fluoro-4-[[[(2-phenylacetyl)amino]thioxomethyl]amino]-phenoxy]-7-methoxy-N-methyl-6-quinolinecarboxamide) (「본 발명 화합물」이라고 칭한다) 또는 그 염은, 하기 식 (1) 로 나타낸다.

[0052] [화학식 1]



[0053]

[0054] 본 발명 화합물은 공지 화합물이며, 예를 들어 국제 공개 제2009/125597호 (특허문헌 1) 의 기재 방법에 준하여 제조할 수 있다.

[0055] 본 발명 화합물의 「염」으로는, 예를 들어 무기산, 유기산, 또는 산성 아미노산과의 염 등을 들 수 있다. 무기산으로는, 예를 들어 염산, 황산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 인산 등을 들 수 있고, 유기산으로는, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산 등을 들 수 있고, 산성 아미노산으로는, 예를 들어 글루타민산, 아스파르트산 등을 들 수 있다. 이 중, 유기산과의 염이 바람직하고, 메탄술폰산염이 보다 바람직하고, 모노메탄술폰산염이 특히 바람직하다.

[0056] 또 본 발명 화합물에는, 수화물, 각종 용매화물 및 결정 다형도 포함된다.

[0057] 후술하는 실시예에서 나타내는 바와 같이, 본 발명 화합물은, 조직에 있어서의 섬유화 억제 효과 및 염증 억제 효과를 나타낸다.

[0058] 따라서, 본 발명 화합물 또는 그 염은, 조직에 있어서의 섬유화 및 염증에 관련된 질환에 대하여 우수한 예방 또는 치료 효과를 발휘하는 의약, 즉 섬유증이나 섬유증에 수반되는 증상의 치료제로서 유용하고, 특히 폐조직에 있어서의 섬유화에 관련된 질환, 즉 폐섬유증이나 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴의 예방 또는 치료를 위해 사용할 수 있다.

[0059] 본 발명에 있어서 섬유증은, 폐섬유증, 간섬유증, 췌장의 섬유화, 신장 섬유증, 섬유화에 의한 전립선 비대, 골수 섬유증, 강피증 등을 들 수 있다. 또, 당해 섬유증은, 섬유화가 진행된 장기나 진행의 정도에 따라, 염증이거나 위축 등의 섬유증에 수반되는 증상이 보인다. 그 때문에, 섬유증에 수반되는 증상의 치료도 본 발명에 포함된다.

[0060] 본 발명에 있어서 폐섬유증은, 특발성 폐섬유증뿐만 아니라, 간질성 폐렴과의 병존을 포함하는 폐의 섬유화 증상을 포함한다. 즉, 본 발명의 폐섬유증에는, 폐의 섬유화를 병발할 수 있는 간질성 폐렴이 포함된다.

[0061] 이러한 간질성 폐렴으로는, 예를 들어, 감염성 간질성 폐렴 ; 교원병에 수반되는 간질성 폐렴 ; 방사선 피폭에 수반되는 간질성 폐렴 ; 약제성 간질성 폐렴 ; 특발성 폐섬유증, 비특이성 간질성 폐렴, 특발성 기질화 폐렴, 호흡 세기관지염을 수반하는 간질성 폐질환, 박리성 간질성 폐렴, 급성 간질성 폐렴, 림프성 간질성 폐렴 등의 특발성 간질성 폐렴을 들 수 있고, 바람직하게는 특발성 간질성 폐렴이다.

[0062] 본 발명에 있어서의 폐섬유증으로는, 바람직하게는 이들 간질성 폐렴 (특히, 특발성 간질성 폐렴) 이 만성화된 것, 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴 (특히, 특발성 간질성 폐렴) 을 들 수 있고, 보다 바람직하게는 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴 (특히, 특발성 간질성 폐렴) 이고, 특히 바람직하게는 특발성 폐섬유증이다.

[0063] 본 발명에 있어서의 폐섬유증은, 콜라겐 산생, 폐중량의 감소, 폐고혈압, 우심부전의 증상을 수반하고, 이들 증상의 경감도 본 발명에 포함된다. 또, 특발성 폐섬유증 및 섬유화를 수반하는 간질성 폐렴은, 혈청 마커 (KL-6, SP-A, SP-D 등) 가 상승하는 것이 알려져 있다. 그 때문에, 본 발명에 있어서 상기의 증상 또는 혈청 마커에 의해, 치료 효과를 간접적으로 확인할 수 있다.

[0064] 본 발명에 있어서 간섬유증은, 간세포 손상이나 간염에 의해 야기되는 섬유증이며, 알코올성 간섬유증, 선천성 간섬유증, 바이러스에 의한 섬유증 등을 들 수 있다. 또, 본 발명에 있어서 간섬유증은, 간염, 지방간, 간경변, 간위축 등을 수반할 수 있기 때문에, 이들 증상의 치료도 본 발명에 포함된다. 그 때문에, 본 발명에 있어서 상기의 증상 등은, 혈중의 혈소판수, 히알루론산, 콜라겐 등을 측정함으로써, 치료 효과를 간접적으로 확인할 수 있다.

[0065] 본 발명에 있어서 췌장의 섬유화는, 췌장의 간질에 있어서의 결합 조직의 섬유화이며, 췌낭포성 섬유증 등을 들

수 있다. 또, 본 발명에 있어서 췌장의 섬유화는, 췌염, 췌장 위축, 당뇨병 등을 수반할 수 있기 때문에, 이들 증상의 치료도 본 발명에 포함된다. 그 때문에, 혈중의 트립신, 혈당치 등을 측정함으로써, 치료 효과를 간접적으로 확인할 수 있다.

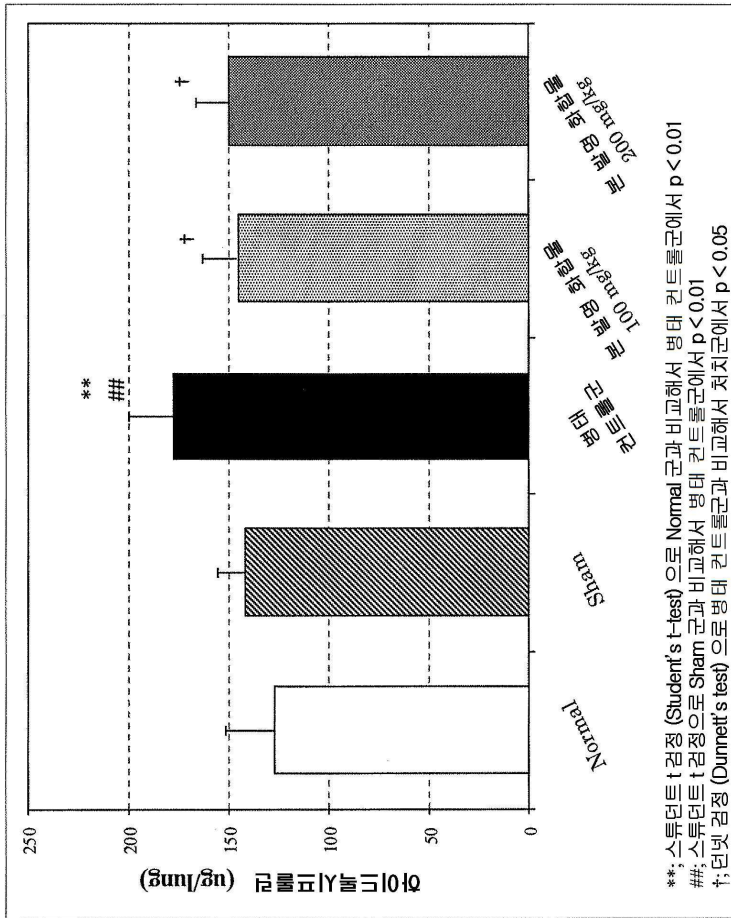
- [0066] 본 발명에 있어서 신장 섬유증은, 사구체 경화증, 간질성 신장 섬유증, 뇨세관 간질성 섬유증 등을 들 수 있다. 또, 본 발명에 있어서 신장 섬유증은, 신장염, 신장 위축, 신장 부전 등을 수반할 수 있기 때문에, 이들 증상의 치료도 본 발명에 포함된다. 그 때문에, 본 발명에 있어서 상기 증상 등은, 혈중의 콜라겐 등을 측정함으로써, 치료 효과를 간접적으로 확인할 수 있다.
- [0067] 본 발명에 있어서 섬유화에 의한 전립선 비대는, 전립선 비대 중 간질의 섬유화에 의한 것이다. 또, 본 발명에 있어서 섬유화에 의한 전립선 비대는, 전립선 섬유증, 전립선염, 전립선 석회화 등을 수반할 수 있기 때문에, 이들 증상의 치료도 본 발명에 포함된다.
- [0068] 본 발명에 있어서 골수 섬유증은, 원발성 골수 섬유증, 특발성 골수 섬유증 등을 들 수 있다. 또, 본 발명에 있어서 골수 섬유증은, 비중, 비경색, 백적아구증, 빈혈, 문맥압 항진 등을 수반할 수 있기 때문에, 이들 증상의 치료도 본 발명에 포함된다. 그 때문에, 본 발명에 있어서 상기 증상 등은, 혈중의 적혈구, 혈소판, 혈청 LDH 등을 측정함으로써, 치료 효과를 간접적으로 확인할 수 있다.
- [0069] 본 발명에 있어서 강피증은, 범발성 강피증, 국한성 강피증 등을 들 수 있다. 또, 본 발명에 있어서 강피증은, 혈관 등의 염증, 장기 부전, 석회 침착, 피부의 섬유화 등을 수반할 수 있기 때문에, 이들 증상의 치료도 본 발명에 포함된다. 그 때문에, 본 발명에 있어서 상기 증상 등은, 항핵 항체, 항토포이소머라아제 I 항체, 항센트로메어 항체를 측정함으로써, 치료 효과를 간접적으로 확인할 수 있다.
- [0070] 본 명세서에 있어서 「치료」에는, 상기 섬유증의 예방 및 치료 외에, 조직에 있어서의 섬유화의 진행 억제, 염증의 경감, 섬유증에 수반되는 증상의 경감 및 재발 방지를 위한 유지가 포함된다.
- [0071] 본 발명 화합물 또는 그 염은, 경구 또는 비경구의 어느 투여 형태로도 조제할 수 있고, 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여, 공지된 방법에 의해 각종 투여 제제로서 제조할 수 있다. 이러한 제제 형태로는 특별히 제한은 없고, 정제, 피복 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 액제, 현탁제, 유제 등의 경구제, 주사제, 좌제, 흡입제 등의 비경구제 등을 예시할 수 있다.
- [0072] 정제의 형태로 성형할 때에는, 담체로서, 예를 들어 젓당, 백당, 염화나트륨, 포도당, 우레아, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 결정 셀룰로오스, 규산 등의 부형제 ; 물, 에탄올, 프로판올, 콘스타치, 단시럽, 포도당액, 전분액, 젤라틴 용액, 카르복시메틸셀룰로오스, 셀락, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 인산칼륨, 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제 ; 건조 전분, 알긴산나트륨, 한천 분말, 라미나란 분말, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르류, 라우릴황산나트륨, 스테아르산모노글리세리드, 젓당 등의 붕괴제 ; 백당, 스테아르산, 카카오 버터, 수소 첨가유 등의 붕괴 억제제 ; 제 4 급 암모늄염, 라우릴황산나트륨 등의 흡수 촉진제 ; 글리세린, 전분 등의 보습제 ; 전분, 젓당, 카올린, 벤토나이트, 콜로이드상 규산 등의 흡착제 ; 정제 텔크, 스테아르산염, 붕산 분말, 폴리에틸렌글리콜 등의 활택제 등을 사용할 수 있다. 또한, 정제는 필요에 따라 통상적인 제피를 실시한 정제, 예를 들어 당의정, 젤라틴 피포정, 장용피정, 필름 코팅정, 이중정, 다층정 등으로 할 수 있다.
- [0073] 환제의 형태로 성형할 때에는, 담체로서, 예를 들어 포도당, 젓당, 전분, 카카오지, 경화 식물유, 카올린, 텔크 등의 부형제 ; 아라비아고무 분말, 트라간트 분말, 젤라틴, 에탄올 등의 결합제 ; 라미나란, 한천 등의 붕괴제 등을 사용할 수 있다. 캡슐제는 통상적인 방법에 따라, 상기에서 예시한 각종 담체와 혼합하여 경질 젤라틴 캡슐, 연질 캡슐 등에 충전하여 조제된다.
- [0074] 경구용 액체 제제로 하는 경우에는, 교미·교취제, 완충제, 안정화제 등을 사용하고, 통상적인 방법에 의해, 내복액제, 시럽제, 엘릭시르제 등을 제조할 수 있다. 이 경우, 교미·교취제로는, 백당, 등피, 시트르산, 타르타르산 등을, 완충제로는, 시트르산나트륨 등을, 안정화제로는 트라간트, 아라비아고무, 젤라틴 등을 들 수 있다.
- [0075] 좌제의 형태로 성형할 때에는, 담체로서, 예를 들어 폴리에틸렌글리콜, 카카오지, 고급 알코올, 고급 알코올의 에스테르류, 젤라틴, 반합성 글리세라이드 등을 사용할 수 있다.
- [0076] 주사제로 하는 경우, 액제, 유제 및 현탁제는 살균되고, 또한 혈액과 등장인 것이 바람직하고, 이들의 형태로 성형할 때에는, 희석제로서, 예를 들어 물, 락트산 수용액, 에틸알코올, 프로필렌글리콜, 마크로골, 에톡시화이

소스테아릴알코올, 폴리옥시에틸렌화이소스테아릴알코올, 폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르류 등을 사용할 수 있다.

- [0077] 또한, 이 경우, 등장성의 용액을 조제하기에 충분한 양의 식염, 포도당 또는 글리세린을 의약 제제 중에 함유시켜도 되고, 또 통상적인 용해 보조제, 완충제, 무통화제 등을 첨가해도 된다.
- [0078] 흡인제로 하는 경우, 에어졸제, 분말상 흡입제, 액상 흡입제 등의 각종 형태를 들 수 있다.
- [0079] 또한 상기 각 제제에는 필요에 따라 착색제, 보존제, 향료, 풍미제, 감미제 등이나, 다른 의약품을 배합해도 된다.
- [0080] 본 발명의 섬유증 치료제, 및 섬유증을 치료하기 위한 의약 조성물의 투여 방법은, 각종 제제 형태, 환자의 연령, 성별 그 밖의 조건, 환자의 증상의 정도 등에 따라 적절히 결정된다. 예를 들어 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제, 액제, 현탁제 및 유제는 경구 투여된다. 주사제는 단독으로 또는 포도당, 아미노산 등의 통상적인 보액과 혼합하여 정맥내 투여되고, 또한 필요에 따라 단독으로 동맥내, 근육내, 피내, 피하 혹은 복강내 투여된다. 좌제는 직장내 투여된다.
- [0081] 상기의 각 투여 단위 형태 중에 배합되어야 할 본 발명 화합물 또는 그 염의 양은, 이것을 적용해야 할 환자의 증상에 따라, 혹은 그 제형 등에 따라 일정하지는 않지만, 일반적으로 투여 단위 형태당, 경구제에서는 약 0.005 ~ 1,000 mg, 주사제에서는 약 0.001 ~ 500 mg, 좌제에서는 약 0.01 ~ 1,000 mg 으로 하는 것이 바람직하다. 또, 상기 투여 형태를 갖는 약제의 1 일당 투여량은, 환자의 증상, 체중, 연령, 성별 등에 따라 상이하여 일괄적으로는 결정할 수 없지만, 통상적으로 성인 1 일당 약 0.005 ~ 5,000 mg, 바람직하게는 0.01 ~ 1,000 mg 으로 하면 되고, 이것을 1 일 1 회 또는 2 ~ 4 회 정도로 나누어 투여하는 것이 바람직하다.
- [0082] 이하, 실시예, 시험예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0083] 실시예
- [0084] 제조예 1 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드의 합성
- [0085] 특허문헌 1 에 기재된 제조 방법에 따라, 4-[2-플루오로-4-[[[(2-페닐아세틸)아미노]티옥소메틸]아미노]-페녹시]-7-메톡시-N-메틸-6-퀴놀린카르복사미드를 합성하였다.
- [0086] 시험예 1 블레오마이신 유발성 마우스 병태 (폐섬유증) 모델에 대한 억제 효과
- [0087] 마우스 (C57BL, 6 주령) 에 펜토바르비탈을 복강내 투여 (50 mg/kg/day) 함으로써 마취를 실시하고, 분무기를 사용하여 블레오마이신을, 마우스 1 마리당 20 $\mu\text{g}/25 \mu\text{l}$ 로 기관 내에 분무하였다. 1 주일 후에 이소플루란에 의한 흡입 마취를 실시한 마우스의 안와로부터 0.2 ml 를 채혈하고, 혈중의 서팩턴트 프로테인-D (SP-D) 를 측정하여, 각 군 (9 예) 에 있어서의 마우스의 평균 SP-D 값이 균등해지도록 군 나눔을 실시하였다.
- [0088] 본 발명 화합물을 100 및 200 mg/kg/day 로 하여, 각각 35 일간의 연일 경구 투여를 실시하였다. 또 병태 모델이 성립되어 있음을 확인하기 위해, 무처치군 (Normal) 과 Sham 군을 설정하였다. Sham 군에는, 블레오마이신 대신에 생리 식염액을 기관 내에 분무하였다. 최종 투여가 종료된 익일에, 이소플루란의 흡입에 의해 마취를 실시하여 안락사 처치를 실시한 후, 폐를 적출하여 병리 조직 해석에 의한 섬유화 평가와, 조직 중의 하이드록시프롤린을 정량하였다. 섬유화 평가에는 애쉬크로프트 (Ashcroft) 법을 사용하였다 (J Clin Pathol 1988 ; 41 : 467-470).
- [0089] 각 군의 폐조직 중의 하이드록시프롤린양을 도 1 에, 폐조직의 섬유화 스코어를 도 2 에 나타내었다. 블레오마이신을 분무한 마우스에서는, sham 군에 비해 폐조직 중의 하이드록시프롤린이 유의하게 상승되고, 또한 섬유화 스코어도 상승되어 있었다. 따라서, 블레오마이신 처치에 의해 마우스에서 폐조직의 섬유화가 유발되어, 병태 모델이 성립되어 있다고 판단되었다.
- [0090] 본 발명 화합물은 100 및 200 mg/kg/day 투여군 모두, 하이드록시프롤린양이 병태 컨트롤군에 비해 유의하게 낮고, 또 섬유화 스코어도 유의하게 작았기 때문에, 섬유화를 억제하고 있는 것으로 시사되었다.
- [0091] 이상으로부터, 본 발명 화합물은 섬유증 치료제로서 유용하다는 것이 나타나고, 특히 폐섬유증 치료제로서 유용하다는 것이 나타났다.

도면

도면1



도면2

