(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [7]
A61K 38/00

(45) 공고일자 2001년09월17일
(11) 등록번호 10-0290753
(24) 등록일자 2001년03월06일

(21) 출원번호 10-1993-0016325
(22) 출원일자 1993년08월23일

(65) 공개번호 특1994-0003564
(43) 공개일자 1994년03월12일

(30) 우선권주장 P42 27 762.0 1992년08월24일 독일(DE)

(73) 특허권자 아벤티스 베링 게엠베하
모저 하., 라우페 하. 페.
독일 데-35041 마르부르크/란 에밀-폰-베링-슈트라쎄 76

(72) 발명자 베른트아이셀레
독일연방공화국데-3551고스펠덴아이헨도르프베크8
울리히델보스
독일연방공화국데-6300기센아이세나허스트라세2
안드레아스예셀
독일연방공화국데-3550마르부르크암쉬쯔플라쯔12

(74) 대리인 이병호

심사관 : 조명선

(54) C1-불활성화제를포함하는약제학적조성물

요약

본 발명은 심한 화상(열 또는 물에 의한 것), 다외상, 체외 순환 상태하에서의 수술시 및 시토킨, 내인성 매개자, 매개자 하이브리드 및 유전 공학에 의해 제조된 성장 인자의 사용시의 모세혈관 누출 증상(전신적 일혈)과 순환성 쇼크(난치성 저혈압); 또는 치료적 또는 예방적 차원의 골수 이식 수술시의 모세혈관 누출 증상과 간의 정맥-폐쇄 질환을 예방 및 치료용 약제를 제조하는데 있어서의 C1-불활성화제의 용도에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

C1-불활성화제를 포함하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 ⅰ) 심한 화상(열 또는 물에 의한 것)시, 다외상시; 체외 순환 상태하에서의 수술시; 그리고 시토킨, 내인성 매개자, 매개자 하이브리드 및 유전 공학에 의해 제조된 성장 인자의 사용시의 모세혈관 누출 증상(전신적 일혈)과 순환성 쇼크(난치성 저혈압), 또는 ⅱ) 치료적 또는 예방적 차원의 골수 이식 수술시의 모세혈관 누출 증상과 간의 정맥-폐쇄 질환을 예방 및 치료하기 위한 약제를 제조하는데 있어서의 C1-불활성화제의 용도에 관한 것이다.

칼리크레인계는 많은 프로테아제 및 중간체 생성물로 구성되어 있으며, 이들 프로테아제 및 중간체 생성물은 초기 활성화 후 연속적으로 혈관활성 키닌(예를 들면, 브레디키닌)의 형성을 유발한다. 결정적인 것은 단백질 분해시 활성인 칼리크레인의 양이다.

이 칼리크레인계의 활성화는 손상 기전의 직접적인 작용에 의해 유발될 수도 있지만, 또한 추가 프로테아제계의 개입이 가능한 급성 단계 반응 과정에서의 C-반응성 단백질의 생성에 의해 간접적으로 유발될 수도 있다.

그러나, 이러한 기본적인 작동 기전(trigger mechanisms)과는 독립적으로, 병리생리학적 결과의 추가 과정은 칼리크레인의 생성을 조절하고, 생성된 칼리크레인의 단백질 분해 활성을 충분히 감소 또는 억제함으로써 이들을 적당한 정도까지 제어할 수 있는 유기체의 능력에 따라 상이해진다.

생체내 조건하에서 칼리크레인계의 가장 중요한 생리학적 조절제는 C1-불활성화제이다. C1-불활성화제는 활성화된 프로테아제 칼리크레인과 그 억제제와의 상호작용에 의해 계의 중심 부위 상에서 작용한다.

칼리크레인계의 활성화는 수많은 질환의 과정에서, 또한 치료적 및/또는 예방적 차원의 의사의 관여 과정 동안에 관찰된다. 이들 활성화 과정은 통상적으로 관련된 인자, 특히 억제제의 소모와도 관련된다.

급성 단계 반응의 결과, C1-불활성화제가 과량 생산되는 것이 관찰되지만, 그 억제 능력은 칼리크레인계의 활성화를 제어하기에는 충분하지 못하다.

심한 화상을 당한 환자의 경우, 쇼크 및 전신 부종 발생의 병인은 다음과 같다:

열 외상은 급성 단계 반응을 유발하고 칼리크레인계를 (간접 및/또는 직접적으로) 활성화시킨다. 신체의 억제제 잠재력이 모두 소모되면, 독성 중간체 생성물(예; 칼리크레인) 및 이와 마찬가지로 잠재적으로 해로운 최종 생성물(키닌, 특히 브레디키닌)은 방해되지 않고 활성화되며, 조절되지 않고 방출된다. 이는 특히, 열 외상을 입은 환자에서의 " 프리(pre)-칼리크레인" 기질(칼리크레인 및 브레디키닌의 형성의 척도)은 열 손상의 심화도에 따라 감소된다는 사실로 증명된다. 상기 물질들은 혈관 내피에 직접적으로 영향을 줄 잠재력을 갖고 있지만, 2차 기전의 활성화 결과(예, NO[산화질소], cGMP[사이클릭 구아노신모노포스페이트]), 내피 세포벽 또는 내피 자체에 간접적으로 손상을 줄 수도 있다. 내피에 대한 해로운 영향의 병리형태학적 결과로, 혈관계로 부터의 일혈 및/또는 혈관수축 신경 자극에 대한 혈관 근조직의 반응 감소가 나타난다. 환자들은 전신 부종 및 난치성 저혈압(순환성 쇼크)의 임상적 증상을 나타낸다.

급성 췌장염 환자의 경우, 쇼크 및 전신 부종 발생의 원인은 다음과 같다:

공격적 프로테아제(예: 트립신)의 방출에 의한 염증의 진행과정 자체 또는 염증의 진행과정을 유도하는 기본적인 기전은 급성 단계 반응을 유발하며 칼리크레인계를 (간접 및/또는 직접적으로) 활성화시킨다. 유기체 억제제의 잠재력이 모두 소모되면, 독성 중간체 생성물(예; 칼리크레인) 및 이와 마찬가지로 잠재적으로 해로운 최종 생성물(키닌, 특히 브레디키닌)이 제어되지 않고 방출되기 때문에 이 칼리크레인계는 방해받지 않고 활성화 된다.

급성 췌장염 환자의 경우, 칼리크레인계의 활성화 정도는 질환의 심화도와 상호관계가 있다는 것을 알 수 있다. 이 환자에서의 비정상적 조절로 인한 활성화의 증가는 순환 쇼크의 발생과 동시에 일어난다.

병리학적으로, 상기 물질들은 혈관 내피에 직접적으로 영향을 줄 잠재력을 갖고 있지만, 2차 기전의 활성화 결과(예, NO, cGMP), 내피 세포벽 또는 내피 자체에 간접적으로 손상을 줄 수도 있다. 내피에 대한 해로운 영향의 병리형태학적 결과로, 혈관계로 부터의 일혈 및/또는 혈관수축 신경 자극에 대한 혈관 근조직의 반응 감소가 나타난다. 환자들은 전신 부종 및 난치성 저혈압(순환성 쇼크)의 임상적 증상을 나타낸다.

다외상 환자의 경우, 쇼크 발생의 원인은 다음과 같다:

외상 자체 또는 그 결과 생긴 신체의 손상(불안정한 골절, 괴사 조직)은 급성 단계 반응을 유발하며 (간접 및/또는 직접적으로) 칼리크레인계를 활성화시킨다. 유기체의 억제제 잠재력이 모두 소모된 경우, 독성 중간체 생성물(예; 칼리크레인) 및 이와 마찬가지로 잠재적으로 해로운 최종 생성물(키닌, 특히 브레디키닌)이 제어되지 않고 방출되기 때문에 이 칼리크레인계는 방해받지 않고 활성화 된다. 이들 물질은 직접적으로으로 혈관 내피에 영향을 줄 잠재력을 갖고 있지만, 2차 기전의 활성화 결과(예, NO, cGMP), 내피 세포벽 또는 내피 자체에 간접적으로 손상을 줄 수도 있다. 다외상 환자를 진단 조사한 경우, 이 기질 " 프리(pre)-칼리크레인" 기질(칼리크레인 및 브레디키닌의 형성의 척도)은 감소된다는 것을 알았다. 감소 정도는 손상의 심화도와 상호 관련있다. 내피에 대한 해로운 영향의 병리형태학적 결과로, 혈관계로 부터의 일혈 이외에, 특히 혈관수축 신경 자극에 대한 혈관 근조직의 반응 감소가 나타난다. 환자들은 난치성 저혈압(순환성 쇼크)의 임상적 증상을 나타낸다.

골수를 치료적 또는 예방적 차원에서 이식한 후 상태에 있는 환자의 경우, 쇼크 및 전신 부종 발생의 원인은 하기와 같다:

예비치료(화학요법 및/또는 방사선요법)자체만으로 또는 그 밖의 후속적인 골수 이식 수술과의 상호작용으로 급성 단계 반응이 유발되고 칼리크레인계가 (간접 및/또는 직접) 활성화된다. 유기체의 억제제 잠재력이 모두 소모되면, 독성 중간체 생성물(예; 칼리크레인) 및 이와 마찬가지로 잠재적으로 해로운 최종 생성물(키닌, 특히 브레디키닌)이 제어되지 않고 방출되기 때문에 이 칼리크레인계는 방해받지 않고 활성화 된다. 이들 물질들은 직접적으로 혈관 내피에 영향을 줄 잠재력을 갖고 있지만, 2차 기전의 활성화 결과(예, NO, cGMP), 내피 세포벽 또는 내피 자체에 간접적으로 손상을 줄 수도 있다. 내피에 대한 해로운 영향의 병리형태학적 결과로, 혈관계로 부터의 일혈 및/또는 혈관수축 신경 자극에 대한 혈관 근조직의 반응 감소가 나타난다. 환자들은 소위 " 정맥-폐쇄성 질환" , 전신 부종 및 난치성 저혈압(순환성 쇼크) 및/또는 하나 이상의 기관계의 진행성 기능장애라고 불리는 임상적 증상을 나타낸다.

사람에 대한 진단적 연구로 부터, 치명적인 합병증(전신 부종 및/또는 순환성 쇼크)의 발생이 칼리크레인계의 비정상적으로 조절된 활성화의 증상과 관련 있다는 것이 공지되었다. 실험 매개변수를 표준화함으로써 합병증-없는 기간을 얻을 수 있다.

체외순환(기포 또는 막 산소공급기)의 상태하에서 수술을 한 환자의 경우, 쇼크 및 전신 부종 발생의 병인은 하기와 같다:

혈액과 이종 표면과의 접촉, 또는 혈액과 산소 공급기의 산소 기포의 상호작용은 급성 단계 반응을 유발하며 칼리크레인계를 (간접 및/또는 직접적으로) 활성화시킨다. 유기체의 억제제 잠재력이 모두 소모되면 독성 중간체 생성물(예; 칼리크레인) 및 이와 마찬가지로 잠재적으로 해로운 최종 생성물(키닌, 특히 브레디키닌)이 제어되지 않고 방출되기 때문에 상기 계는 방해받지 않고 활성화 된다. 이들 물질은 직접적으로 혈관 내피에 영향을 줄 잠재력을 갖고 있지만, 2차 기전의 활성화 결과(예, NO, cGMP), 내피 세포벽 또는 내피 자체에 간접적으로 손상을 줄 수도 있다. 내피에 대한 해로운 영향의 병리형태학적 결과로, 혈관계로 부터의 일혈 및/또는 혈관수축 신경 자극에 대한 혈관 근조직의 반응 감소가 나타난다. 환자들은 수술시 및 수술후 전신 부종 및/또는 난치성 저혈압(순환성 쇼크) 및/또는 심장혈액박출량의 감소의 임상적 증상을 나타낸다.

시토킨, 내인성 매개자, 매개자 하이브리드 및 유전 공학적으로 제조된 성장인자를 치료적으로 사용하는 과정에서 각각 또는 서로 배합하거나 다른 치료적 또는 예방적 수단과 함께 배합하여 투여한 환자의 경우, 쇼크 및 전신부종 발생의 병인은 하기와 같다:

상술한 이들 물질은, 각각 투여하거나, 또는 서로 배합하여 투여하거나, 다른 치료적 또는 예방적 수단과 배합하여 투여함으로써, 급성 단계 반응을 유발하고 칼리크레인계를 (간접 및/또는 직접적으로) 활성화시킨다. 유기체 억제제의 잠재력이 모두 소모되면, 독성 중간체 생성물(예; 칼리크레인) 및 이와 마찬가지로 잠재적으로 해로운 최종 생성물(키닌, 특히 브레디키닌)이 제어되지 않고 방출되기 때문에 상기 계는 방해받지 않고 활성화 된다.

이들 물질은 직접적으로 혈관 내피에 영향을 줄 수 있는 발병 잠재력을 갖고 있지만, 2차 기전의 활성화 결과(예, NO, cGMP), 내피 세포벽 또는 내피 자체에 간접적으로 손상을 줄 수도 있다. 그러나, 또한 상술한 시토킨, 내인성 매개자 및 성장 인자(예: 인터루킨-1 , 종양 괴사 인자, 및 인터페론)들 중 일부는 또한 내피상에 직접적인 손상 효과를 줄 수 있다. 그러나, 그밖의 것들 또한 직접 해로운 시토킨 생성을 증가시키거나 활성화를 유도하는 간접적 효과를 나타낸다. 시토킨, 내인성 매개자 및 성장 인자의 일부의 경우는, 아직까지 내피 손상의 정확한 병리학적 기전을 밝힐 수 없다. 내피에 대한 해로운 영향의 병리형태학적 결과로, 혈관계로 부터의 일혈 및/또는 혈관수축 신경 자극에 대한 혈관 근조직의 반응 감소가 나타난다. 환자는 전신 부종 및 난치성 저혈압(순환성 쇼크)의 임상적 증상을 나타낸다.

따라서, 심한 화상; 다외상; 치료적 또는 예방적 차원의 골수 이식수술; 체외 순환 상태하에서의 수술; 및 시토킨, 내인성 매개자, 매개자 하이브리드 및 유전 공학에 의해 생성된 성장 인자의 치료적 또는 예방적 사용은 전신 부종과 난치성 저혈압(순환성 쇼크)을 증상으로서 수반한다. 상술한 증상은 종종 칼리크레인계가 활성화된 후 나타난다.

C1-불활성화제의 투여가 전신 부종, 난치성 저혈압(순환성 쇼크), 기관계의 진행성 기능 장애 및 심장혈액 박출양의 감소(체외 순환하에 환장의 경우)를 치료하는데 궁극적인 효과를 갖는다는 것이 본 발명에 이르러 밝혀졌다.

따라서, 본 발명은 ⅰ) 심한 화상(열 또는 물에 의한것)시; 다외상시; 체외 순환 상태하에서의 수술시; 시토킨, 내인성 매개자, 매개자 하이브리드 및 유전 공학에 의해 제조된 성장 인자를 사용시의 모세혈관 누출 증상(전신 일혈)과 순환 쇼크(난치성 저혈압), 또는 ⅱ) 치료적 또는 예방적 차원의 골수 이식 수술시의 모세혈관 누출 증상과 간의 정맥-폐쇄 질환을 예방 및 치료하기 위한 약제를 제조하는데 있어서의 C1-불활성화제의 용도에 관한 것이다.

C1-불활성화제는 당해 분야의 전문가에게 공지된 방법에 의해 혈장으로 부터, 바람직하게는 정제된 생성물 상태로 제조되어 사용될 수 있다.

C1-불활성화제는 투여전, 바람직하게는 정맥내로 주사되기 전에 용해되는, 발열성 물질-없는 동결 건조제인 약제로서 공지되어 있다. C1-불활성화제 농도의 1 단위는 수집된 사람 시트레이트 혈장 1ml의 활성에 상응한다(그러므로 1단위[1U]는 6 레비(Levy) & 레포우(Lepow) 단위에 상응한다).

유전 공학에 의해 발현되어 정제된 C1-불활성화제는 또한 약제를 제조하는데 사용될 수 있다.

본 약제는 정맥내(거환약(bolus) 또는 주입제), 근육내 또는 피하 투여용으로 제조될 수 있다.

본 약제는 C1-불활성화제를 1일 체중 1kg 당 1 내지 5,000U, 바람직하게는 5 내지 1,000U를 함유한다.

또한 C1-불활성화제를 1일 체중 1kg당 1 내지 300,000U, 바람직하게는 50 내지 60,000U를 함유한, 성인용 고체 약제를 제조할 수 있다.

C1-불활성화제는 개개로 또는 다른 약제학적 물질과의 배합물로서 사용될 수 있다. 특히, 약제학적 보조제와의 배합물로서, 경구 또는 직장 형태로 제조할 수 있다.

[본 발명에 따른 약제의 임상적 사용의 실시예]

열 손상(열에 의하거나 물에 의한 화상)으로 인한 전신 부종 및 난치성 저혈압(순환성 쇼크) 환자의 경우, C1-불활성화제 농축물을 정맥내 다량 투여함으로써 난치성 저혈압을 경감시키고 또한 전신 부종을 개선시켰다. 치료용으로 사용된 투여량은 하기와 같다:

초기 C1-불활성화제 5,000U 정맥내,

12시간후 C1-불활성화제 2,500U 정맥내,

추가로 12시간후 C1-불활성화제 1,500U 정맥내,

추가로 12시간후 C1-불활성화제 1,000U 정맥내,

다외상 환자의 경우, C1-불활성화제 농축물을 사용함으로써 가망이 없는 순환성 질환을 치료하였다. 사용된 치료방법은 상이하지만, 정맥내 C1-불활성화제 농축물은 1,000 내지 6,000U의 10배 범위내에서 변화되며 일반적으로 반복하여 12시간 간격으로 투여되었다.

치료적 또는 예방적 차원의 골수 이식수술 환자의 경우, C1-불활성화제 농축물을 2명의 환자에게 정맥내 투여하였다. 의도된 투여량은 하기와 같다:

초기 체중 1kg당 60U

12시간 후: 체중 1kg당 30U

12시간 후: 체중 1kg당 30U

12시간 후: 체중 1kg당 15U

12시간 후: 체중 1kg당 15U

12시간 후: 체중 1kg당 15U

12시간 후: 체중 1kg당 15U

이들 환자들에 있어서, 전신 부종, 초기 " 정맥-폐쇄 질환" 및 또한 (한가지 경우에서) 초기 신부전이 성공적으로 치료될 수 있었다.

체외 순환의 상태에서 수술을 받은 환자의 경우, C1-불활성화제 농축물을 56명 환자 모두에게 정맥내 투여하였다. 55명 환자에게, " 바이패스(bypass) 수술" 이라는 임상적 실험을 하여 정맥내 투여를 행하고, 1명의 환자, 즉 신생아에게 대동맥 및 폐동맥의 소위 전위(transposition) 수술 동안 치료적 " 오프 라벨(off label)을" 사용하면서 정맥내 투여를 수행하였다. 결과는 하기와 같았다:

바이패스 수술동안에 C1-불활성화제 농축물을 투여받은 성인 환자의 경우, 수술전에 감소된 심장혈액 박출량으로 인해 고통받았던 환자들은 수술 과정 및 후에 심장혈액 박출량의 뚜렷하게 향상되었다.

신생아의 경우, 수술 이후 전신 부종이 발생하였다. 이 전신 부종을 C1-불활성화제 농축물로 성공적으로 조절함으로써, 제거하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

심한 화상시의 모세혈관 누출 증상(전신 일혈)과 순환성 쇼크(난치성 저혈압)를 예방 및 치료하기 위한, C1-불활성화제 및 약제학적 보조제를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, C1-불활성화제를 1일 체중 1kg 당 1 내지 5,000U를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, C1-불활성화제를 1일 체중 1kg 당 1 내지 300,000U를 함유하는 고형의 약제학적 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 정맥내, 근육내 또는 피하 투여용 약제학적 조성물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 경구 또는 직장 투여용 약제학적 조성물.

청구항 6.

다외상시의 모세혈관 누출 증상(전신 일혈)과 순환성 쇼크(난치성 저혈압)를 예방 및 치료하기 위한, C1-불활성화제 및 약제학적 보조제를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 7.

체외순환 상태하에서의 수술시의 모세혈관 누출 증상(전신 일혈)과 순환성 쇼크(난치성 저혈압)를 예방 및 치료하기 위한, C1-불활성화제 및 약제학적 보조제를 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 8.

치료적 또는 예방적 차원의 골수 이식 수술시의 간의 정맥-폐쇄 질환 및 모세혈관 누출 증상을 예방 및 치료하기 위한, C1-불활성화제 및 약제학적 보조제를 함유하는 약제학적 조성물.