(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
A61K 38/22

(45) 공고일자 2004년12월30일
(11) 등록번호 10-0453394
(24) 등록일자 2004년10월08일

(21) 출원번호 10-1997-0010677
(22) 출원일자 1997년03월27일

(65) 공개번호 10-1997-0064622
(43) 공개일자 1997년10월13일

(30) 우선권주장 19612067.5 1996년03월27일 독일(DE)

(73) 특허권자
훽스트 악티엔게젤샤프트
독일 데-65926 프랑크프루트 암 마인

(72) 발명자
브라이폴 게르하르트
독일 60529 프랑크푸르트 가이센하이머 슈트라쎄 95

헨케 슈테판
독일 65719 호프하임 빈게르트슈트라쎄 2체

크놀레 요헨
독일 65830 크리프텔 획스터 슈트라쎄 21

비르트 클라우스
독일 65830 크리프텔 로베르트-슈만-링 104

흐로포트 막스
독일 65439 플뢰르스하임 프리드리히-슈톨츠-슈트라쎄 13

빅켈 마르틴
독일 61348 바트 홈부르그 미텔슈테드터 벡 3

(74) 대리인
홍동오
이병호
김영관

심사관 : 이미정

(54) 브라디키닌길항제를포함하는만성섬유화간질환및급성간질환치료용약제학적조성물

요약

본 발명은 간 경변 및 간 섬유증을 포함한 만성 섬유화 간 질환 및 급성 간 질환 치료용 및 합병증 예방용, 특히 문맥 압항진증; 복수증, 수종, 간신 증상, 고혈압성 위병 및 결장병과 같은 대상부전 현상; 문맥압항진증에 기인한 위장 기관의 비종대 및 출혈성 합병증; 측부성 혈행 및 충혈과 만성적으로 과도한 혈행 상태 및 이의 결과로서 초래되는 심장병의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한 브라디키닌 길항제의 용도에 관한 것이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 만성 섬유화 간 질환(간 경변 및 간 섬유증) 및 급성 간 질환의 치료용 및 합병증의 예방용 약제의 제조를 위한 브라디키닌 길항제의 용도에 관한 것이다.
브라디키닌 및 관련 펩티드는 염증 및 통증을 일으키는 유효한 혈관작용성내인성 물질이다. 브라디키닌에 의해 매개되거나 유도되거나 보조되는 상태의 조절제로서의 브라디키닌 길항제의 용도는 문헌[EP-B 0 370 453]에 기술되어 있다.

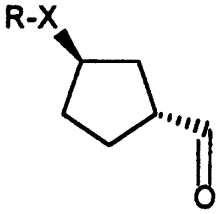
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명에 이르러, 브라디키닌 길항제가 만성 섬유화 간 질환(간 경변 및 간 섬유증) 및 급성 간 질환의 치료용 및 합병증의 예방용, 특히 문맥압항진증; 복수증, 수종, 간신 증상, 고혈압성 위병 및 결장병과 같은 대상부전 현상, 문맥압항진증에 기인한 위장 기관의 비종대 및 출혈성 합병증; 측부성 혈행 및 충혈과 만성적으로 과도한 혈행 상태 및 이의 결과로서 초래되는 심장병의 예방 또는 치료용으로 적합한 시약이라는 것이 밝혀졌다.

발명의 구성 및 작용

CCl_4에 의해 유도되는 래트의 간 섬유증의 모델에서 나트륨이뇨성 효과를 나타내는 브라디키닌 길항제가 적합한 화합물이다.
그중에서도 특히 적합한 브라디키닌 길항제는 화학식 1의 펩티드 및 생리학적으로 허용가능한 이의 염이다.
[화학식 1]
Z-P-A-B-C-E-F-K-(D)Q-G-M-F'-I
상기식에서,
Z는 a_1) 수소, (C_1-C_8)-알킬, (C_1-C_8)-알카노일, (C_1-C_8)-알콕시카보닐, (C_3-C_8)-사이클로알킬, (C_4-C_9)-사이클로알카노일 또는 (C_1-C_8)-알킬설포닐{여기서, 각각의 1, 2 또는 3개의 수소 원자는 카복실, NHR(1), [(C_1-C_4)-알킬]NR(1) 또는 [(C_6-C_{10})-아릴-(C_1-C_4)-알킬]NR(1)(여기서, R(1)은 수소 또는 우레탄 보호 그룹이다), (C_1-C_4)-알킬, (C_1-C_8)-알킬아미노, (C_6-C_{10})-아릴-(C_1-C_4)알킬아미노, 하이드록실, (C_1-C_4)-알콕시, 할로겐, 디-(C_1-C_8)-알킬아미노, 디-[(C_6-C_{10})-아릴-(C_1-C_4)]-알킬아미노, 카바모일, 프탈이미도, 1,8-나프탈이미도, 설파모일, (C_1-C_4)-알콕시카보닐, (C_6-C_{14})-아릴 및 (C_6-C_{14})-아릴-(C_1-C_5)-알킬로 구성된 그룹으로부터의 1, 2 또는 3개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환 또는 비치환되거나, 1개의 수소원자가 (C_3-C_8)-사이클로알킬, (C_1-C_6)-알킬설포닐, (C_1-C_6)-알킬설피닐, (C_6-C_{14})-아릴-(C_1-C_4)-알킬설포닐 , (C_6-C_{14})-아릴-(C_1-C_4)-알킬설피닐 , (C_6-C_{14})-아릴, (C_6-C_{14})-아릴옥시, (C_3-C_{13})-헤테로아릴 및 (C_3-C_{13})-헤테로아릴옥시로 구성된 그룹으로부터의 라디칼에 의해 치환 또는 비치환되고, 각각의 1 또는 2개의 수소 원자가 카복실, 아미노, (C_1-C_8)-알킬아미노, 하이드록실, (C_1-C_4)-알콕시, 할로겐, 디-(C_1-C_8)-알킬아미노, 카바모일, 설파모일, (C_1-C_4)-알콕시카보닐, (C_6-C_{14})-아릴 및 (C_6-C_{14})-아릴-(C_1-C_5)-알킬로 구성된 그룹으로부터의 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 라디칼에 의해 치환된다};
a_2) (C_6-C_{14})-아릴, (C_7-C_{15})-아로일, (C_6-C_{14})-아릴설포닐, (C_3-C_{13})-헤테로아릴 또는 (C_3-C_{13})-헤테로아로일; 또는
a_3) (C_1-C_8)-알킬, (C_6-C_{14})-아릴 또는 (C_6-C_{14})-아릴-(C_1-C_5)-알킬에 의해 질소 원자상에서 치환되거나 비치환될 수 있는 카바모일[상기 a_1), a_2) 및 a_3)에서 정의된 라디칼 중에서, 아릴, 헤테로아릴, 아로일, 아릴설포닐 및 헤테로아로일 그룹은 카복실, 아미노, 니트로, (C_1-C_8)-알킬아미노, 하이드록실, (C_1-C_6)-알킬, (C_1-C_6)-알콕시, (C_6-C_{14})-아릴, (C_7-C_{15})-아로일, 할로겐, 시아노, 디-(C_1-C_8)-알킬아미노, 카바모일, 설파모일 및 (C_1-C_6)-알콕시카보닐로 구성된 그룹으로부터의 1, 2, 3 또는 4개의 라디칼에 의해 치환되거나 비치환된다]이고;
P는 직접 결합 또는 화학식 -NR(2)-(U)-CO-의 라디칼[여기서, R(2)는 수소, 메틸 또는 우레탄 보호 그룹이고, U는 치환되거나 비치환될 수 있는, (C_3-C_8)-사이클로알킬리덴 , (C_6-C_{14})-아릴리덴 , (C_3-C_{13})-헤테로아릴리덴 , (C_6-C_{14})-아릴-(C_1-C_6)-알킬리덴, 또는 [CHR(3)]n{여기서, n은 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6이고, R(3)은 서로 독립적으로 수소, 또는 각각 아미노, 치환된 아미노, 아미디노, 치환된 아미디노, 하이드록실, 카복실, 카바모일, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 우레이도, 치환된 우레이도, 머캅토, 메틸머캅토, 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-니트로페닐, 4-메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 프탈이미도, 1,8-나프탈이미도, 4-이미다졸릴, 3-인돌릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 사이클로헥실(여기서, 치환된 아미노는 바람직하게는 -N(A')-Z이고, 치환된 아미디노는 바람직하게는 -(NH=)C-NH-Z이고, 치환된 구아니디노는 바람직하게는 -N(A')-C[=N(A')]-NH-Z이고 치환된 우레이도는 바람직하게는 -CO-N(A')-Z인데, 상기 A'는 서로 독립적으로 수소 또는 a_1) 또는 a_2)에서 정의한 바와 같은 Z이다)에 의해 일치환되거나 비치환된 (C_1-C_6)-알킬, (C_3-C_8)-사이클로알킬, (C_6-C_{14})-아릴, 또는 (C_3-C_{13})-헤테로아릴이다}이거나,

R(2) 및 (R3)는 이들을 수반하는 원자와 함께 2 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 비-또는 트리사이클릭 환 시스템을 형성한다]이고;
A는 P에서 정의한 바와 같고;
B는 측쇄에서 치환될 수 있는, L- 또는 D- 배열의 염기성 아미노산이고;
C는 화학식 G'-G'-Gly 또는 G'-NH-(CH $_2$) $_p$ -CO의 화합물[여기서, p는 2 내지 8이고, G'는 서로 독립적으로 화학식 -NR(4)-CHR(5)-CO-의 라디칼(여기서, R(4) 및 R(5)는 이들을 수반하는 원자와 함께 2 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 비-또는 트리사이클릭 환 시스템을 형성한다)이다]이고;
E는 중성, 산성 또는 염기성의 지방족 또는 지환족-지방족 아미노산의 라디칼이고;
F는 서로 독립적으로 측쇄에서 치환될 수 있는 중성, 산성 또는 염기성의 지방족 또는 방향족 아미노산의 라디칼이거나, 직접 결합이고;
(D)Q는 할로겐, 메틸 또는 메톡시에 의해 치환되거나 비치환될 수 있는 D-Tic, D-Phe, D-Oic, D-Thi 또는 D-Nal



이거나, 화학식 의 라디칼[여기서, X는 산소, 황 또는 직접 결합이고; R은 수소, (C $_1$ -C $_8$)-알킬, (C $_3$ -C $_8$)-사이클로알킬, (C $_6$ -C $_{14}$)-아릴, (C $_6$ -C $_{14}$)-아릴-(C $_1$ -C $_4$)-알킬(여기서, 지환족 시스템은 할로겐, 메틸 또는 메톡시에 의해 치환되거나 비치환될 수 있다)이다]이고;
G는 G'에서 정의한 바와 같거나, 직접 결합이고;
F'는 F에서 정의한 바와 같거나, 라디칼-NH-(CH $_2$) $_q$ -(여기서, q는 2 내지 8이다)이거나, G가 직접 결합이 아닌 경우 직접 결합이고;
1는 -OH, -NH $_2$ 또는 NHC $_2$ H $_5$ 이고;
K는 라디칼 -NH-(CH $_2$) $_x$ -CO-(여기서, x는 1 내지 4이다)이거나, 직접 결합이며;
M은 F에서 정의한 바와 같다.
적합한 브라디키닌 길항제는, 예를 들면 특허출원 WO 95/07294[Scios Nova, Pseudopeptides], WO 94/08607[Scios Nova, Pseudopeptides], WO 94/06453[Stewart, 5번 위치의 지방족 아미노산], WO 93/11789[Nova], EP-A 552106[Adir], EP-A 578 521[Adir], WO 94/19372[Scios Nova, Cyclopeptides], EP-A 370 453[Hoechst] , EP-A 472 220[Syntex] , WO 92/18155[Nova], WO 92/18156[Nova], WO 92/17021[Cortech] 및 WO 94/11021[Cortech; 화학식 X(BKA) $_n$ 의 브라디키닌 길항제(여기서, X는 연결 고리이고, BKA는 브라디키닌 길항제의 펩티드 쇄이고 n은 1보다 큰 정수이다); 화학식 X(BKA)의 브라디키닌 길항제; 및 화학식 (Y)(X)(BKA)의 브라디키닌 길항제(여기서, Y는 비(non)브라디키닌 수용체의 길항제 또는 효능제인 리간드이다)]에 기술되어 있다.
특히 적합한 화학식 1의 펩티드의 경우, Z는 수소이거나 상기 a $_1$), a $_2$) 또는 a $_3$)에서와 같이 정의되고;
P는 결합 또는 화학식 -NR(2)-(U)-CO-(여기서, U는 CHR(3)이고, R(2)는 H 또는 CH $_3$ 이며, R(3)는 상기 정의한 바와 같다)의 라디칼이고;
A는 결합이다.
특히 바람직한 화학식 1의 화합물의 경우, Z는 수소이거나 a $_1$), a $_2$) 또는 a $_3$)에서 정의한 바와 같고,
P는 결합 또는 화학식 -NR(2)-(U)-CO-의 라디칼[여기서, R(2)는 H 또는 CH $_3$ 이고, U는 CHR(3)이고, R(3)는 각각 독립적으로 수소; 또는 각각 아미노, 치환된 아미노, 하이드록실, 카복실, 카바모일, 구아니디노, 치환된 구아니디노, 우레이도, 머캅토, 메틸머캅토, 페닐, 4-클로로페닐, 4-플루오로페닐, 4-니트로페닐, 4-메톡시페닐, 4-하이드록시페닐, 프탈이미도, 4-이미다졸릴, 3-인돌릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 사이클로헥실{여기서, 치환된 아미노는 바람직하게는 -N(A')-Z이고 치환된 구아니디노는 바람직하게는 -N(A')-C[=N(A')]-NH-Z인데, A'는 서로 독립적으로 수소이거나 a $_1$) 또는 a $_2$)에서 정의한 바와 같은 Z이다}에 의해 일치환되거나 비치환된, (C $_1$ -C $_6$)-알킬, (C $_3$ -C $_8$)-사이클로알킬, (C $_6$ -C $_{14}$)-아릴 또1는 (C $_3$ -C $_{13}$)-헤테로아릴이거나, R(2) 및 R(3)는 이들을 수반하는 원자와 함께 2 내지 15개의 탄소 원자를 갖는 모노-, 비- 또는 트리사이클릭 환 시스템을 형성한다]이고;
A는 결합이며;
(D)Q는 D-Tic이다.
하기는 바람직하게 적합하다:
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH(HOE 140) ,
파라-구아니도벤조일-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-HypE(트랜스프로필)-Oic-Arg-OH,
H-D-Ar g-Arg-Pr o-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-Cpg-Cpg-Arg-OH,
H-D-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
Fmoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,

Fmoc-Aoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH ,
Fmoc- ε -아미노카프로일-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
벤조일-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
사이클로헥실카보닐-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
Fmoc-Aeg(Fmoc)-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
Fmoc-Aeg(Fmoc)-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
인돌-3-일-아세틸-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
디벤질아세틸-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH, 및
생리학적으로 허용가능한 이의 염.
하기가 특히 적합하다:
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH(HOE 140),
파라-구아니도벤조일-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH, 및
생리학적으로 허용가능한 이의 염.
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH(HOE 140) 및 생리학적으로 허용가능한 이의 염이 매우 특히 적합하다.
투여는 장내, 예를 들어 피하, 근육내 또는 정맥내와 같은 비경구, 비내, 직장내 또는 흡입에 의해 수행될 수 있다. 활성 화합물의 투여량은 체중, 연령 및 투여 방식에 의존한다.
본 발명의 약제학적 제제는 공지된 방법에 따라 용해, 혼합, 과립화, 정제화 또는 당의화시킴으로써 제조된다.
비경구 투여를 위하여, 활성 화합물 또는 생리학적으로 허용가능한 이의 염을, 바람직한 경우, 예를 들어 등장화 또는 pH 조절을 위한 통상의 약제학적 보조제, 및 가용화제, 유화제 또는 기타 보조제와 함께 액제, 현탁제 또는 유제에 넣는다.
상기 약제의 경우, 피하 또는 근육내 투여를 위해 주사용 지연-방출성 제제를 사용하는 것도 또한 유용하다. 사용될 수 있는 약제 제형은, 예를 들면, 유상결정성 현탁제, 미세캡슐, 미립자, 초미립자 또는 임플란트인데, 후자는, 예를 들면 폴리락트산-폴리글리콜산 공중합체와 같은 것을 기본으로 하여 조직-적합성 중합체, 특히 생분해가능한 중합체로부터 작제하는 것이 가능하다. 기타 고려할 수 있 는 중합체에는 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리아세테이트 또는 폴리삭카라이드가 있다.
경구 투여 제형을 위하여, 활성 화합물을 부형제, 안정화제 또는 불활성 희석제와 같이 상기 목적을 위한 통상의 첨가제와 혼합하고 통상의 방법을 사용하여 정제, 제피 정제, 경질 젤라틴 캡슐, 수성, 알콜성 또는 유성 현탁제 또는 수성, 알콜성 또는 유성 액제와 같은 적합한 투여 제형으로 제조한다. 사용될 수 있는 불활성 부형제에는, 예를 들면 아라비아 검, 마그네시아, 탄산마그네슘, 인산칼륨, 락토즈, 글루코즈, 마그네슘 스테아릴푸마레이트 또는 전분, 특히 옥수수 전분이 있다. 이 경우에, 고체 약제 제형은 건식 또는 습윤 과립으로서 제조될 수 있다. 적합한 유성 부형제 또는 용매에는, 예를 들면 해바라기 기름 및 대구 간유와 같은 식물성 또는 동물성 기름이 있다.
경구용 지연-방출성 제제 또는 장용피를 갖는 제제도 또한 고려할 수 있다. 지연-방출성 제제는 지방, 왁스 또는 중합체를 함유하는 정제를 토대로 하여 제조할 수 있다. 이 경우에, 다층 또는 코팅 정제 또는 펠릿도 또한 적합하다.
상기 약제의 경우, 전신에 활성 수준을 얻기 위하여 점막에 투여하는 것도 또한 유용하다. 이는 비내, 흡입 및 직장내로의 투여 가능성과 관련이 있다.
비내 투여 제형을 위해, 상기 화합물을 안정화제 또는 불활성 희석제와 같이 상기 목적을 위한 통상의 첨가제와 혼합하고 통상의 방법을 사용하여 분말, 수성,알콜성 또는 유성 현탁제 또는 수성, 알콜성 또는 유성 액제와 같은 적합한 투여 제형으로 제조한다. 에틸렌디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산과 같은 킬레이트화제 및 아세트산, 인산, 시트르산, 타르타르산 및 이의 염과 같은 완충제를 수성 비내용 제제에 첨가할 수 있다. 다중 투여량 용기는 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 클로르헥시딘, 소르브산, 벤조산, PHB 에스테르 또는 유기수은 화합물과 같은 방부제를 함유한다.
비(nasal) 용액은 계량식 분무기에 의해 또는 점성을 증가시키는 성분을 갖는 비 적, 또는 비 겔이나 비 크림으로서 투여될 수 있다.
흡입에 의한 투여를 위해, 분무기 또는 불활성 담체 기체를 사용하는 압축 기체 팩을 사용할 수 있다.
비 또는 폐 흡입용 분말의 투여를 위하여는 특수한 도포구가 필요하다.
활성 용량은, 체중이 75kg인 성인을 기준으로 할 때, 증상의 중증도에 따라, 0.001mg 이상/kg(체중)/일, 바람직하게는 0.01mg 이상/kg(체중)/일이고, 3mg 이하/kg(체중)/일, 바람직하게는 0.03 내지 1mg/kg(체중)/일이다.
사용된 아미노산의 약어는 문헌[참조: Europ. J. Biochem 138, 9(1984)]에 기재된 바와 같이 펩티드 화학에서 통상 사용되는 3문자 코드에 상응한다.
Aeg N-(2-아미노에틸)글리신
Cpg 사이클로펜틸글리실
Fmoc 9-플루오레닐메틸옥시카보닐
Nal 2-나프틸알라닐
Oic 시스, 엔도-옥타하이드로인돌-2-카보닐
Thi 2-티에닐알라닐
Tic 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-3-일-카보닐
실시예 1:
사염화탄소에 의해 유도된 간 섬유증을 앓고 있는 래트에서 소변 및 전해질 배설에 미치는 HOE 140의 작용

방법:
초기 체중 120-150g을 갖는 위스타(wistar) 래트(육종자 Hoechst AG, Kastengrund)를 사용한다.
간 섬유증의 유도:
간 섬유증을 문헌[참조: Bickel et al., J. Hepatol. 13(Suppl 3)(1991) 26-33]에 기재된 바와 같이 유도하였다. 상기 동물에 사염화탄소(CCl_4)를 일주일에 2회씩 6주 이상 용량 1ml/kg으로 경구 공급하였다. 간의 섬유증을 간의 콜라겐 함량 및 간에 관련된 혈청 매개 변수(빌리루빈, ALAT, 담즙산)로 확인하였다.
섬유화 과정중, 상기 동물은 하기와 같은 표준 상태하에 유지시켰다: 낮/밤 주기(6.30 내지 18.30의 광선상), 실온 22±2℃ 및 상대적 대기 습도 60±10%. 상기 동물에 표준화된 래트 사료(Altromin ® 1321) 및 물을 임의량으로 공급하였다.
염류 배설 및 이뇨 시험:
이뇨 시험 당시, 상기 동물의 체중은 200 내지 320g이었다. 시험하기 16시간 전부터 상기 동물을 금식시켰으며 시험하는 동안 내내 금식을 유지시켰다. 한편, 시험을 실제 시작하기 전까지 상기 동물이 자유롭게 물을 먹을 수 있도록 하였다. 이뇨 시험 기간 동안, 상기 동물을 특수한 이뇨 케이지 내에 유지시켰다. 0시간째에, 체중 1kg당 물 20ml를 경구로 투여하여 조절된 이뇨를 유도하였다. 분비된 전해질 및 소변량을 0 내지 5시간 및 6 내지 24시간의 수거 기간에 각 동물에 대해 별도로 측정하였다. 5일 후, 상기 시험을 브라디키닌 길항제를 투여한 동일한 동물에 대해 다시 수행하였다. 0 및 6시간 경과시에 동물에 체중 1kg당 염수 5ml에 용해된 HOE 140을 각각 0.3mg/kg 피하 공급하였다.
나트륨 및 칼륨을 불꽃 광도측정법(에펜도르프 불꽃 광도측정기, Hamburg)으로 측정하였다. 염화물을 전위차 종말점 결정법(에펜도르프 염화물 계측기, Hamburg)에 의해 은적정 측정하였다. 분석 결과를 이용하여 소변 배설(ml/kg(체중)) 및 전해질 배설(mmol/kg(체중))을 계산하였다.
결과:
[표 1]

		수집 기간 1-5h		수집 기간 6-24h	
		대조군	HOE 140	대조군	HOE 140
소변량 (ml/kg)	MV	19.06	26.59*	23.29	31.03*
	SD	5.69	4.82	8.57	11.81
나트륨 (mmol/kg)	MV	0.21	0.48*	1.43	4.10***
	SD	0.16	0.19	0.90	1.40
칼륨 (mmol/kg)	MV	0.43	0.51	2.85	2.10*
	SD	0.27	0.32	0.85	1.00
염화물 (mmol/kg)	MV	0.31	0.35	0.87	3.27***
	SD	0.21	0.26	0.35	1.22
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001					

(평균 값 (MV)± SD, n=10)
통계:
상기 결과를 산술평균 및 표준편차로서 나타낸다(SD). 통계적 점검을 T 테스트로 또는, 정규분포로부터 이탈하는 경우에, 비모수적 만-휘트니(Mann-Whitney) 테스트로 수행한다.
결과 및 평가:
브라디키닌 길항제로 처리한 동물은 사염화탄소로 유도된 간 섬유증을 앓고 있는 래트의 경우 나트륨 배설이 현저하게 증가됨을 보여준다. 일례로서, 펩티드 브라디키닌 길항제 Hoe 140(INN icatibant)를 사용한 실험 데이터는 표 1에 나타냈 다. 현저한, 통계학적으로 유의한 나트륨뇨 배설항진이 결과로 얻어진다.
사염화탄소에 의해 유도된 래트의 간 섬유증의 모델은 일반적으로 사람의 간 경변의 모델로서 인식된다. 과다한 나트륨 보유가 사람 및 동물의 간 섬유증 및 간 경변의 특징이며 고질적인 혈행역학적 장해의 결과물로서 여겨진다[Schrier et al., Hepatology 8(1988) 1151-1157]. 상기 혈행역학적 장해는 특히 내장 신경계 내의, 과다한 말초 혈관확장과 밀접하게 결부된 문맥압항진증(과도한 혈행역학적 순환 상태)에서 나타난다. 말초 혈관확장의 원인은 현재까지도 분명치 않다. 상기 부분의 병적 수준의 나트륨 및 물의 보유는, 예를 들면 수종형성 및 복수증의 원인이 됨으로써 증후를 악화시킨다. 문맥압항진증은 부적당한 말초 혈관확장 및 나트륨 보유와 관련이 있다. 이는 간 섬유증 및 간 경변에서의 대상부전 현상의 원인으로서 여겨진다. 상기 대상부전 현상은 수종형성 및 복수증과 같은 증상 뿐만 아니라 소위

간신성 증상(심각한 간 질환의 결과로서의 신장 부전)도 포함한다.
간 섬유증 및 간 경변을 앓고 있는 래트에서는 브라디키닌 길항제의 작용에 의한 강력한 나트륨 배설 작용은 기대되지 않았는데, 이는, 브라디키닌 길항제는 건강한 동물에서는 상기 작용을 나타내지 않으며, 대조적으로, 특히 고혈압 모델에서 이뇨 및 나트륨 배설의 감소를 유발시킬 수도 있기 때문이다[Madeddu et al., Br. J. Pharmacol. 106 (1992) 380-386; Majima et al., Hypertension, 22(1993) 705-714]. 예를 들면, 브라디키닌은 혈관 및 관의 메카니즘에 의해 신장에서 염류 배설 및 이뇨를 증가시킬 수 있다.
브라디키닌은 다양한 혈관 영역에서 강력하게 혈관을 확장시키고 투과성을 증가시키는 특성을 갖는 내인성 펩티드이다. 본 실험 결과는, 브라디키닌이 과다한 나트륨 보유의 실질적인 매개 인자임을 보여준다. 개선된 혈행역학 및 미세혈관은, 치료학적 이점이 얻어질 정도로 신장중의 내인성 브라디키닌의 자극 작용을 저해함으로써, 나트륨 및 물 배설의 억제 가능성을 훨씬 과잉보상한다.
따라서, 브라디키닌 길항제는 만성 섬유화 간 질환(간 경변 및 간 섬유증) 및 급성 간 질환의 치료학적 및 예방학적 치료와 합병증의 예방에 적합하다.

발명의 효과

본 발명에 의하면, 브라디키닌 길항제를 사용하여 만성 섬유화 간 질환(간 경변 및 간 섬유증) 및 급성 간 질환 및 합병증을 치료 및 예방할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

H-D-Arg-Arg-Pro-HyP-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH(HOE 140),
파라-구아니도벤조일-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
H-D-Arg-Arg-Pro-HyP-Gly-Phe-Ser-D-HypE(트랜스프로필)-Oic-Arg-OH,
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Cpg-Ser-D-CPg-CPg-Arg-OH ,
H-D-Arg-Arg-Pro-Pro-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
H-Arg(Tos)-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Phe-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
Fmoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
Fmoc-Aoc-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
Fmoc-ε-아미노카프로일-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
벤조일-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
사이클로헥실카보닐-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
Fmoc-Aeg(Fmoc)-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
Fmoc-Aeg(Fmoc)-Arg-Pro-HyP-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH,
인돌-3-일-아세틸-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH 및
디벤질아세틸-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH로 이루어진 그룹중에서 선택되는 브라디키닌 길항제 또는 생리학적으로 허용가능한 이의 염을 포함하는, 간 경변 및 간 섬유증을 포함한 만성 섬유화 간 질환 및 급성 간 질환 치료용 및 합병증 예방용 약제학적 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 브라디키닌 길항제가 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH(HOE 140) 또는 파라-구아니도벤조일-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH인 약제학적 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 브라디키닌 길항제가 H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH(HOE 140)인 약제학적 조성물.