

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/192

(45) 공고일자 2005년11월08일
(11) 등록번호 10-0526278
(24) 등록일자 2005년10월28일

(21) 출원번호	10-2002-7006084	(65) 공개번호	10-2002-0050274
(22) 출원일자	2002년05월11일	(43) 공개일자	2002년06월26일
번역문 제출일자	2002년05월11일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2000/007855	(87) 국제공개번호	WO 2001/34143
국제출원일자	2000년11월09일	국제공개일자	2001년05월17일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 케냐, 키르기스스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 사이프러스, 터어키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 JP-P-1999-00321058 1999년11월11일 일본(JP)
 JP-P-2000-00225442 2000년07월26일 일본(JP)

(73) 특허권자 다나베 세이야꾸 가부시카가이사
 일본 오사카후 오사카시 주오꾸 도쇼마찌 3쵸메 2반10고

(72) 발명자 고노도루
 일본홋카이도아사히카와시도요오까2쵸1쵸메6-22

 노무라마사후미
 일본홋카이도삿포로시주오꾸미야노모리2쵸17쵸메15방12고

(74) 대리인

특허법인코리아나

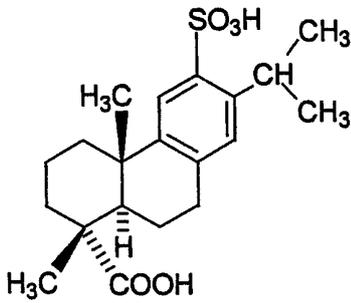
심사관 : 김희진

(54) 염증성 장질환의 예방 또는 치료제

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로서 함유하는, 경구 투여 또는 장내 주입용 염증성 장질환의 신규 예방 또는 치료제; 상기 유효성분의 염증성 장질환의 예방 또는 치료제의 제조에서의 용도; 및 염증성 장질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[화학식 I]



명세서

기술분야

본 발명은 염증성 장질환의 신규 예방 또는 치료제, 더욱 구체적으로 술포데히드로아비에트산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로서 함유하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료제, 및 염증성 장질환의 예방 또는 치료제의 제조에서 상기 유효성분의 용도에 관한 것이고, 추가로 염증성 장질환의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

염증성 장질환에는 다양한 병인에 의해 야기되는 대장 및 소장의 난치성 염증성 질환, 예를 들어, 대장의 점막을 주로 침범하고 짓무름 및 궤양을 형성하는 원인 불명의 광범성 비특이성 염증인 궤양성 대장염, 또는 섬유화 또는 궤양이 수반되는 원인 불명의 비특이성 육아종성 염증성 질환인 크론병이 포함된다. 또한, 만성 전신 염증성 질환인 베체트병에서의 장의 병변 또한 포함된다.

궤양성 대장염, 크론병, 또는 베체트병의 병인은 아직 명확해지지 않았지만, 이들의 면역학적 메카니즘은 최근 많은 주의를 끌어들였다. 이러한 염증성 장질환의 약물치료에서, 면역억제제, 스테로이드, 살라조솔과피리딘 등이 사용되지만, 이들은 특정 환자에서는 충분한 효과를 나타낼 수 없다. 또한, 이들은 부작용에 대하여 개선되어야만 하고, 이러한 상황 하에서, 더욱 효과적이고 안전성이 높은 약물을 개발하는 것이 요구된다.

한편, 술포데히드로아비에트산 또는 이의 염은 산 분비 또는 펩신 분비 등의 억제 작용을 나타내고, 소화성 궤양(위 궤양, 십이지장 궤양) 또는 위염의 예방 또는 치료제로서 유용한 것으로 공지되어 있다(JP-A-58-77814, JP-A-63-165361, JP-A-2-167258). 소화성 궤양(위 궤양, 십이지장 궤양) 또는 위염과 염증성 장질환은 이들의 병변 부위가 상이할 뿐만 아니라, 이들의 병인도 상당히 상이한 것으로 고려된다. 위 궤양 및 십이지장 궤양과 같은 소화성 궤양의 병인에서, 위액에 의한 소화는 고려되지 않을 수 없다. 이러한 질환의 약물치료에서, 히스타민 H₂ 수용체 길항약 또는 양성자 펌

프 억제제와 같이 산 분비의 억제 작용을 나타내는 약물을 소화성 궤양 및 위염의 약물치료에서 주로 사용한다. 한편, 면역 억제제, 스테로이드, 살라조솔파피리딘 등을 소화성 궤양 또는 위염의 약물치료와 상당히 상이한 염증성 장질환의 약물치료에 주로 사용한다.

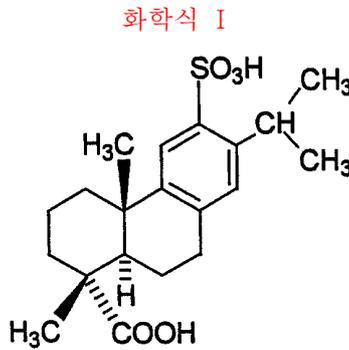
술포데히드로아비에트산 또는 이의 염이 염증성 장질환의 예방 또는 치료에 유용하다는 것은 전혀 공지되지 않았다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 염증성 장질환의 예방 또는 치료에 유용한 신규 약제를 제공하는 것이다.

염증성 장질환용 신규 치료제에 대한 연구 도중, 본 발명자들은 JP-A-58-77814, JP-A-63-165361 등에 기재된 술포데히드로아비에트산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 염증성 장질환의 예방 또는 치료에 우수한 효과를 나타낸다는 것을 발견하여, 본 발명을 완성하였다.

즉, 본 발명은 하기 화학식 I 의 술포데히드로아비에트산 (화학명: (+)-(1R,4aS,10aR)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타데히드로-1,4a-디메틸-7-(1-메틸에틸)-6-술포-1-페난트렌카르복실산) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로서 함유하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료제를 제공한다:



본 발명은 또한, 상기 술포데히드로아비에트산 (I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 염증성 장질환의 예방 또는 치료제의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 염증성 장질환을 겪는 환자에게 상기 술포데히드로아비에트산 (I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 경구적으로 또는 비경구적으로 투여하는 것을 포함하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[본 발명을 수행하기 위한 최량의 방식]

염증성 장질환의 예방 또는 치료용 본 발명의 약제의 유효성분인, 화학식 I 의 술포데히드로아비에트산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 공지된 화합물이고, 예를 들어, JP-A-58-77814, JP-A-63-165361, JP-A-2-167258에 기재된 방법 또는 이들의 변형 방법에 의해 제조될 수 있다.

화학식 I 의 술포데히드로아비에트산의 약학적으로 허용가능한 염으로는, 예를 들어, 알칼리금속 (예를 들어, 소듐, 리튬, 칼륨 등)과의 염, 알칼리토금속 (예를 들어, 마그네슘, 칼슘 등)과의 염, 및 알루미늄과 같은 금속과의 염을 포함된다. 이들 중, 바람직한 염은 술포데히드로아비에트산의 소듐염, 특히 이의 모노소듐염 또는 디소듐염이고, 가장 바람직한 염은 술포데히드로아비에트산 모노소듐염이다. 술포데히드로아비에트산 모노소듐염은 덜 흡습성이고 더욱 안정하므로 디소듐염보다 더욱 유리하다 (JP-A-63-165361). 또한, 술포데히드로아비에트산의 약학적으로 허용가능한 염은 수화물의 형태로 또한 존재할 수 있고, 술포데히드로아비에트산 모노소듐염의 수화물은, 예를 들어, 이의 5수화물, 즉, 술포데히드로아비에트산 모노소듐염 5수화물일 수 있다. 화학식 I 의 술포데히드로아비에트산의 모노소듐염 5수화물 (화학명: (+)-(1R,4aS,10aR)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타데히드로-1,4a-디메틸-7-(1-메틸에틸)-6-술포-1-페난트렌카르복실산-6-소듐염 5수화물)은 에카벳 (Ecabet) 소듐으로 공지되어 있다.

본 발명자들의 연구에 따르면, 유효성분의 술포데히드로아비에트산 (I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 장에서 거의 흡수되지 않고, 경구 투여될 경우, 하부 장에 효율적으로 도달할 수 있고 병변 부위의 점막에 부착할 수 있으며, 이의 약리학적 효과를 나타내므로, 효능이 매우 우수할 수 있다. 또한, 유효성분의 술포데히드로아비에트산 (I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 부작용을 거의 나타내지 않고, 이의 안전성은 매우 높다.

본 발명의 염증성 장질환의 예방 또는 치료제는 크론병에서의 장의 병변 (누공 포함), 베체트병에서의 장의 병변, 궤양성 대장염, 출혈성 직장 궤양, 회장 낭염 등에 효과적이다.

또한, 본 발명의 유효성분인 술포데히드로아비에트산 (I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 협착을 야기하지 않으면서 장의 병변을 치유할 수 있기 때문에, 이것은 또한 장의 협착 예방, 특히 염증성 장질환에 수반되는 장의 협착 예방에 유용할 수 있다. 염증성 장질환의 환자를 외과적으로 치료할 경우, 인공 항문이 구성될 수 있지만, 상기 환자에 있어서, 이 같은 염증은 때때로 인공 항문의 주변에 퍼질 수 있다. 본 발명의 유효성분인 술포데히드로아비에트산 (I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 인공 항문 주변의 염증에 또한 효과적이다.

본 발명의 유효성분인 술포데히드로아비에트산 (I) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 경구적으로 또는 직장으로 투여될 수 있고, 추가로, 인공 항문을 소지하고 있는 환자의 경우 인공 항문을 통해 장 속으로 직접 투여될 수 있거나, 인공 항문 주변의 염증에 직접 사용될 수 있다.

본 발명의 염증성 장질환의 예방 또는 치료제는 경구 제제, 장내 주입 제제, 좌제, 또는 외용제의 형태로 사용될 수 있고, 이들은 투여 경로에 따라 선택되어야 한다. 경구 제제는 정제, 캡슐, 분말, 과립과 같은 고체 제제, 또는 용액, 현탁액과 같은 액체 제제 등일 수 있다. 경구 투여에 적합한 제제는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유할 수 있다. 정제 또는 캡슐과 같은 고체 제제에 적합한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는, 예를 들어, 결합제 (예를 들어, 아카시아, 젤라틴, 덱스트린, 히드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈), 희석제 (예를 들어, 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 옥수수 전분, 감자 전분, 칼슘 포스페이트, 칼슘 시트레이트, 결정성 셀룰로오스), 윤활제 (예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크, 무수 규산), 붕해제 (예를 들어, 옥수수 전분, 감자 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 알긴산), 및 습윤화제 (예를 들어, 소듐 라우릴설페이트)일 수 있다. 용액 또는 현탁액과 같은 액체 제제에 적합한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제는, 예를 들어, 수성 비히클 (예를 들어, 물), 현탁화제 (예를 들어, 아카시아, 젤라틴, 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 소듐, 히드록시메틸셀룰로오스, 알루미늄 스테아레이트 겔), 계면활성제 (예를 들어, 레시틴, 소르비탄 모노올레이트, 글리세린 모노스테아레이트), 및 비수성 비히클 (예를 들어, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 식물성 오일)일 수 있다. 또한, 액체 제제는 방부제 (예를 들어, p-히드록시벤조산 메틸 에스테르, p-히드록시벤조산 프로필 에스테르), 향미제, 및/또는 착색제를 함유할 수 있다.

장내 주입 (관장) 제제는 상기 언급된 수성 비히클 또는 현탁화제를 사용하는 수용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 필요하다면, 장내 주입 제제는 폴리아크릴산, 젤라틴 등과 같은 증점제를 사용하는 졸 또는 겔 제제의 형태일 수 있다.

좌제는 유효성분인 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 Witepsole 등과 같은 시판되는 유성 기제 (基劑), 또는 마크로골, 글리세로젤라틴 등과 같은 수용성 기제와 통상적인 방법에 의해 혼합함으로써 제조되는 것일 수 있고, 캡슐형 좌제, 정제형 좌제, 또는 연고형 좌제의 형태일 수 있다.

외용제에는 외용 분말 제제, 연고, 크림 등이 포함될 수 있다.

본 명세서에서, "예방 또는 치료"라는 용어는 증상의 개선, 악화 방지, 회복 유지, 재발 방지, 장의 협착 방지를 포함하고, 외과 수술 후의 재발 방지 및 수술 부위의 협착 방지를 더욱 포함한다.

본 발명의 약제의 유효성분의 화합물 I 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 투여 경로, 환자의 연령, 체중 또는 상태, 또는 치유되어야 하는 질환의 심각성에 따라 다양할 수 있지만, 이의 성인에 대한 1일 투여량은 통상 약 10 mg 내지 300 mg/kg의 범위, 바람직하게는 약 20 mg 내지 300 mg/kg의 범위, 특히 50 mg 내지 200 mg/kg의 범위이다.

본 명세서에서, 염증성 장질환은 크론병, 궤양성 대장염과 같은 엄밀한 관념에서의 염증성 장질환뿐만 아니라 베체트병에서 수반되는 장의 병변, 출혈성 직장 궤양, 회장 낭염, 장 결핵, 허혈성 장염, 약물 유발성 대장염, 방사선 장염, 전염성 장염 등을 포함하는 넓은 관념에서의 염증성 장질환도 의미한다.

실시예

본 발명의 약제 및 이의 효능을 하기의 실험예 및 제조예에 의해 더욱 상세히 설명할 것이다.

실험예 1

아세트산 유발성 장 손상에 대한 예방 또는 치료 효과:

본 발명의 유효성분인 술포데히드로아비에트산 모노소듐염 펜타클로라이드 (이후 에카벳 소듐으로 칭함)를 피셔 (Fischer) 래트에 미리 투여하고, 아세트산의 장내 주입에 의해 유발되는 장 점막 손상에 대한 이들의 예방 또는 치료 효과를 연구하였다.

즉, 에카벳 소듐을 함유하는 과립 (0.5 g, 상표명: 가스트롬 (Gastrome) 과립, 1.5 g 당 1.0 g의 에카벳 소듐을 함유함, 이후 간단히 에카벳 소듐 함유 과립으로서 칭함)을 생리식염수에 현탁시키고, 혼합물을 피셔 래트에게 직장 내로 주사하였다. 1 시간 후, 25 % 아세트산 용액을 래트에게 직장 내로 주사하였다. 아세트산의 투여 2 시간 후, 래트로부터 장을 적출하고, 장 내부 벽의 표면에서의 조직병리학적 변화를 현미경으로 시각적으로 관찰하고, 장 점막의 손상을 거시적 및 조직학적으로 평가하였다. 대조군에서, 생리식염수 중의 에카벳 소듐 함유 과립의 현탁액 대신에 생리식염수를 투여하는 것을 제외하고 동일한 과정을 반복하였다.

그 결과로, 아세트산에 의해 유발된 장 점막 손상이 생리식염수로 처리된 래트에서는 광범위하게 관찰된 반면, 본 발명의 유효성분인 에카벳 소듐으로 처리된 래트에서는 장 점막 손상이 거의 관찰되지 않았고, 이로 인하여 본 발명의 활성 화합물 (I)이 염증성 장질환의 예방 또는 치료제로서 유용하다는 것이 증명되었다. 또한, 생리식염수로 처리된 군과 에카벳 소듐으로 처리된 군 사이의 장 점막 손상 정도를 하기 언급된 기준에 따라 점수화하고 비교하였으며, 이것은 [Macpherson, B.R. 등의 분류 및 평가 방법, Digestion, 17, p.135-150 (1978)]에 기초한 것이다. 데이터를 표 1에 기록한다.

표 1.

	거시적 손상의 정도	조직학적 손상의 정도
생리식염수로 처리된 군 (대조)	11.6 ± 0.2	10 ± 0.3
에카벳 소듐으로 처리된 군	1.3 ± 0.2	2.3 ± 0.4

(주) 표 1의 각 점수의 값은 하기 평가 기준 (1) 및 (2)에 따른 각 항목의 점수 (0-3)의 합의 평균 ± s.e.이다.

(1) 거시적 손상 정도의 점수화 기준:

(i) 점막 혈관의 가시성:

(점수)

양호함 0

중간 정도 (가시 영역이 전체 영역의 절반 초과) 1

불량함 (가시 영역이 전체 영역의 절반 미만) 2

무 3

(ii) 홍반:

무 0

선형 1

패치 2

확산 3

(iii) 출혈:

무 0

점상 1

패치 2

다수 3

(iv) 짓무름/궤양:

무 0

소 (1 mm × 1 mm 미만) 1

중 (5 mm × 5 mm 미만) 2

대 (5 mm × 5 mm 이상) 또는 다수 3

(2) 조직학적 손상 정도의 점수화 기준:

(i) 손상 영역:

(점수)

무 0

망상 1

기부 또는 말단에 제한됨 2

확산 3

(ii) 부종:

무 0

저급 1

중급 2

고급 3

(iii) 출혈:

무 0

망상 1

기부 또는 말단에 제한됨 2

확산 3

(iv) 짓무름/궤양:

무 0

점막의 상층부 1

점막의 하층부 2

궤양화 3

실험예 2

TNBS 유발성 장염에 대한 효과:

본 발명의 유효성분인 에카벳 소듐을, 만성 장염을 유발하기 위해서 TNBS를 미리 장 내로 주사한 피서 래트에게 투여하고, 추가로 아세트산을 래트에게 투여하였다. 아세트산에 의해 유발된 장의 점막 손상에 대한 에카벳 소듐의 예방 또는 치료 효과를 연구하였다.

즉, 50% 에탄올 중의 TNBS (2,4,6-트리니트로벤젠술포산)의 용액을 체중 1 kg 당 50 mg의 투여량으로 피서 래트에게 장 내로 주사하여, TNBS 유발성 장염을 제공하였다. 3 주 후, 에카벳 소듐 함유 과립 (0.5 g)을 생리식염수에 현탁시키고, 혼합물을 래트에게 직장 내로 투여하였다. 30 분 후, 25 % 아세트산 용액을 래트에게 직장 내로 주사하고, 아세트산의 투여 2 시간 후, 래트로부터 장을 적출하고, 이들의 장 점막 손상을 Macpherson의 분류 및 평가 방법에 따른, 실험예 1에서와 동일한 방식으로 거시적으로 및 조직학적으로 모두 점수화하고 평가하였다. 대조군에서, 생리식염수 중의 에카벳 소듐 함유 과립의 현탁액 대신에 생리식염수를 투여하는 것을 제외하고 동일한 과정을 반복하였다.

결과를 표 2에 나타낸다.

표 2.

	거시적 손상의 정도	조직학적 손상의 정도
생리식염수로 처리된 군 (대조)	10 ±0.4	11.3 ±0.5
에카벳 소듐으로 처리된 군	3.9 ±0.3*	4.6 ±0.4*
*: P<0.05 (생리식염수로 처리된 군에 반하여)		

표 2에 나타난 바와 같이, 생리식염수로 처리된 래트에서 관찰된 장 점막 손상은 에카벳 소듐으로 처리된 래트에서 효과적으로 억제되었고, 이로 인하여 본 발명의 활성 화합물 (I)이 염증성 장질환의 예방 또는 치료제로서 유용하다는 것이 증명되었다.

실험예 3

베체트병 환자에서의 임상적 효과:

1) 본 발명의 약제 투여 이전의 경위:

환자는 26 세의 여성이고, 이의 병은 소장내 다발성 궤양 병변이 수반되는 장 베체트 병으로 진단되었고, 내과적인 치료 (즉, 스테로이드 등의 투여)를 받아왔다. 그 후, 대량 하혈 및 국부 복막염 때문에, 환자를 외과적으로 2 회 수술하여 장을

적출하였지만 잔류하는 장의 병변이 악화되었고, 추가로 문합의 재발에 의해 야기된 장폐색, 하혈, 및 복막염 증상이 나타났다. 손상된 장을 적출하기 위하여, 환자의 복부를 절개하였지만, 손상된 영역이 너무 커서 장을 적출할 수 없었으므로, 에카벳 소듐의 투여를 위해 루프형(loop) 회장 인공항문을 설치하였다.

2) 본 발명의 약제 투여의 효과:

상기 언급된 환자에게 에카벳 소듐을 투여하였다. 즉, 에카벳 소듐 함유 과립 (1.5 g)을 1 일에 2 회 경구로 투여하였다. 또한, 상기 과립 (1.5 g)을 막자사발로 분쇄하고, 물에 현탁시키고, 생성물을 1 일에 2 회 인공 항문을 통하여 장 내로 직접 투여하였다. 에카벳 소듐의 투여 후, 수 일 안에 통증 및 하혈이 사라졌다. 또한, 투여 시작 2 주 후에서의 내시경 검사에서 궤양성 병변이 현저히 개선되었고, 이로 인하여 병변이 거의 치유되었다는 것을 확인하였다. 심지어 투여 시작 7 달 후에도, 재발은 관찰되지 않았다.

실험예 4

크론병 환자에서의 임상적 효과:

1) 본 발명의 약제 투여 이전의 경위:

환자는 21 세의 여성이고, 이의 병은 병리학적 데이터로부터 대장 및 소장 크론병으로 진단되었다. 악화 및 완화가 상호 반복되었고, 환자는 통상적인 약으로 치료받았지만, 항문 병변의 악화 및 장에서의 출혈을 제어할 수 없었다. 병변의 외과적 적출을 고려하였음에도 불구하고, 병변의 영역이 너무 커서 적출할 수 없었으므로, 에카벳 소듐의 투여를 위하여 고리형 회장 인공항문을 설치하였다.

2) 본 발명의 약제 투여의 효과:

상기 언급된 환자에게 에카벳 소듐을 투여하였다. 즉, 에카벳 소듐 함유 과립 (1.5 g)을 막자사발로 분쇄하고, 물에 현탁시키고, 생성물을 1 일에 1 회 인공 항문을 통하여 장 내로 직접 투여하였다. 투여 후, 환자는 좋아졌고, 투여 시작으로부터 심지어 1 년이 지난 후에도 상태의 악화는 관찰되지 않았다.

병변의 장 조직을 내시경으로 관찰하였을 때, 투여 이전에 관찰되었던 장 점막의 손상이 투여 시작 1 년 후 사라졌다.

실험예 5

궤양성 대장염에서의 임상적 효과:

1) 본 발명의 약제 투여 이전의 경위:

환자는 49 세의 여성이고, 이의 병은 좌측 결장 궤양성 대장염으로 진단되었다. 환자는 메살라진 (mesalazine) 및 스테로이드로 약물치료받았고, 백혈구분리반출법 (leukocytapheresis)으로 치료받았지만, 직장 병변이 잔류하였고, 증상은 더 이상 개선되지 않았다. 염증은 매츠(Matts) 등급 3 (Quarterly Journal of Medicine, New Series, No. 120, 1961년 10월)으로 점수화되었고, 너무 연약해서 내시경 검사를 수행할 경우 출혈이 있었다.

2) 본 발명의 약제 투여의 효과:

상기 언급된 환자에게 에카벳 소듐을 투여하였다. 즉, 에카벳 소듐 함유 과립 (1.5 g)을 막자사발로 분쇄하고, 생리식염수 (20 ml)에 현탁시키고, 생성물을 1 일에 2 회 항문을 통하여 직장으로 투여하였다. 투여 후, 염증은 매츠 등급 2로 완화되었고, 염증 영역은 감소하였다. 즉, 병변에 있는 장 조직을 내시경으로 관찰하였을 때, 에카벳 소듐 투여 시작 11 일 후, 이의 염증은 현저히 개선되었고, 이로 인하여 에카벳 소듐의 우수한 효과가 확인되었다. 또한 심지어 투여 시작 5 달 후, 재발은 관찰되지 않았다.

실험예 6

궤양성 대장염에서의 임상적 효과:

1) 본 발명의 약제 투여 이전의 경위:

환자는 27 세의 남성이고, 이의 병은 좌측 결장 궤양성 대장염으로 진단되었다. 환자는 메살라진, 프리도닌 (predonine) 및 스테로이드로 약물치료받았고, 이로 인하여 직장에 퍼진 궤양의 정도로 염증이 제어되었지만, 추가의 개선은 수득되지 않았다.

2) 본 발명의 약제 투여의 효과:

상기 언급된 환자에게 에카벳 소듐을 투여하였다. 즉, 에카벳 소듐 함유 과립 (1.5 g)을 막자사발로 분쇄하고, 생리식염수 (20 ml)에 현탁시키고, 생성물을 1 일에 2 회 항문을 통하여 직장으로 투여하였다. 투여 후, 궤양은 붉은 흉터로 개선되었다. 즉, 병변에 있는 장 조직을 내시경으로 관찰하였을 때, 에카벳 소듐 투여 시작 18 일 후, 궤양은 붉은 흉터로 바뀌었다. 난치성 궤양은 붉은 흉터로 거의 치유될 수 없고, 그러므로, 에카벳 소듐의 현저한 효과가 확인되었다.

실험예 7

궤양성 대장염에서의 임상적 효과:

1) 본 발명의 약제 투여 이전의 경위:

환자는 58 세의 여성이고, 이의 병은 좌측 결장 궤양성 대장염으로 진단되었다. 환자는 살라조솔과피리딘 및 프리도닌으로 약물치료받았고, 백혈구분리반출법으로 치료받았지만, 직장에서의 염증 상태를 제어할 수 없었고, 출혈 및 하혈이 지속되었다.

2) 본 발명의 약제 투여의 효과:

상기 언급된 환자에게 에카벳 소듐을 투여하였다. 즉, 에카벳 소듐 함유 과립 (1.5 g)을 막자사발로 분쇄하고, 생리식염수 (20 ml)에 현탁시키고, 생성물을 1 일에 2 회 항문을 통하여 직장으로 투여하였다. 투여 후, 염증 상태는 현저히 개선되었고, 단지 약한 홍반만이 잔류하였다. 즉, 병변의 장 조직을 내시경으로 관찰하였을 때, 에카벳 소듐 투여 시작 12 일 후, 염증은 거의 사라졌고, 에카벳 소듐의 투여에 의해 증상의 현저한 개선을 수득하였다.

실험예 5-7의 궤양성 대장염의 경우에서 에카벳 소듐 투여 후 및 전의 병변의 관찰을 표 3에 나타낸다.

표 3.

	에카벳 소듐 투여 전	에카벳 소듐 투여 후
실험예 5 (49 세 여성)	매츠 (Matts) 등급 3의 염증	매츠 등급 2의 염증 염증 영역이 감소하였음
실험예 6 (27 세 남성)	난치성 궤양	붉은 흉터로 개선
실험예 7 (58 세 여성)	가벼움 내지 보통의 염증	약한 홍반으로 개선

실험예 8

급성 출혈성 직장 궤양에서의 임상적 효과:

1) 본 발명의 약제 투여 이전의 경위:

환자는 74 세의 남성이고, HCV-연관성 간경변, 간세포 암종 및 식도 정맥류의 치료를 위해 입원하였다. 식도 정맥류에 대한 내시경 골화 치료를 행하였을 때, 하부 직장의 전체에서 급성 출혈성 직장 궤양이 나타났다. 환자는 52일 동안 완전 비경구적 영양물로 치료받았지만, 상태는 개선되지 않았다.

2) 본 발명의 약제 투여의 효과:

상기 언급된 환자에게 에카벳 소듐을 투여하였다. 즉, 에카벳 소듐 함유 과립 (1.5 g)을 물에 현탁시키고, 생성물을 1 일에 2 회 약 1.5 달 동안 항문을 통하여 주사하였다. 어떠한 반흔 협착 없이 궤양이 치유되었다.

실험예 9

급성 출혈성 직장 궤양에서의 임상적 효과:

1) 본 발명의 약제 투여 이전의 경위:

환자는 72 세의 여성이고, 오른쪽 대퇴골 파손의 치료를 위해 입원하였다. 치료 도중, 하부 직장의 전체에서 급성 출혈성 직장 궤양이 발생하였다. 환자를 완전 비경구적 영양물로 치료하였지만, 상태는 개선되지 않았다.

2) 본 발명의 약제 투여의 효과:

상기 언급된 환자에게 에카벳 소듐을 투여하였다. 즉, 에카벳 소듐 함유 과립 (1.5 g)을 물에 현탁시키고, 생성물을 1 일에 2 회 약 2.5 달 동안 항문을 통하여 주사하였다. 어떠한 반흔 협착 없이 궤양이 치유되었다.

실험예 10

급성 출혈성 직장 궤양에서의 임상적 효과:

1) 본 발명의 약제 투여 이전의 경위:

환자는 79 세의 여성이고, 궤장암의 치료를 위해 입원하였다. 치료 도중, 하부 직장의 전체에서 급성 출혈성 직장 궤양이 발생하였다.

2) 본 발명의 약제 투여의 효과:

상기 언급된 환자에게 에카벳 소듐을 투여하였다. 즉, 에카벳 소듐-함유 과립 (1.5 g)을 물에 현탁시키고, 생성물을 1 일에 2 회 약 1 달 동안 항문을 통하여 주사하였다. 어떠한 반흔 협착 없이 궤양이 치유되었다.

실험예 11

회장 낭염에서의 임상적 효과:

1) 본 발명의 약제 투여 이전의 경위:

환자는 42 세의 남성이다. 외과 수술 후의 치료 도중, 궤양성 대장염 수술에 의해 회장 낭(pouch)/항문 문합된 회장 낭에서 급성 출혈성 궤양을 동반하는 회장 낭염이 나타났다.

2) 본 발명의 약제 투여의 효과:

상기 언급된 환자에게 에카벳 소듐을 투여하였다. 즉, 에카벳 소듐 함유 과립 (1.5 g)을 물에 현탁시키고, 생성물을 1 일에 2 회 약 4 달 동안 항문을 통하여 주사하였다. 어떠한 반흔 협착 없이 회장 낭염 및 궤양이 치유되었다.

제조예 1

에카벳 소듐 (700 g), D-만니톨 (252.7 g), 염화소듐 (20 g), 아스파르탐 (5 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (20 g)을 습식 과립화기에 의해 과립화시키고, L-멘톨 (0.3 g) 및 함수 이산화규소 (2 g)를 첨가하고, 혼합물을 혼합하여 과립을 수득하였다.

제조예 2

에카벳 소듐 (700 g), D-만니톨 (255 g), 염화소듐 (20 g), 아스파르탐 (5 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (20 g)에 물을 첨가하고, 혼합물을 습식 과립화기에 의해 과립화하여 과립을 수득하였다.

제조예 3

에카벳 소듐 (700 g), D-만니톨 (175 g), 염화소듐 (105 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (20 g)를 혼합하여 분말을 수득하였다.

제조예 4

에카벳 소듐 (700 g), D-만니톨 (265.8 g), 염화소듐 (7 g), 아스파르탐 (5 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (20 g)를 습식 과립화기에 의해 과립화하고, L-멘톨 (0.3 g) 및 함수 이산화규소 (2 g)를 첨가하고, 혼합물을 혼합하고, 정제화 기계로 압착하여 정제를 수득하였다.

제조예 5

에카벳 소듐 (700 g), D-만니톨 (242.7 g), 염화칼륨 (30 g), 아스파르탐 (5 g) 및 마그네슘 스테아레이트 (20 g)를 습식 과립화기에 의해 과립화하고, L-멘톨 (0.3 g) 및 함수 이산화규소 (2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 혼합하여 과립을 수득하였다.

제조예 6

제조예 1에서 수득한 제제를 추가로 막자사발로 분쇄하고, 생성물 (3 g)을 물 (100 ml)에 현탁시켜 장내 주입 제제를 수득하였다.

제조예 7

제조예 2에서 수득한 제제를 추가로 막자사발로 분쇄하고, 생성물 (1.5 g)을 생리식염수 (20 ml)에 현탁시켜 장내 주입 제제를 수득하였다.

산업상 이용 가능성

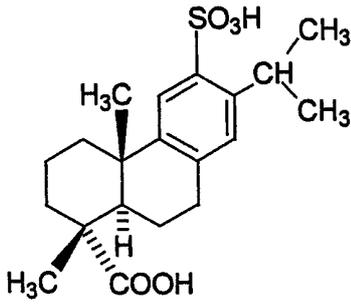
본 발명의 유효성분인 술포데히드로아비에트산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 소화성 궤양 또는 위염과 병인이 상이한 염증성 장질환의 예방 또는 치료에 유용하다. 또한, 본 발명의 유효성분인 술포데히드로아비에트산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 장에서 거의 흡수되지 않기 때문에, 경구 투여에 의해서조차 부작용을 거의 나타내지 않고, 표적 장 부위의 점막 멤브레인에 효율적으로 부착되고 이의 염증을 약화시킬 수 있어, 이로 인하여 장 병변을 방지 또는 치유할 수 있으므로, 염증성 장질환의 예방 또는 치료를 상당한 효능으로 달성할 수 있다. 또한, 본 발명의 약제는 염증성 장질환을 위한 종래의 치료법으로 치유할 수 없는 난치성 염증성 장질환에 또한 효과적이고, 그러므로, 본 발명의 약제는 염증성 장질환의 예방 또는 치료제로서 상당히 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로서 함유하는 염증성 장질환의 예방 또는 치료제:

[화학식 I]



청구항 2.

제 1 항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이 술포테히드로아비에트산 모노소듐염인 예방 또는 치료제.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 경구 투여 또는 장내 주입용 제제의 형태인 예방 또는 치료제.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 염증성 장질환이 크론병 또는 베체트병에 수반되는 장 병변, 궤양성 대장염, 출혈성 직장 궤양 및 회장 낭염(囊炎)으로 구성되는 군으로부터 선택된 질환인 예방 또는 치료제.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 염증성 장질환이 크론병 또는 베체트병에 수반되는 장 병변 및 궤양성 대장염으로 구성되는 군으로부터 선택된 질환인 예방 또는 치료제.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 염증성 장질환이 크론병에 수반되는 장 병변인 예방 또는 치료제.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, 크론병에 수반되는 장 병변이 누공인 예방 또는 치료제.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 염증성 장질환이 베체트병에 수반되는 장 병변인 예방 또는 치료제.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 염증성 장질환이 궤양성 대장염인 예방 또는 치료제.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, 염증성 장질환이 출혈성 직장 궤양인 예방 또는 치료제.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 염증성 장질환이 회장 낭염인 예방 또는 치료제.

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로서 함유하는, 염증성 장 질환에 의해 야기되는 장 협착의 예방제.

청구항 17.

삭제

청구항 18.

화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로서 함유하는 인공 항문 주변의 염증의 예방 또는 치료제.

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.
삭제

청구항 24.
삭제

청구항 25.
삭제

청구항 26.
삭제