



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0108465
(43) 공개일자 2008년12월15일

(51) Int. Cl.

A61K 31/4188 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) C07D 491/107 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7022710

(22) 출원일자 2008년09월17일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년09월17일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2007/053036

국제출원일자 2007년02월20일

(87) 국제공개번호 WO 2007/097301

국제공개일자 2007년08월30일

(30) 우선권주장

JP-P-2006-00041761 2006년02월20일 일본(JP)

(71) 출원인

가부시키가이샤산와카가쿠켄큐쇼

일본국아이치켄나고야시히가시쿠히가시소토보리초 35반지

(72) 발명자

쑹 숙자 킴

중국 홍콩시 빅토리아로드 350, 로드리게스코트 C9

쑹 스티븐

중국 홍콩시 빅토리아로드 350, 로드리게스코트 C9

히비 치히로

일본국 461-8631 아이치켄 나고야시 히가시쿠 히가시소토보리초 35반지 가부시키가이샤산와카가쿠켄큐쇼 내.

(74) 대리인

황이남

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방또는 치료제

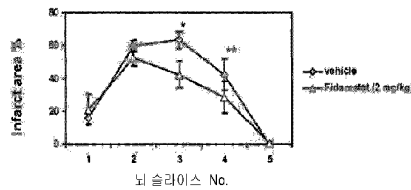
(57) 요약

본 발명은, 기존의 치료약과는 다른 메커니즘으로 유효성을 나타내고, 장기복용이 가능한, 뇌경색, 뇌출혈 등의 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료약을 제공하는 것을 목적으로 한다.

본 발명은, 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드를 유효성분으로 하는, 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료약이다. 그 화합물로서는, 광학 분할된 (2S,4S)체인 피다레스타트(Fidarestat)가 특히 바람직하다.

도 1

뇌경색 사이즈



뇌 슬라이스 No	1	2	3	4	5
Vehicle n=9	15.8 ± 2.8	58.1 ± 2.8	62.7 ± 3.4	42.4 ± 6.2	0.1 ± 0.9
2 mg/kg n=9	20.1 ± 8.2	53.8 ± 3.0	49.1 ± 5.3*	23.8 ± 5.6**	-0.3 ± 0.4

*P < 0.05; **P < 0.01

특허청구의 범위

청구항 1

6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드를 유효성분으로 하는, 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료제.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 뇌졸중이, 뇌경색, 뇌출혈, 지주막하출혈, 또는 일과성 뇌허혈인 것을 특징으로 하는 예방 또는 치료제.

청구항 3

제1항에 있어서,
상기 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애가, 급성기 뇌경색에 대한 혈전 용해요법에 의해 일어나는 것을 특징으로 하는 예방 또는 치료제.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애가, 혈종제거술, 혈종흡인술, 및 뇌실 드레나지로부터 선택되는 외과적 치료에 의해 일어나는 것을 특징으로 하는 예방 또는 치료제.

청구항 5

제1항에 있어서,
상기 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애가, 경부 경동맥 폐색증 또는 두개 내 주간동맥 협착·폐색성 병변에 대한 경동맥 스텐트 유치술, 바이패스술, 또는 경부 경동맥 내막 박리술에 의해 일어나는 것을 특징으로 하는 예방 또는 치료제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드가, (2S,4S)-6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드(일반명:피다레스타트)인 것을 특징으로 하는 예방 또는 치료제.

청구항 7

뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료제를 제조하기 위한, 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드의 사용.

청구항 8

제7항에 있어서,
상기 뇌졸중이, 뇌경색, 뇌출혈, 지주막하출혈, 또는 일과성 뇌허혈인 것을 특징으로 하는 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드의 사용.

청구항 9

제7항에 있어서,
상기 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애가, 급성기 뇌경색에 대한 혈전 용해요법에 의해 일어나는 것을 특징으로 하는 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드의 사용.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애가, 혈종제거술, 혈종흡인술, 및 뇌실 드레나지로부터 선택되는 외과적 치료에 의해 일어나는 것을 특징으로 하는 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드의 사용.

청구항 11

제7항에 있어서,

상기 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애가, 경부 경동맥 폐색증 또는 두개 내 주간동맥 협착·폐색성 병변에 대한, 경동맥 스텐트 유치술, 바이패스술, 또는 경부 경동맥 내막 박리술에 의해 일어나는 것을 특징으로 하는 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드의 사용.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드가, (2S,4S)-6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드(일반명:피다레스타트)인 것을 특징으로 하는 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드의 사용.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은, 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드의 새로운 의약의 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 뇌경색 급성기 환자의 수는 약 37만명으로 추정되며, 고혈압증 환자, 동맥경화증 환자, 및 당뇨병 환자의 증가와 함께 점점 증가하고 있다. 뇌경색, 뇌출혈 등의 뇌졸중 치료는, 후유증과 밀접한 관계가 있는 급성기에 있어서의 뇌손상을 어떻게 억제하느냐가 중요하다 할 것이다. 뇌허혈 급성기의 조직예후를 한정하는 중요한 인자는, 잔존 혈류와 허혈시간이다. 뇌손상은 뇌의 혈류두절에 의한 대사장애에 의해 일어나고, 허혈시간이 일정 한도를 초과하면 혈관 내피세포에 변화가 발생하여, 혈액 뇌관류가 파괴되어 혈장성분이 세포의 간극에 대량으로 유입된다. 이 상태가 되면 허혈상태를 해소하여도 뇌조직은 원상회복이 되지 않으며, 불가역적인 세포사의 상태가 되어 경색이 완성된다. 그러나 가역적인 상태에 있는 동안에 혈전 용해제 등에 의한 혈행의 재건을 실시하여 허혈상태를 해소한다면, 뇌손상은 방지할 가능성이 있다.

<3> 그래서, 급성기 뇌경색에 대한 치료로서, t-PA(tissue plasminogen activator)나 UK(우로키나제) 등의 약제에 의한 혈전 용해요법이 실시되고 있다. 그러나, 혈행의 재건에 성공하여도 재관류 장애가 야기되어, 뇌혈관 장애를 더 악화시키는 경우가 있다. 특히, 혈관 내피장애가 진행된 상태에서 t-PA 등이 대량으로 투여되면, 높은 빈도로 뇌출혈 합병증과 뇌경색의 악화를 초래하므로, 혈전 용해요법의 실시시기는 발증하고 나서 3시간 이내로 제한되어 있다. 그래서, t-PA를 투여받을 수 있는 환자는 전체 뇌경색 환자의 5-10%에 불과하다는 등, 과제가 많다. t-PA 등의 혈전 용해요법에 의한 혈행 재건요법을 더욱 보급하기 위해서는, 혈행 재건에 의한 재관류 장애를 어떻게 경감시키느냐가 과제로 된다. 최근, 일본에서는 뇌허혈 재관류 장애에 대한 치료약으로서 프리라디칼을 해소시키는 에다라본이, 「뇌경색 급성기에 수반되는 신경증상, 일상생활 동작장애 등의 개선」을 효능으로 하여 승인되었다. 그러나, 본 약제에 있어서도, 그 적용이 발증 후 24시간 이내로 한정된다는 것과, 투여기간이 14일 이내로 한정되는 등, 그 사용이 상당히 제한적이다.

<4> 한편, 뇌조직에 영양을 주는 경부 경동맥 또는 두개(頭蓋) 내 주간동맥의 병변이 원인이 되어 뇌순환을 저하하고, 협착부위에 혈전을 형성하고, 이 혈전이 관류역의 뇌조직을 괴사에 이르게 하는 뇌경색에 대하여, 외과적 치료법이 실시되기 시작하고 있다. 구체적으로는, 경부 경동맥 폐색증 또는 두개 내 주간동맥 협착·폐색성 병변에 대한 경동맥 스텐트 유치술, 바이패스술, 또는 경부 경동맥 내막 박리술 등이다. 그러나, 이들 수술은 유

효하기는 하나, 수술에서 발생하는 조직편, 미소혈전편이 뇌색전을 형성하고, 새로운 뇌경색 후유증, 또는 혈전 용해 후의 재관류 장애를 완전히 방지할 수가 없다는 과제가 있다.

<5> 본 출원인이 발견한 (2S,4S)-6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드(일반명:피다레스타트)는, 강력한 알도스(aldose) 환원효소(AR) 저해작용을 가지며, 장기간에 걸쳐서 복용해도 높은 안전성을 갖는 화합물로서 개발되어, 현재, 당뇨병성 신경장애의 치료제로서 임상시험이 진행되고 있다.

<6> 상기 피다레스타트를 함유하는 히단토인 유도체에 대해서는, 일본국 특개소61-200991에 당뇨병성 신경장애에 대한 용도가, 일본국 특개평6-135968에는 노화에 따른 여러 질환에 대한 용도가, 일본국 특개평7-242547에는 당뇨병성 단순망막증에 대한 용도가, 일본국 특개평8-231549에는 당뇨병성 각막증에 대한 용도가, W02005/072066에는 당뇨병 황반증에 대한 용도가, W02005/079792에는 중증 당뇨병 망막증에 대한 용도가 기재되어 있다. 또, 일본국 특개평4-173791에는 순환기계 질환에 대한 용도가 기재되어 있으나, 일본국 공개 기보(技報)2006-500058에 보고되어 있는 바와 같이, 피다레스타트에는 혈액 응고제, 순환계에 대한 약리작용이 없다. 즉, 피다레스타트의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료제로서의 용도에 대해서는 보고되고 있지 않다.

<7> 특허문헌1 : 일본국 특개소61-200991

<8> 특허문헌2 : 일본국 특개평6-135968

<9> 특허문헌3 : 일본국 특개평7-242547

<10> 특허문헌4 : 일본국 특개평8-231549

<11> 특허문헌5 : W02005/072066

<12> 특허문헌6 : W02005/079792

<13> 특허문헌7 : 일본국 특개평4-173791

<14> 비특허문헌1 : 일본국 공개 기보2006-500058

발명의 상세한 설명

<15> 상술한 바와 같이, 뇌경색, 뇌출혈 등의 뇌졸중, 특히 급성기 뇌경색에 있어서의 뇌경색소(巢)의 확대, 뇌부종, 신경증상의 예방 또는 치료에 대해서는, 의료현장에서, 유효하고 안전성이 높은 치료법의 확립이 강력하게 요구되고 있다. 특히, 내과 요법 및 외과 수술요법의 안전성의 면에서, 장기간에 걸쳐서 복용할 수 있는 안전성이 높은 약물요법의 등장이 강력하게 요구되고 있는 것이 현재의 실정이다. 본 발명은, 이와 같은 배경을 고려하여 이루어진 것으로서, 기존의 치료약과는 다른 메커니즘으로 유효성을 나타내고, 장기 복용이 가능한, 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료제를 제공하는 것을 과제로 한다.

<16> 그래서, 본 발명자들은, (2S,4S)-6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드(일반명:피다레스타트)의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애에 대한 효과를 밝히기 위하여, 일반적으로 사용되고 있는 마우스 중대뇌동맥 허혈 재관류 장애모델을 사용하여 평가하였다. 그 결과, 해당 약물이, 마우스 중대뇌동맥 허혈 재관류에 의해 보여지는 신경증상, 뇌경색 사이즈의 확대에 대하여 유효하다는 것이 판명되었다. 즉, 본 발명은 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드(라세미체도 포함한다)를 유효성분으로 하는, 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애에 대한 예방 또는 치료제이다.

<17> 구체적으로, 뇌졸중으로서, 뇌경색, 뇌출혈, 지주막하출혈(subarachnoid hemorrhage), 및 일과성 뇌허혈을 들 수가 있다. 또, 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애로서는, 급성기 뇌경색에 대한 혈전 용해요법에 의해 발생하는 것, 혈중계거술, 혈중흡인술, 및 뇌실 드레나지로부터 선택되는 외과적 치료에 의해 발생하는 것, 경부 경동맥 폐색증 또는 두개 내 주간동맥 협착·폐색성 병변에 대한, 경동맥 스텐트 유지술, 바이패스술, 또는 경부 경동맥 내막 박리술로 인해 일어나는 것을 들 수가 있다.

<18> 또, 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드로서는, 광학적으로 분할된 (2S,4S)-6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드(일반명:피다레스타트)를 바람직한 화합물로서 들 수가 있다.

<19> 본 발명을 다른 방식으로 표현하면, 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료

제를 제조하기 위한 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드의 사용이라고 할 수 있다. 이에 대해서도, 상기 제제의 발명과 마찬가지로, 몇가지의 하위 개념의 발명이 성립한다.

실시예

- <26> 이하에, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.
- <27> 본 발명은, 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드(라세미체도 포함)를 유효성분으로 하는, 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료제이다. 구체적으로, 뇌졸중으로서는, 뇌경색, 뇌출혈, 지주막하출혈, 및 일과성 뇌허혈을 들 수가 있다. 또, 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애로서는, 급성기 뇌경색에 대한 혈전 용해요법에 의해 일어나는 것, 혈중제거술, 혈중흡인술, 및 뇌실 드레나지로부터 선택되는 외과적 치료에 의해 일어나는 것, 경부 경동맥 폐색증 또는 두개 내 중간동맥 협착·폐색성 병변에 대한 경동맥 스텐트 유치술, 바이패스술, 또는 경부 경동맥 내막 박리술에 의해 일어나는 것을 들 수가 있다. 본 발명의 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료제는, 뇌졸중에 의해 발현하는 병상 중에서, 특히, 뇌경색 부위의 확대, 뇌부종, 중핵증상, 또는 신경탈락증상에 유효하다.
- <28> 본 발명은, 모든 AR저해제가 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료약이 된다는 것에 대해서도 언급한다. AR저해제로서는, 히단토인 유도체, 예를 들면, 6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드를 바람직한 것으로서 들 수가 있다. 그 중에서도, 광학분할된 (2S,4S)-6-플루오로-2',5'-디옥소스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2-카르복사미드(일반명:피다레스타트)가 특히 바람직하다. 그 밖에, AR저해제로서는, 라니레스타트(AS-3201), ARI-809, 에팔레스타트, 조폴레스타트, 제나레스타트, 툴레스타트, 이미레스타트, 포날레스타트, 보그리스타트, 타트(WP-921), M-160209, SG-210, NZ-314 등을 들 수가 있다.
- <29> 본 발명의 망막신경 또는 시신경의 보호제는, 선택되는 화합물에 따라서 다르기는 하지만, 통상적인 제제기술에 의해, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 산제, 과립제, 액제 또는 시럽제로 하여 경구적으로 투여하는 것과, 또는, 점안제, 주사제, 또는 좌제 등으로 하여 비경구적으로 투여할 수가 있다. 제제화에 대해서는, 고형제의 경우에는, 제제화할 때에 약리학적으로 허용할 수 있는 부형제, 예를 들면, 진분, 젓당, 정제 백당, 글루코스, 결정 셀룰로스, 카르복시 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 카르복시메틸 셀룰로스, 인산 칼슘, 스테아린산 마그네슘, 아라비아고무 등을 사용할 수가 있으며, 필요에 따라서 윤탁제, 결합제, 붕괴제, 피복제, 착색제 등을 배합할 수가 있다. 또, 액제의 경우에는, 안정제, 용해조제, 현탁화제, 유화제, 완충제, 보존제 등을 사용할 수가 있다. 투여량은, 선택되는 화합물, 증상, 연령, 투여방법, 및 제형 등에 따라서 다르나, 통상의 경우에는, 성인에 대하여 본 발명 화합물로서 1일당 0.1-200mg의 범위 내, 바람직하게는 1-100mg을 1일당 1회 또는 수회에 나누어 연일 투여하는 것이 바람직하다. 이상의 설명은, 특히 피다레스타트를 사용하는 경우에 가장 적합하다.

<30> 실시에

<31> 1. 시험방법

- <32> 평가계로서는, 마우스의 급성기 뇌경색 모델, 즉 마우스 중대뇌동맥 폐색 모델을 사용하였다. 실험은, 피다레스타트의 치료 효과를 평가하는 실험1(컨트롤군과 피다레스타트 투여군), 피다레스타트의 예방 효과를 평가하는 실험2(컨트롤군과 피다레스타트 투여군), 및, AR의 역할을 평가하는 실험3(야생형 마우스군과 AR유전자 결손 마우스군)의 3개의 실험으로 구성된다.
- <33> 사용하는 마우스(C57BL/6J계, 체중 22-28g)는, 가스마취하에서, 필라멘트법에 의해, 2시간에 걸쳐서 오른쪽 중대뇌동맥 폐색(MCAO)을 시행하였다. 그 후 마취를 해제하고, 마우스를 32℃에서 4-6시간, 인텐시브케어시스템(ThermoCare Inc) 하에서 유지하였다. 평가항목으로서, 신경증상, 뇌경색 사이즈 및 뇌경색 용적을 사용하였다.
- <34> 신경증상의 평가는, 재관류 후 22시간 후, 0:신경학적 결손 없음(정상), 1:반대측 앞발의 신진(경도), 2:대측성의 회전행동(중등도), 3:보행상실 및 회복반사(중도)의 4개의 스코어에 의해 평가하였다.
- <35> 뇌경색 사이즈 및 뇌경색 용적의 평가는 다음과 같이 실시하였다. 즉, 신경증상에 대하여 평가한 후, 곧바로 마우스의 뇌를 적출하여, 6개의 두께 2mm의 관상 슬라이스형상으로 절단하였다. 경색부위를 발견하기 위하여 15분간, 암실에서 2% triphenyltetrazolium chloride(TTC)로 염색하고, 그 후 10% 포르말린 완충액에 하룻밤 고정하였다. 각 뇌 슬라이스의 후부 표면을 촬영하고, 디지털 이미징분석 시스템(NeuroLucida, MicroBrightfield

Inc.)을 사용하여 분석하였다. 뇌경색 사이즈, 뇌경색 용적(%)은 간접법으로 계산하였다.

<36> 또한, 피다레스타트의 투여는, 치료 효과를 평가하는 실험1에서는 재관류 15분 전에 2mg/kg을, 예방 효과를 평가하는 실험2에서는 폐색 30분 전에 10mg/kg을, 컨트롤군은 용매만을, 모두 강제적으로 위 내에 투여하였다.

<37> 2. 효과

<38> (1) 신경증상에 대한 효과

<39> 실험1, 2의 결과를 표 1, 2에 나타낸다. 피다레스타트는, 허혈 재관류 후에 보이는 신경증상의 악화에 대하여, 의미있는 효과를 나타내었다. 또, 실험3의 결과를 표 3에 나타낸다. AR유전자 결손 마우스에 있어서도 의미있는 효과가 나타났다. 피다레스타트의 효과와 AR유전자 결손의 효과는 동일한 정도였다.

표 1

신경증상
신경 스코어의 분포

신경 스코어	0	1	2	3	(Dead)	Mean±SEM
Vehicle (n=9)	0	1	7	1	(n=2)	2.00±0.17
Fidarestat (n=9)	0	7	2	0	(n=2)	1.22±0.15*

* P < 0.02 (Mann Whitney test)

<40>

표 2

신경증상
신경 스코어의 분포

신경 스코어	0	1	2	3	Mean±SEM
Vehicle (n=9)	0	2	7	0	1.77±0.14
Fidarestat (n=9)	0	7	2	0	1.22±0.14*

* P=0.05 (Mann Whitney test)

<41>

표 3

신경증상
신경 스코어의 분포

신경 스코어		0	1	2	3	Mean± SEM
AR +/+	(n=7)	0	0	4	3	2.43 ± 0.20
AR +/-	(n=8)	0	5	3	0	1.38 ± 0.18*

* P<0.01 (Mann Whitney test)

<42>

<43>

(2) 뇌경색 사이즈 및 뇌경색 용적에 대한 효과

<44>

실험1, 2의 결과, 피다레스타트는, 허혈 재관류 후에 보이는 뇌경색 사이즈를 의미 있게 억제하였다(도 1, 2: 모두 뇌 슬라이스 No.3, 4). 또, 실험3의 AR유전자 결손 마우스에 있어서도 의미 있는 효과가 나타났다(도 3: 뇌 슬라이스 No.3, 4). 피다레스타트와 AR유전자 결손의 효과는 거의 동등한 정도였다. 또한, 뇌경색 용적에 있어서도, 동일한 결과가 얻어졌다(도 4, 5, 6).

<45>

3. 고찰

<46>

피다레스타트는, 마우스 중대뇌동맥 폐색 모델에 있어서, 뇌허혈 재관류 후에 보이는 신경증상, 뇌경색 사이즈 및 뇌경색 용적에 대한 유효성이 확인되었다. 이와 같은 결과로부터, 피다레스타트가, 뇌경색, 뇌출혈, 지주막하출혈, 및 일과성 뇌허혈 등의 뇌졸중, 특히 급성기 뇌경색에 있어서의 뇌혈전 또는 뇌경색에 의한 신경증상의 악화 및 뇌경색소의 확대를 예방 또는 치료하는 치료제가 될 가능성을 나타내고 있다.

<47>

또, 본 허혈 재관류 모델은, 급성기 뇌경색에 있어서의 혈전 용해요법과 유사한 병태이기도 하며, 혈전 용해요법에 의한 혈행의 재건에 의해 일어나는 재관류 장애인 뇌경색 악화의 예방 또는 치료에, 피다레스타트가 유효성을 나타낸다는 것은 명백하다. 또, AR유전자 결손 마우스에 있어서도, 피다레스타트의 투여와 동등한, 신경증상의 악화나 뇌경색 사이즈 및 뇌경색 용적의 확대에 대한 억제 효과가 나타났다. 이와 같은 실험사실로부터, 이들 효과가 AR저해에 의한 효과라는 것을 알 수가 있다. 즉, 다른 AR저해제도, 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료에 유효성을 나타낸다는 것이 명백해졌다.

산업상 이용 가능성

<48>

본 발명은, 뇌경색, 뇌출혈, 지주막하출혈, 및 일과성 뇌허혈 등의 뇌졸중에 있어서의 뇌허혈 장애 또는 뇌허혈 재관류 장애의 예방 또는 치료제를 제공한다. 특히, 약물로서 피다레스타트를 사용하는 경우는, 저용량으로 현저한 효과를 나타내며, 장기투여가 가능하고, 안전성이 높은 약물요법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

<20>

도 1은, 피다레스타트의 뇌경색 사이즈(치료 효과)에 대한 효과를 나타낸다.

<21>

도 2는, 피다레스타트의 뇌경색 사이즈(예방 효과)에 대한 효과를 나타낸다.

<22>

도 3은, AR유전자 결손의 뇌경색 사이즈에 대한 효과를 나타낸다.

<23>

도 4는, 피다레스타트의 뇌경색 용적(치료 효과)에 대한 효과를 나타낸다.

<24>

도 5는, 피다레스타트의 뇌경색 용적(예방 효과)에 대한 효과를 나타낸다.

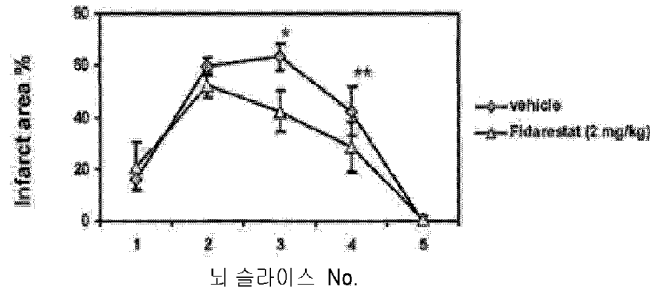
<25>

도 6은, AR유전자 결손의 뇌경색 용적에 대한 효과를 나타낸다.

도면

도면1

뇌경색 사이즈

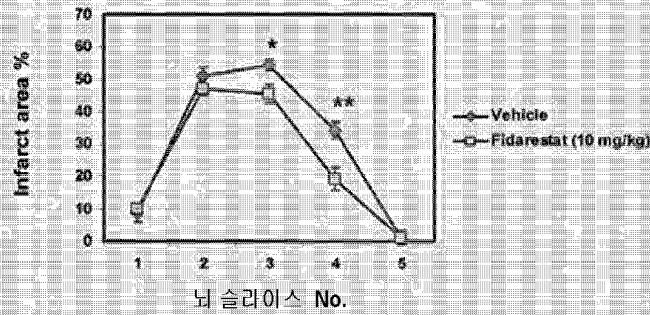


뇌 슬라이스 No.	1	2	3	4	5
Vehicle n=9	15.8 ± 2.8	58.1 ± 2.6	62.7 ± 3.4	42.4 ± 6.2	0.1 ± 0.6
2 mg/kg n=9	20.1 ± 8.2	53.8 ± 3.0	48.1 ± 5.3*	23.9 ± 5.6**	-0.3 ± 0.4

* P < 0.04 ** P < 0.05

도면2

뇌경색 사이즈

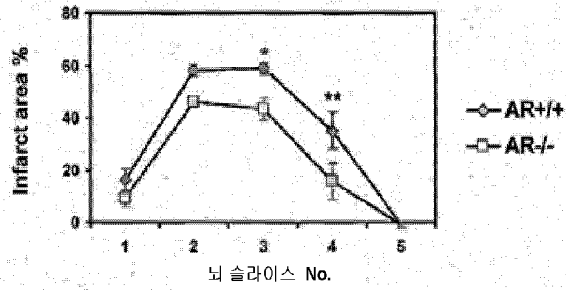


뇌 슬라이스 No.	1	2	3	4	5
Vehicle n=9	8.74 ± 2.88	50.8 ± 2.54	54.12 ± 1.88	34.05 ± 2.45	1.15 ± 2.01
10 mg/kg n=9	9.73 ± 1.69	46.93 ± 1.86	45.55 ± 2.88*	19.15 ± 3.54**	0.95 ± 2.21

* P < 0.03 ** P < 0.005

도면3

뇌경색 사이즈

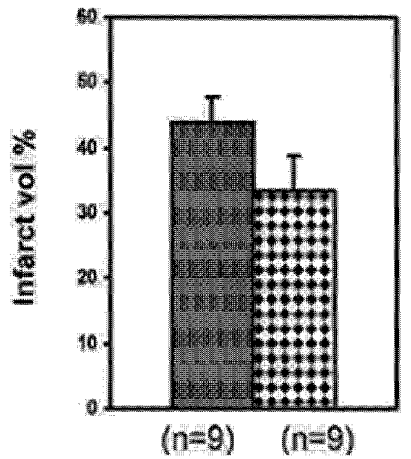


		Brain slice no.				
뇌 슬라이스	No	1	2	3	4	5
AR+/+	n=7	16.20 ± 3.92	57.81 ± 2.25	58.72 ± 2.11	35.02 ± 7.14	-1.07 ± 1.10
AR-/-	n=8	9.02 ± 3.01	46.01 ± 2.22*	43.29 ± 4.02**	15.58 ± 6.81	-1.02 ± 0.71

* P<0.003 ** P<0.007 P=0.07

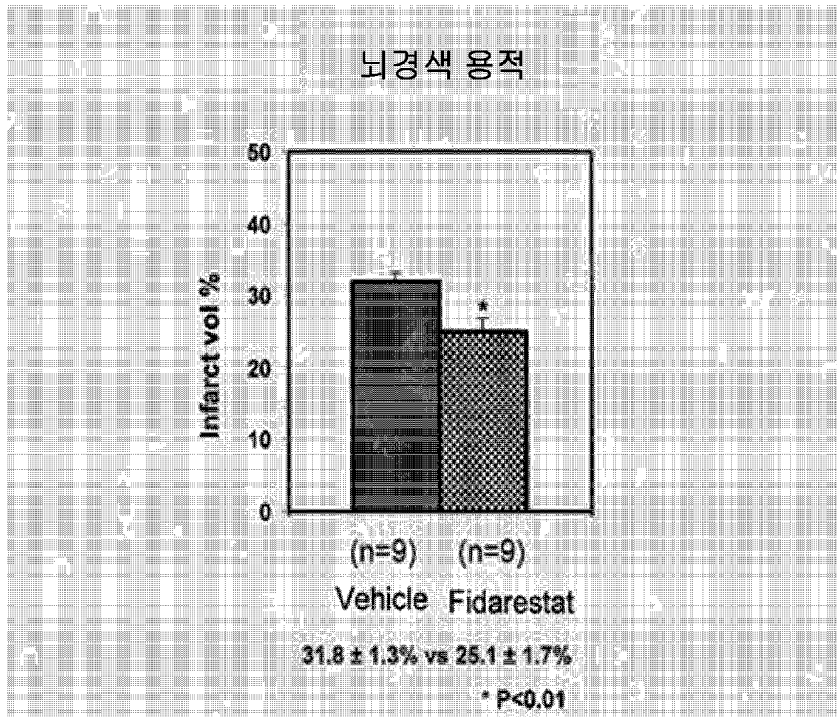
도면4

뇌경색 용적



Vehicle Fidarestat
 43.4 ± 2.6% vs 33.9 ± 2.7%
 * P<0.03

도면5



도면6

