

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 522**

51 Int. Cl.:
A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09157413 .7**
96 Fecha de presentación: **06.04.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2110127**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.10.2009**

54 Título: **Inhibidor de fibrosis hepática**

30 Prioridad:
14.04.2008 JP 2008105101

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
**NIPPON HYPOX LABORATORIES
INCORPORATED
1759, MATSUGAYA HACHIOJI-SHI
TOKYO 192-0354, JP**

72 Inventor/es:
**Ishikawa, Naohisa;
Miki, Tokutaro;
Nishikawa, Hiroshi y
Sugiyama, Satoru**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 382 522 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidor de fibrosis hepática

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un inhibidor de fibrosis hepática de Fórmula (1) para su uso en el tratamiento de fibrosis hepática mediante la inhibición de la expresión de naofen.

Antecedentes de la invención

10 La fibrosis hepática es una afección en la que se acelera la producción de tejidos fibrosos referida como matriz extracelular formada por colágeno y carbohidrato complejo, a ser, en consecuencia, gradualmente acumulada con el avance de la inflamación en el transcurso de la reparación de los hepatocitos necróticos necrotizados por la hepatitis viral, enfermedades hepáticas por alcohol, trastornos hepáticos autoinmunes, trastornos hepáticos metabólicos o similares.

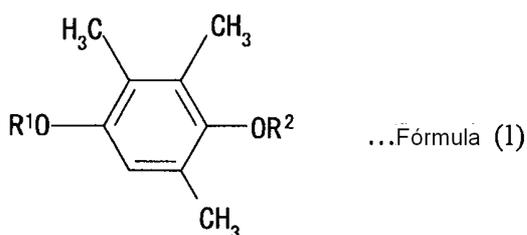
15 En las etapas tempranas de inflamación, la matriz extracelular hiperplásica eventualmente se absorbe y es curada sin ser acumulada, pero la producción de la matriz en un caso de hepatitis crónica que mantiene sus afecciones inflamatorias excede la descomposición y la absorción de la matriz para continuar con la acumulación de los tejidos fibrosos, para repetir, en consecuencia, un círculo vicioso en el que las células parenquimales hepáticas presionadas por los tejidos fibrosos acumulados son dañadas, dando como resultado la producción acelerada de los tejidos fibrosos, y eventualmente llevando a cirrosis hepática en la que el hígado se endurece y funciona mal debido a los tejidos fibrosos.

20 La cirrosis hepática es difícil de curar, y, en muchos casos, la cirrosis hepática avanza hasta cáncer de hígado. Particularmente, la hepatitis C que posiblemente es diseminada a otros por los productos sanguíneos infectados con el virus y se ha vuelto un tema social grave avanza de hepatitis crónica a cáncer de hígado a través de la cirrosis hepática a altas proporciones. En consecuencia, el tratamiento para suprimir la inflamación y fibrosis hepática es importante, pero en la actualidad, existe una insuficiencia de fármacos terapéuticos que tengan pocos efectos secundarios y alto efecto curativo.

25 Recientemente, se ha creído que las de células hepáticas estrelladas y TGF- β tienen un papel importante en el avance de la fibrosis hepática. Las células hepáticas estrelladas son activadas por la citocina liberada por células inflamatorias tales como macrófagos para producir activamente la matriz extracelular incluyendo colágeno del tipo I. Mientras tanto, e identificó TGF- β como una citocina para estimular la transformación genética y la proliferación de los fibroblastos normales y tiene efectos para estimular la proliferación de las células estrelladas activadas y la producción de la matriz extracelular y actividad antiproliferativa de las células parenquimales hepáticas. De ese modo, se ha avanzado en el desarrollo de fármacos para suprimir el efecto de TGF- β o producción en exceso de TGF- β has a fin de controlar la fibrosis hepática.

35 En base a este punto de vista, como ejemplos de un inhibidor para inhibir la fibrosis hepática debido a una acción anti-TGF- β o acción inhibidora de la producción de TGF- β , se ha estudiado un inactivador de integrina en la Literatura Patente 1, un inhibidor de ALK5 en la Literatura Patente 2, y un péptido receptor anti-TGF- β en la Literatura Patente 3. Además, como un ejemplo, la Literatura Patente 4 divulga que un inhibidor de la actividad iNOS de una configuración específica que tiene una acción de inhibición de la producción de NO muestra acciones supresoras en la producción de TGF- β y la fibrosis hepática.

40 Un derivado de hidroquinona representado por la siguiente fórmula química (1) tiene potente acción antioxidante y acción inhibidora de la producción de NO. Los inventores de la presente invención han previsto un agente antioxidante que contiene dicho compuesto como constituyente activo (Literatura Patente 5), un fármaco curativo para la afección inflamatoria refractaria tal como artritis reumatoidea y trastornos inflamatorios no específicos del intestino (Literatura Patente 6), un inhibidor carcinogénico (Literatura Patente 7), y un agente terapéutico para la esclerosis arterial (Literatura Patente 8).



45 La Literatura Patente 9 proporcionada por los inventores de la presente invención divulga una composición terapéutica para el tratamiento del trastorno hepático que contiene el presente compuesto como un constituyente activo. Esta literatura concretamente describe con respecto a la efectividad de la composición contra el daño hepático

agudo inducido por isotiocianato de alfa-naftilo (ANIT) en ratones en base a los ejemplos farmacológicos y clarifica la alta seguridad de la composición a través de ensayo de seguridad.

Literatura Patente 1: Publicación no Examinada Publicada Japonesa Núm. 2002-530431

Literatura Patente 2: Solicitud no Examinada Publicada Japonesa Núm. 2005-343889

5 Literatura Patente 3: Solicitud no Examinada Publicada Japonesa Núm. 2007-186519

Literatura Patente 4: Solicitud no Examinada Publicada Japonesa Núm. 2005-41837

Literatura Patente 5: Solicitud no Examinada Publicada Japonesa HEI 5-301836

Literatura Patente 6: Solicitud no Examinada Publicada Japonesa Núm. 2004-352661

Literatura Patente 7: Solicitud no Examinada Publicada Japonesa HEI 6-100441

10 Literatura Patente 8: Solicitud no Examinada Publicada Japonesa Núm. 2002-241366

Literatura Patente 9: Solicitud no Examinada Publicada Japonesa HEI 8-67627

15 Sin embargo, cada uno de los compuestos mencionados en las Literaturas Patentes 1-4 aún está siendo estudiado como inhibidor de fibrosis hepática. Aún no se ha descubierto un fármaco efectivo para refrenar el avance de la fibrosis hepática y cirrosis hepática. También, las Literaturas Patentes 5-9 no mencionan que el compuesto representado por la fórmula química antes mencionada (1) ejerce una acción supresora para suprimir la fibrosis hepática.

20 Además, Wu J et al: "Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis.", 2000, Journal of Gastroenterology 2000, volumen 35, número 9, páginas 665 - 672 divulga que cualquier agente, tal como vitamina E, adenosil L-metionina y polienilfosfatidilcolina, que muestra efectos antioxidativos protege el hígado de la lesión inducida por hepatotoxinas, así como bloquea el avance de la fibrogénesis hepática inhibiendo TGF- β .

25 Mientras tanto, los inventores de la presente invención han descubierto que la valencia del anticuerpo o Naofen (Número de Acceso a GenBank EF613262) que es la proteína in vivo nuevamente descubierta como sustancia reactiva de anticuerpo and-verotoxina 2 (VT2) aumenta en un modelo de inducción de cirrosis hepática y fibrosis hepática provocadas por tetracloruro de carbono en ratas. En vistas del hecho de que el incremento de la valencia del anticuerpo se produce previo a la producción de TGF- β 1 y la producción de colágeno, se ha descubierto que el Naofen afecta la cirrosis hepática y fibrosis hepática antes que la producción de TGF- β 1.

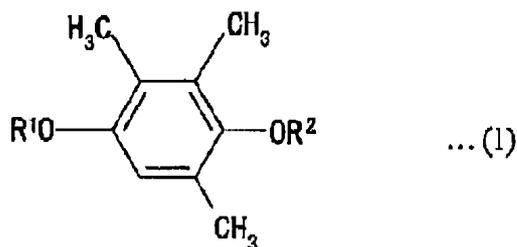
30 En consecuencia, los inventores de la presente invención han llevado adelante su investigación seriamente para encontrar una sustancia para suprimir el incremento de la valencia del anticuerpo de Naofen intrahepático en el modelo antes mencionado como una sustancia que tiene una acción supresora en la fibrosis hepática. Además, los inventores han continuado la investigación previendo la acción supresora de Naofen en base a que el derivado de la hidroquinona representado por la fórmula general anterior (1) tiene la acción supresora sobre el daño hepático.

35 Mientras tanto, la relación a causal entre la fibrosis hepática, la producción de TGF- β 1 y NO obtenido de la enzima NO sintasa inducible aún no se ha manifestado completamente, y también, no está claro también si la acción inhibidora de la producción de NO funciona como la acción supresora sobre la fibrosis hepática. Los inventores de la presente invención además han continuado con la investigación para demostrar la predicción acerca de que el derivado de hidroquinona representado por la Fórmula química (1) antes mencionada tiene acción inhibidora de la producción de TGF- β así como la acción inhibidora de la actividad de iNOS y la acción supresora sobre la fibrosis hepática.

40 Como resultado, la presente invención se ha logrado mediante el descubrimiento de que el compuesto antes mencionado que tiene efectos para inhibir la expresión de Naofen y además la expresión del ARNm de TGF- β 1, para inhibir de ese modo la fibrosis hepática, es útil como inhibidor para suprimir la fibrosis hepática.

Sumario de la invención

45 En vistas de las ventajas anteriores inherentes en los tipos conocidos de inhibidor de fibrosis hepática ahora presentes en este campo, la presente invención proporciona un inhibidor de fibrosis hepática para su uso en el tratamiento de fibrosis hepática mediante la inhibición de la expresión de naofen, que comprende como ingrediente efectivo un compuesto derivado de hidroquinona representado por la Fórmula (1):



en la que, R¹ representa un grupo alquilo con un número de carbonos de 4 a 8, y R² representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilcarbonilo con un número de carbonos de 2 a 6, o grupo alcoxicarbonilo con un número de carbonos de 2 a 6.

5 Dichos compuestos según lo que se describe más arriba sirven para inhibir la expresión de una sustancia que participa en la fibrosis hepática previo a TGF-β1, es decir, la expresión del Naofen. El mecanismo de los compuestos para inhibir la expresión de Naofen no ha estado claro aún, pero los inventores de la presente invención predicen que la supresión de Naofen se lleva a cabo mediante un mecanismo que media la acción supresora de IκB cinasa, que se asemeja a la acción inhibitoria de la producción de NO efectuada a través de un mecanismo de supresión de la fosforilación de IκB del derivado de hidroquinona. Los compuestos además exhiben acción inhibitoria de la producción de NO para suprimir la producción de TGF-β para estimular la fibrosis hepática en forma similar al inhibidor de la actividad de iNOS. Estas acciones sirven para controlar la producción de colágeno en el hígado fibrótico, para restringir de ese modo la acumulación de tejido fibroso y suprimir la fibrosis.

15 La presente invención además proporciona un inhibidor de fibrosis hepática en el que el compuesto representado por la fórmula química (1) antes mencionada es hidroquinona-1-hexiléter de 2,3,5-trimetilo o hidroquinona-1-hexiléter 4-acetato de 2,3,5-trimetilo.

20 El derivado de hidroquinona que comprende el compuesto identificado por la fórmula química (1) en conformidad con la presente invención tiene una función de inhibir la expresión de Naofen que participa en la fibrosis hepática y suprimir la producción de TGF-β1, de manera que la fibrosis pueda suprimirse en forma dominante. Además, el derivado de hidroquinona de la invención es superior en seguridad en el hígado. De ese modo, el compuesto que contiene el derivado de hidroquinona como constituyente activo puede utilizarse efectivamente como inhibidor de fibrosis hepática.

25 Además, el hidroquinona-1-hexiléter de 2,3,5-trimetilo y hidroquinona-1-hexiléter4-acetato de 2,3,5-trimetilo son superiores en términos de actividad farmacológica y biocompatibilidad, y particularmente, pueden utilizarse efectivamente.

Breve descripción de los dibujos

La FIG 1 es un diagrama que muestra la acción del compuesto 1 con respecto de un nivel de expresión de ARNm de Naofen en el hígado.

30 La FIG 2 es un diagrama que muestra la acción del compuesto 1 con respecto de un nivel de expresión del ARNm de TGF-β1 en el hígado.

La FIG 3 es un diagrama que muestra la acción del compuesto 1 con respecto a un nivel de expresión de ARNm de colágeno tipo I en el hígado.

La FIG. 4 es un diagrama que muestra el estado de disminución de la acumulación de tejidos fibrosos en virtud de la administración del compuesto 1.

35 La FIG. 5 es un diagrama que muestra el estado de supresión de la expresión de TGF-β1 en virtud de la administración del compuesto 1.

La FIG 6 es un diagrama que muestra la expresión de ARNm de Naofen en el hígado de un modelo de rata con cirrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono.

40 La FIG 7 es un diagrama que muestra la expresión de ARNm de TGF-β1 en el hígado de un modelo de rata con cirrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono.

La FIG 8 es un diagrama que muestra la expresión de ARNm de colágeno en el hígado de un modelo de rata con cirrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono.

Descripción detallada de la invención

De aquí en adelante, se describirá en detalle un inhibidor de fibrosis hepática para su uso en conformidad con la presente invención.

5 En los compuestos contenidos en el inhibidor de fibrosis hepática de la invención, que se identifica por la fórmula química (1), el grupo alquilo que tiene el número de carbonos de 4 a 8, que está expresado por R^1 en la fórmula, puede ser de una estructura circular o bifurcada, de cadena lineal. Como ejemplo, pueden enumerarse diversos grupos butilo, grupos pentilo, grupos hexilo, grupos heptilo, grupos octilo, grupos ciclobutilo, grupos ciclopentilo, grupos ciclohexilo, grupos cicloheptilo, y grupos ciclooctilo. El compuesto está formado por una cadena lineal que tiene el número de carbonos de 4-7 es preferentemente aplicativo desde el aspecto de la actividad farmacológica y biocompatibilidad. Específicamente, es apropiado un grupo n-hexilo.

10 El grupo alquilcarbonilo en R^2 , que tiene el número de carbonos de 2 a 6, puede estar formado por una estructura bifurcada o de cadena lineal. Como un ejemplo, pueden enumerarse grupos acetilo, grupos propionilo, grupos butirilo y grupos isobutirilo. El grupo alcoxicarbonilo que tiene el número de carbonos de 2 a 6 en R^2 puede estar formado por una estructura bifurcada de cadena lineal. Como ejemplo, pueden enumerarse los grupos metoxicarbonilo, grupos etoxicarbonilo, grupos propoxicarbonilo, y grupos isopropoxicarbonilo.

15 En particular, como ejemplos de los compuestos identificados por la fórmula química (1) antes mencionada, que son deseables desde la perspectiva de la actividad farmacológica, pueden enumerarse hidroquinona-1-butiléter de 2,3,5-trimetilo, hidroquinona-1-hexiléter de 2,3,5-trimetilo, y hidroquinona-1-hexiléter 4-acetato de 2,3,5 trimetilo.

20 Los compuestos identificados por la fórmula química (1) antes mencionada pueden producirse mediante, por ejemplo, un procedimiento descrito en la Literatura Patente 5 según lo que se menciona más arriba.

25 El inhibidor de fibrosis hepática en conformidad con la presente invención contiene el derivado de hidroquinona identificado por la fórmula química (1) antes mencionada como constituyente activo y puede prepararse generando productos farmacológicos con la adición de agentes aditivos farmacéuticamente aprobados tales como vehículos farmacéuticos y agentes diluyentes. La preparación del inhibidor de fibrosis hepática de la invención puede llevarse a cabo solventando las preparaciones biodisponibles por vía oral, apropiadas para ser absorbidas a través del tracto gastrointestinal en forma de productos farmacéuticos en comprimidos, polvo granular, cápsulas, o medicina interna, agentes administrados por vía parenteral o agentes transdérmicos tales como solución inyectable, supositorio, parche de piel adhesivo y cinta, preparaciones sólidas, y preparación fluida, o un disolvente sólido con un disolvente apropiado en uso, teniendo en cuenta la estabilidad en almacenamiento y circulación, en conformidad con una práctica comúnmente establecida. Además, para elevar la biodisponibilidad y estabilidad de los compuestos de la invención, el inhibidor de fibrosis hepática en conformidad con la invención puede prepararse mediante un sistema de administración de fármacos con una técnica farmacéutica de microencapsulación, pulverización, clatración o similar.

30 La dosificación aplicada del inhibidor de fibrosis hepática de la invención no puede determinarse categóricamente debido a que varía con el efecto curativo deseado, procedimiento de administración, edad, peso corporal y otros factores, pero la dosificación parenteral diaria del inhibidor de fibrosis hepática en base al peso es aproximadamente 0,01 a 100 mg de constituyente activo, preferentemente, aproximadamente 0,05 a 10 mg. La dosificación peroral diaria es aproximadamente 0,1 a 300 mg de constituyente activo, preferentemente, aproximadamente 0,5 a 100mg. La administración se realiza 1 a 5 dosis divididas por día.

Realizaciones

40 A continuación, la presente invención se describirá en detalle con referencia a los ejemplos experimentales.

[Acción en un modelo de rata con cirrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono]

(Ejemplo Experimental 1)

45 A ratas macho Wister de seis semanas, se administraron por vía subcutánea 3 ml/kg de aceite de oliva que contenía 40% de tetracloruro de carbono o aceite de oliva solamente dos veces por semana durante ocho semanas. En paralelo con la administración de tetracloruro de carbono, se administró agua potable en la que se disolvió hidroquinona-1-hexiléter de 2,3,5-trimetilo (compuesto 1) del derivado de hidroquinona identificado por la fórmula química general (1) antes mencionada en una concentración de 0,3 mg/ml a un grupo de ratas diariamente. Simultáneamente, a otros grupos de ratas se administró solo agua.

50 En el Ejemplo Experimental se adoptaron cuatro grupos de animales, es decir, grupo de administración de aceite de oliva, grupo de administración de aceite de oliva más el compuesto 1, grupo de administración de tetracloruro de carbono, y grupo de administración de tetracloruro de carbono más el compuesto 1. Cada grupo consistía de diez animales. Los animales se sacrificaron ocho semanas después del inicio de la administración de tetracloruro de carbono para llevar a cabo un examen. Los ítems de examen incluyen la medición por ELISA de la valencia de anticuerpo sérico de Naofen y medición por RT-PCR del nivel de expresión de ARNm del Naofen en el hígado.

Los inventores de la presente invención han descubierto que, según lo observado para el nivel de expresión de ARNm que se muestra en la FIG 6, la expresión de Naofen e el grupo al que se le administró tetracloruro de carbono aumentó notablemente en la etapa temprana del avance de cirrosis. Los inventores de la invención además ha descubierto que la expresión de Naofen se produce en una etapa anterior a la expresión de TGF-β1 en el avance de la fibrosis hepática en base a que la expresión de Naofen se produce en una etapa anterior a la expresión de TGF-β1 que se muestra en la FIG 7 y la expresión de colágeno intrahepático que se muestra en la FIG 8.

El nivel de expresión de ARNm es este experimento se muestra en la FIG 1. Se observó que el incremento en el nivel de expresión de Naofen es inhibido en las (semanas 6(+), semanas 8(+)) en el cado de la administración del compuesto 1.

La probabilidad directa de Fischer obtenido como resultado de la medición de la valencia de anticuerpo sérico de Naofen se muestra en la Tabla 1. El grupo de administración del compuesto 1 (+) fue significativamente mero que el grupo de administración de aceite de oliva (-) en el incremento de la valencia de anticuerpo más que 16 veces.

TABLA 1

HX	V>=16	4<V<16	V<=4	Total
-	7	0	1	8
+	2	1	4	7
Total	9	1	5	15

Los resultados experimentales muestran que el compuesto 1 exhibe el efecto de suprimir el nivel de expresión de Naofen, que es incrementado en los modelos de fibrosis hepática y cirrótica. Es decir, el compuesto 1 tiene una función delimitar una sustancia involucrada en la cirrosis hepática y fibrosis hepática en una forma diferente de la inhibición de TGF-β1 provocada por la inhibición de la producción de NO.

(Ejemplo Experimental 2)

Se llevó a cabo un examen experimental con un modelo de rata con cirrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono de la misma manera que el Ejemplo Experimental 1 antes mencionado excepto por el uso del compuesto 1 con una concentración de 0,1 mg/ml. El examen incluye mediciones de algunos índices de daño hepático tales como AST sanguíneo, ALT, albúmina (ALB) y bilirrubina total (T-Bil), medición de la concentración de hialuronano (HA) que sirve como marcador de la fibrosis hepática, hallazgo de autopsia, mediciones de peso corporal y peso de órganos, mediciones de los niveles de expresión del ARNm de TGF-β1 y ARNm del colágeno del tipo I en células biológicas por RT-PCP, y una inspección histopatológica.

Los resultados del examen de las mediciones de concentración en sangre de AST, ALT, HA se muestran en la Tabla. 2. Los resultados del examen de las mediciones del peso de hígado, peso de bazo, y el número de animales con retención de ascitis se muestran en la Tabla 3. Los resultados de medición de los niveles de expresión del ARNm de TGF-β1 y el ARNm de colágeno del tipo I e muestran en la FIG 2 y FIG 3. Las FIGS. 4 y 5 son fotografías de tejidos hepáticos tomados utilizando procedimiento de manchado de Masson y un procedimiento de manchado inmunohistoquímico (A: caso de administración de aceite de oliva, B: caso de administración de tetracloruro de carbono, C: caso de administración de de aceite de oliva más el compuesto 1, y D: caso de administración de tetracloruro de carbono más el compuesto 1; y línea horizontal en la parte inferior derecha: 100 μm).

TABLA 2

Efectos en los valores de examen químico de sangre de los modelos de rata con cirrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono				
Ítem de examen	Aceite de oliva	Aceite de oliva + Compuesto 1	CCl ₄	CCl ₄ + Compuesto 1
AST (IU/L)	195,7±90,4	192,7±93,4	2215,5± 110,2***	603,6± 126,3***+
ALT(IU/L)	94,7±35,1	93,7±34,1	1418,3±181,2***	422,4±60,5***+
ALB (g/dl)	4,3±0,1	4,3±0,1	3,1±0,1**	3,8±0,2*+
T-Bil (mg/dl)	0	0	0,34±0,05*	0,03 ±0,02*
HA (ng/ml)	131,0± 19,5	136,7± 16,6	453,0± 19,7**	237,7±36,6*+

(cont.)

<p>Compuesto 1 : hidroquinona-1-hexiléter de 2,3,5-trimetilo</p> <p>Valor: Valor promedio \pm desviación estándar (n=10)</p> <p>** : $p < 0,01$ *** : $P < 0,001$ (en comparación con I grupo de administración de aceite de oliva o el grupo de administración de aceite de oliva-más-compuesto 1)</p> <p>+: $P < 0,05$ ++: $< 0,01$ (En comparación con el grupo de administración de CCl_4)</p>
--

TABLA 3

Efectos en el peso corporal, peso hepático, peso pancreático, y cantidad ascítica de los modelos de rata con cirrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono				
Ítem de examen	Aceite de oliva	Aceite de oliva+Compuesto	CCl_4	CCl_4 + Compuesto 1
Peso corporal (g)	358,3 \pm 6,1	361,5 \pm 1,5	226,5 \pm 7,9**	240,8 \pm 8,7*
Peso relativo hepático	14,4 \pm 1,6	14,8 \pm 1,5	10,9 \pm 2,1 *	16,1 \pm 1,8 ⁺
Peso relativo pancreático	0,20 \pm 0,01	0,20 \pm 0,01	0,38 \pm 0,06*	0,28 \pm 0,01 ⁺
Número de animales con retención de ascitis	0	0	8	1

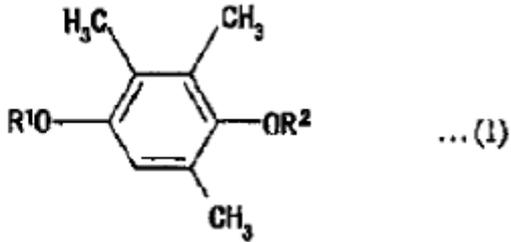
<p>Compuesto 1 : hidroquinona-1-hexiléter de 2,3,5-trimetilo</p> <p>Valor : Valor promedio \pm desviación estándar (n=10)</p> <p>Peso relativo hepático y pancreático: g (por 100 gramos de peso corporal)</p> <p>*: $p < 0,05$ ***: $P < 0,001$ (En comparación con el grupo de administración de aceite de oliva o grupo de administración de aceite de oliva-más-compuesto 1)</p> <p>+: $P < 0,05$ (En comparación con el grupo de administración de CCl_4)</p>
--

- 5 Los resultados experimentales que se muestran en las Tablas 2 y 3 y las FIGS. 2 y 3 muestran que el compuesto 1 de la invención tiene la función de suprimir el incremento en la concentración de AST, ALT e hialuronano debido a la administración de tetracloruro de carbono y el incremento en el nivel de expresión de ARNm de TGF- β 1 y el nivel de expresión de ARNm de colágeno del tipo I. Los resultados experimentales de la inspección histopatológica que se muestran en las FIGS. 4 y 5 sugirieron que la acumulación de tejido fibroso y la expresión de TGF- β 1 pueden suprimirse por la administración del compuesto 1.
- 10

A partir del hecho de que la administración al grupo de administración de aceite de oliva más el compuesto 1 mostró ninguna anomalía apreciable en cada uno de los Ejemplos Experimentales 1 y 2, es evidente que el compuesto 1 de la invención tiene un alto nivel de seguridad y es extremadamente útil como Inhibidor de fibrosis hepática.

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de fibrosis hepática para su uso en el tratamiento de fibrosis hepática mediante la inhibición de la expresión de naofen, que comprende como ingrediente efectivo un derivado del compuesto hidroquinona representado por la Fórmula (1):



5

en la que, R¹ representa un grupo alquilo con un número de carbonos de 4 a 8, y R² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilcarbonilo con un número de carbonos de 2 a 6, o un grupo alcóxicarbonilo con un número de carbonos de 2 a 6.

10

2. El inhibidor de fibrosis hepática para su uso en conformidad con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto representado por la Fórmula (1) es hidroquinona-1-hexiléter de 2,3,5-trimetilo o hidroquinona-1-hexiléter-4-acetato de 2,3,5-trimetilo.

FIG. 1

relación de ARNm de naofen y ARNm de GAPDH

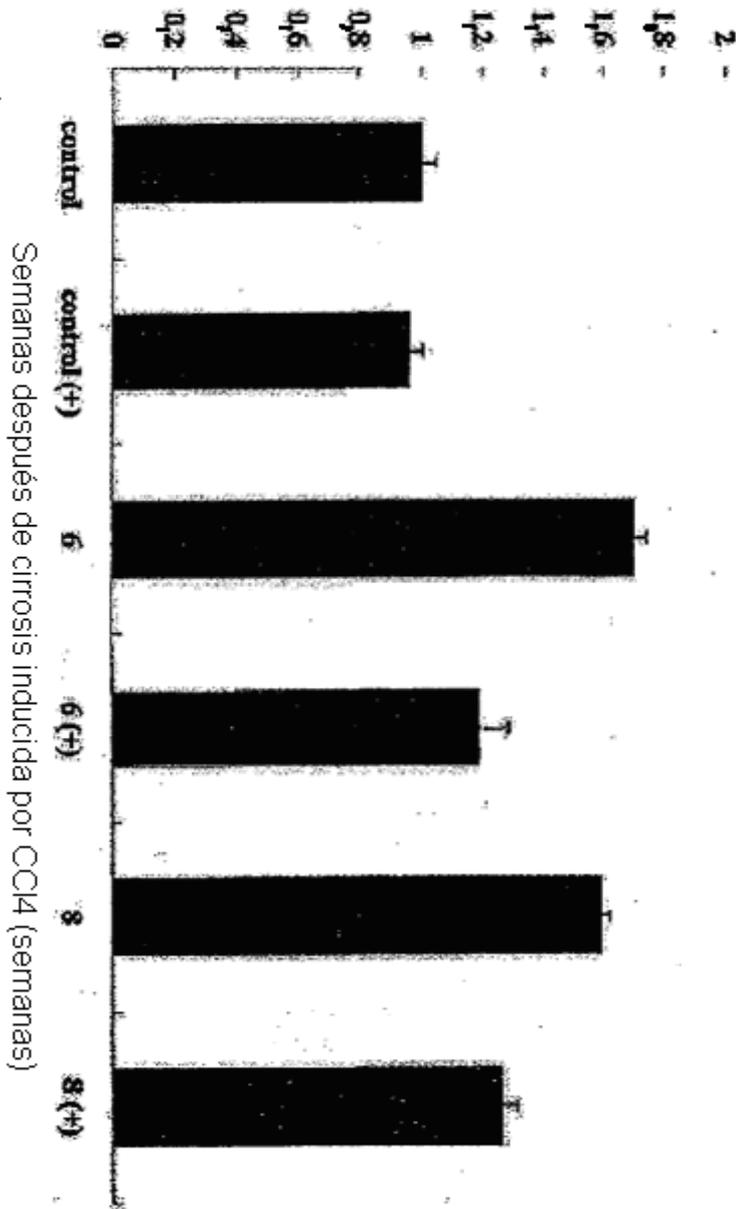


FIG.2

Nivel de expresión de ARNm de TGF- β 1

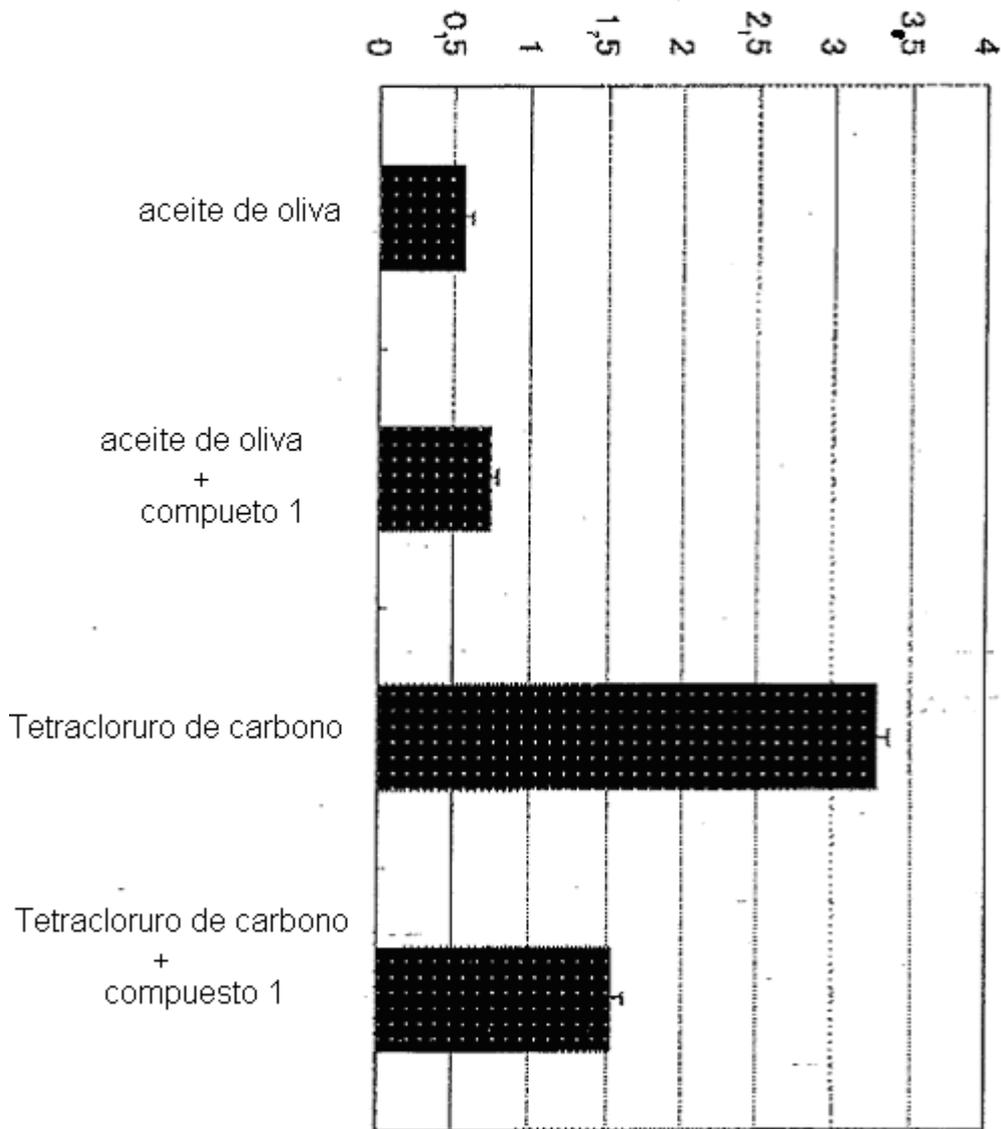


FIG.3

Nivel de expresión de ARNm de colágeno del tipo I

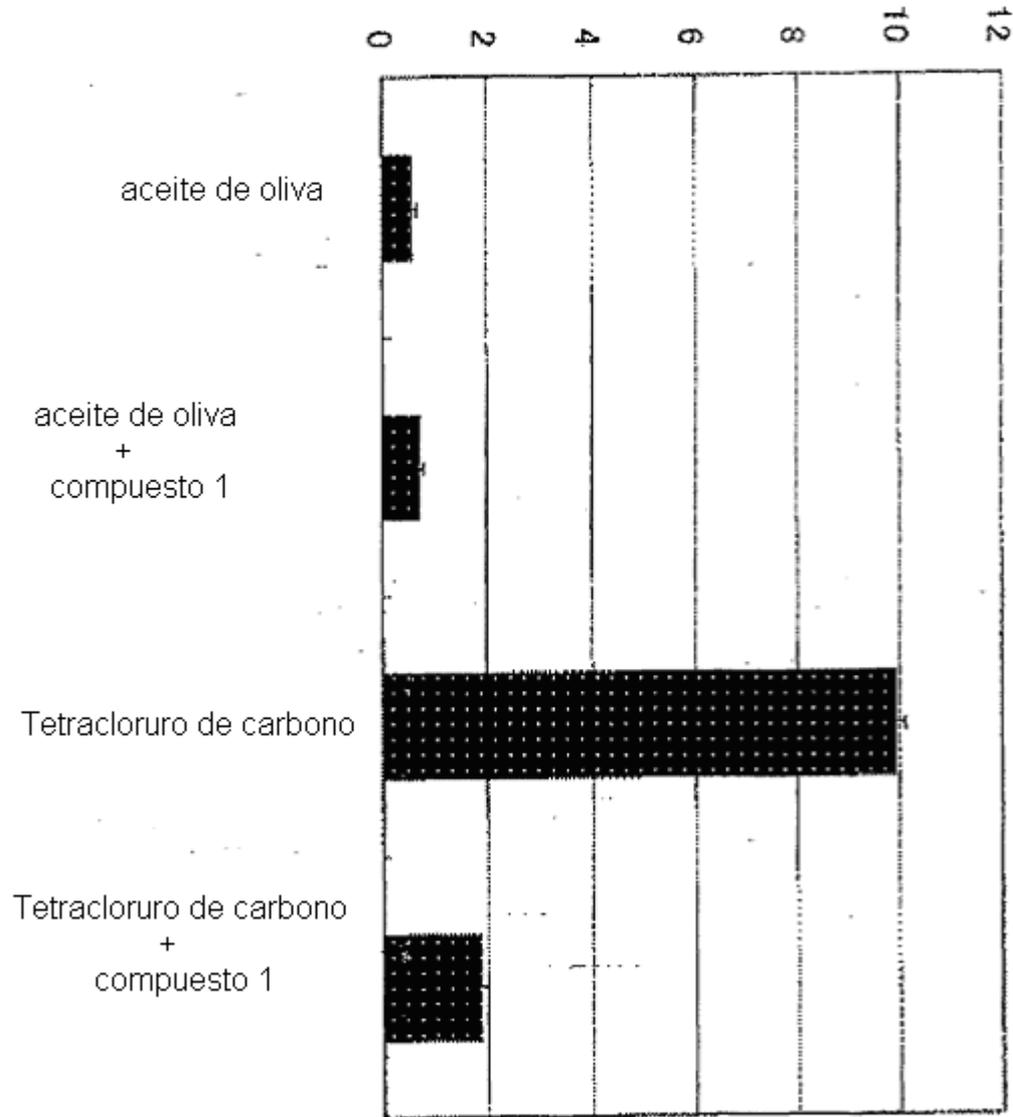


FIG. 4

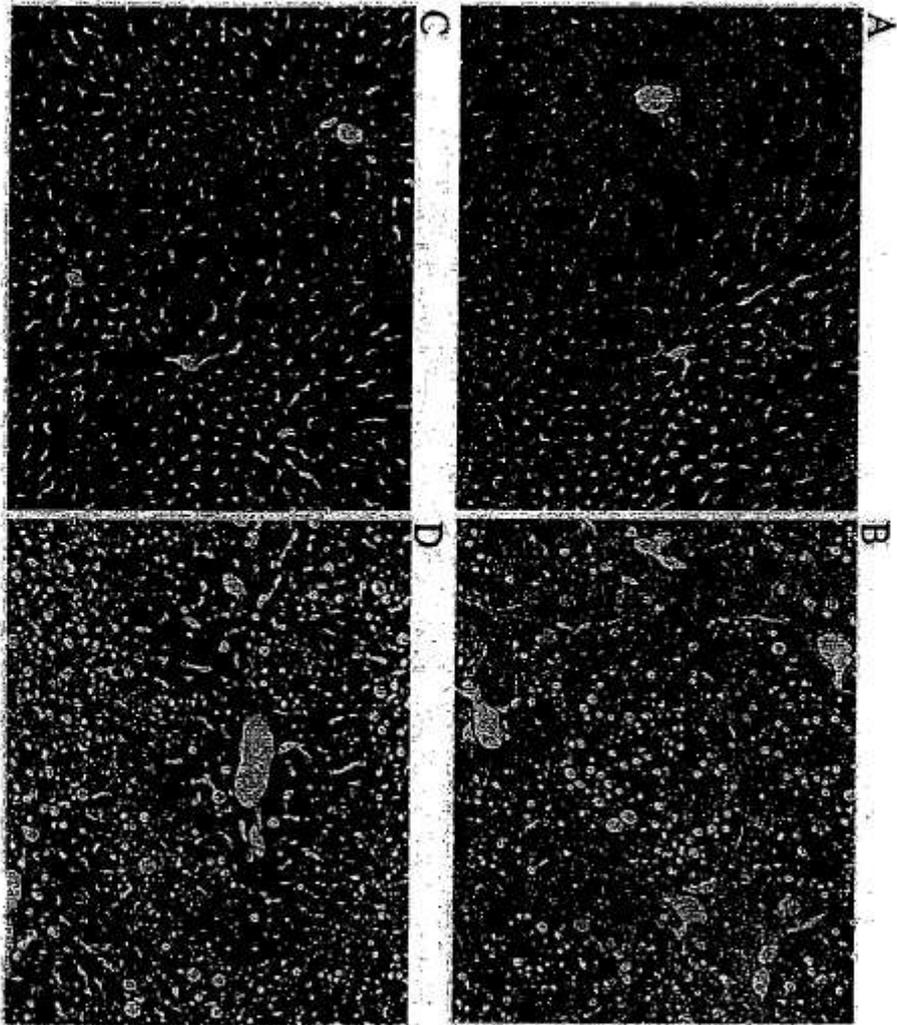


FIG. 5

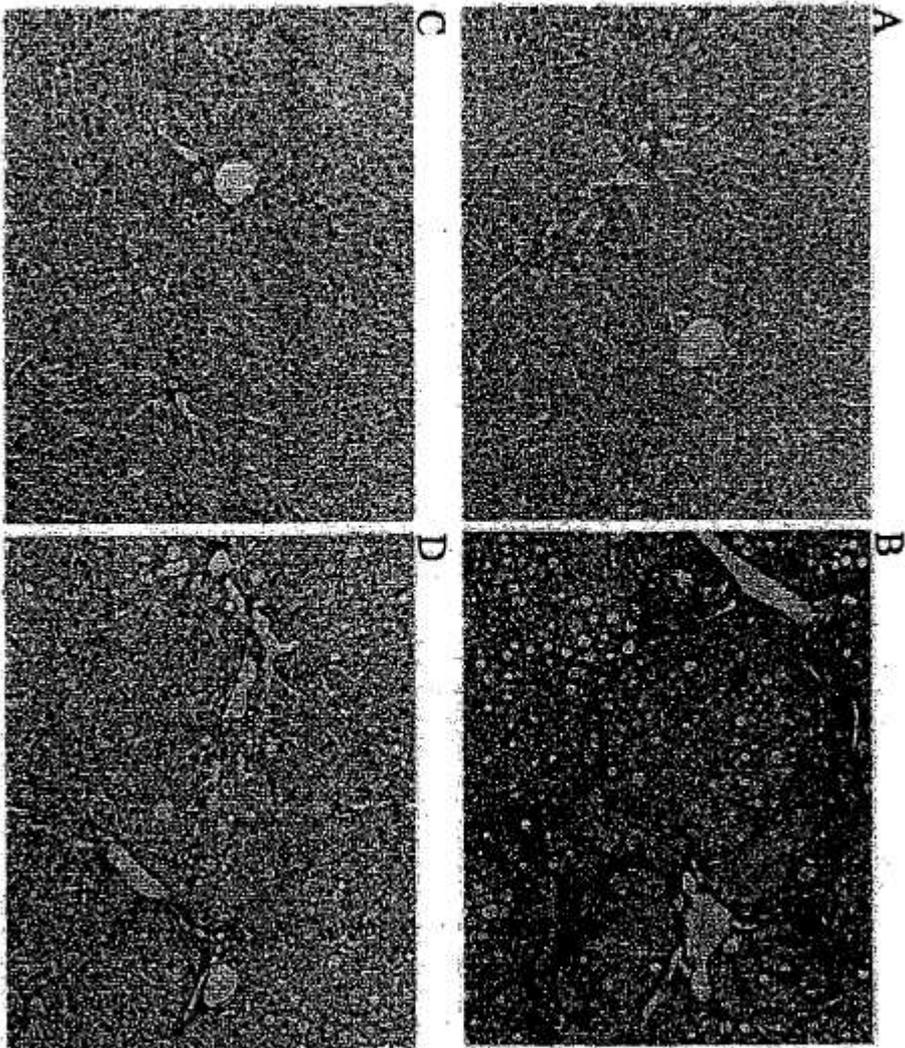


FIG. 6

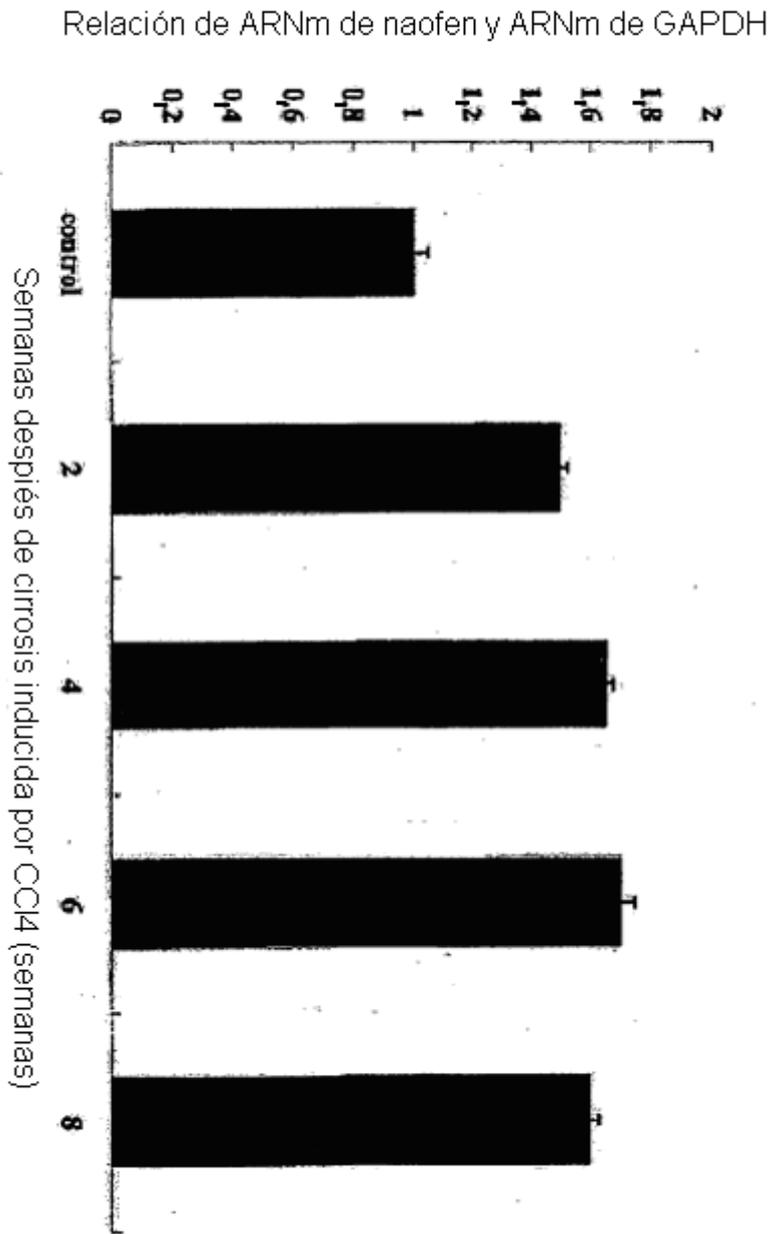


FIG. 7

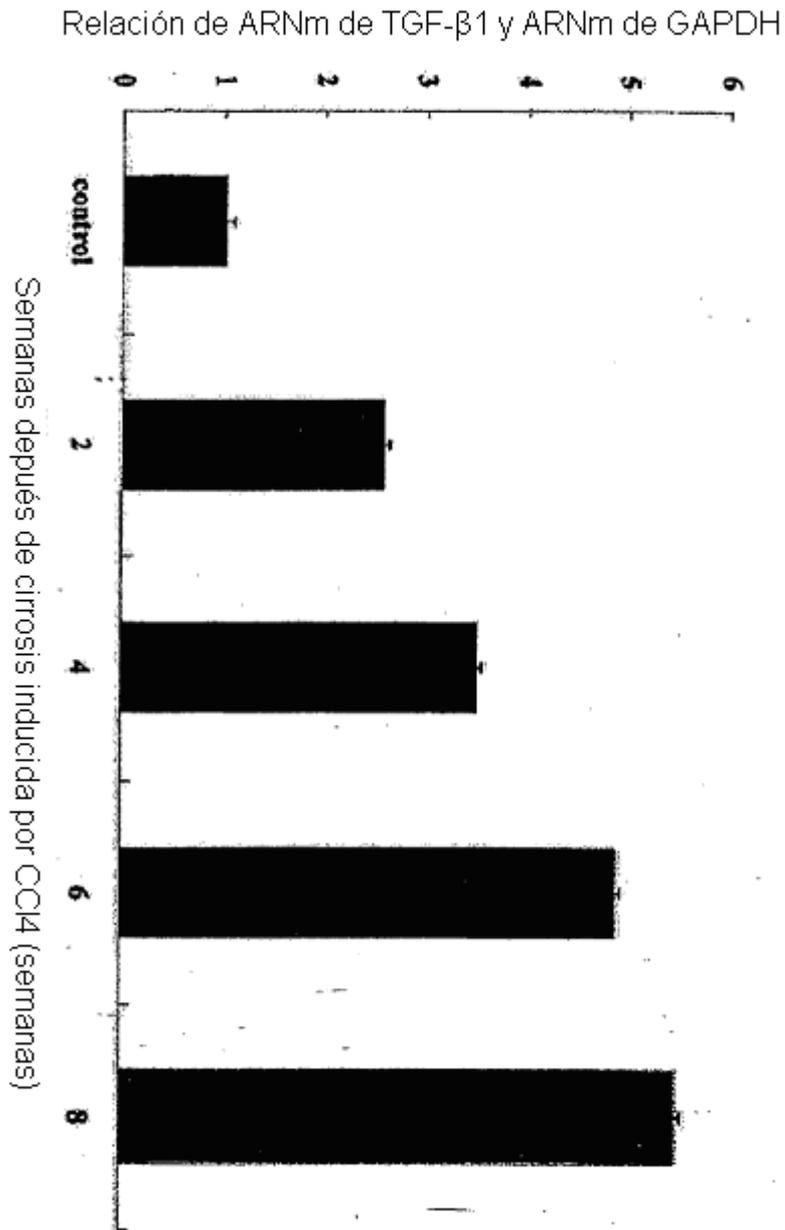


FIG. 8

Relación de ARNm colágeno (α)1 I y ARNm de GAPDH

