

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 31/615 A61K 31/60	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	1999년01월 15일 특0169118 1998년10월09일	
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	특1990-702419 1990년11월09일 1990년11월09일 PCT/FR 90/00149 1990년03월06일 국내특허 : 캐나다 일본 대한민국 미국	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자	특1992-700037 1992년02월 19일 W0 90/10447 1990년09월20일
(30) 우선권주장 (73) 특허권자  (72) 발명자  (74) 대리인	89/03138 1989년03월10일 프랑스(FR) 나티벨르(쏘시에떼 아노님) 찰스 에반스 맥파르랑 프랑스공화국 이시-레-몰리노 에프-92130 휘 두 구베허노-제러힐-애브뉴 70 코바흐비아 제슈 이탈리아공화국 플로헨스 아이-50141 3 비아 쥐.비씨 남상선		

**심사관 : 김이용**

**(54) 치료에 유용한 혈소판 항-응집 효과를 갖는 조성물**

**요약**

본 발명은 1/5 내지 1/50 의 중량비로 이루어진 아세틸살리실산과 타우린의 조합물, 또는 그의 각각의 염들을 필요하다면 하나 또는 수개의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 배합하여 이루어진 조성물에 관한 것이다.

상기 조성물은 동맥 및 세동맥 혈전증의 치료에 유용하다.

**명세서**

[발명의 명칭]

치료에 유용한 혈소판 항-응집 효과를 갖는 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 인간 및 수의 치료에 유용한 신규 조성물에 관한 것이며, 더욱 상세하게는 즉, 혈소판 항-응집제로서 유용한 아세틸살리실산 및 타우린, 또는 그의 염들을 기재로 하는 신규 조성물에 관한 것이다.

혈소판이 아테로겐 프로세스(atherogen process)에서 작용하여, 그 결과로서 예를 들어 동맥 혈전증 또는 정맥 혈전증이 발생한다는 것은 잘 알려져 있다[참고문헌: Wu et al., The Lancet, 2, (1974) p. 924]. 혈소판 작용을 억제하기 위한 각종 약제가 사용되어 왔는데, 그 예로는 아세틸살리실산, 디피리다몰, 또는 티클로피딘이 있다. 그러나, 상기 약제는 바람직하지않은 부작용을 가지거나 단지 경감된 효능만을 가지기 때문에 만족스럽지않다.

아세틸살리실산(아스피린)은 그의 약리학적 특성, 즉 해열성, 항염증성 및 진통성을 고려하여 사용되는 치료에서 잘 알려져 있다. 최근에, 아스피린은 통상적으로 매일 100mg 내지 1g을 규칙적으로 투여하는 경우에, 아라키돈산으로부터 트롬복산 A2 합성을 방해함으로써 항혈전 활성을 나타내어, 심근경색을 예방하는데 유용하다는 것이 발견되었다. 또한, 아스피린 투여는 심지어 낮은 투여량(매일 100mg)에서도 PGI<sub>2</sub> 합성을 방해한다는 것이 발견되었다.

그러나, 그러한 치료로부터 얻어지는 보호는 완전하지 않다[참고문헌: J.J.D. Folts et al., The Lancet(23 April, 1988) p. 937-38]. 더욱이, 치료되는 환자가 흡연자인 경우에는 역효과가 관찰될 수 있다. 아스피린은 항고혈압제의 작용을 방해할 수 있기 때문에 고혈압에 걸린 환자의 치료에서는 금기시된다. 결국, 아스피린은 동맥 상피로의 혈소판의 부착에 어떤 바람직한 작용도 갖지 않는다. 아스피린의 항-응집 효과는 고혈압, 콜레스테롤과잉 혈증, 당뇨병 및 흡연과 같은 위험 인자를 갖는 환자에 있어서는 일관되지 않거나, 감소되거나, 전혀 효과가 없을 수 있다. 최종적으로, 아스피린의 사용은 장기간의 투여시 위장 자극 또는 출혈과 같은 불리한 부작용을 일으킬 수 있다.

아세틸살리실산의 다양한 공지된 염들 중에는, N,N-디아세틸-살리실로일옥시에틸 타우린 및 3-N-아실옥시에틸 타우린(여기서, 아실기는 아세틸살리실산으로부터 유도됨)과 같은 타우린으로부터 유도된 염들이 공지되어 있으며, 예컨대, 프랑스 특허 제 2,482,095호 및 제 2,465,717호에 기재되어 있다. 상기 화합물들은 진통, 해열 및 항염증 활성을 가지며, 또한 아세틸살리실산 보다 더 우수한 위장 적합성을 갖는다.

타우린은 작은 독성을 가지는 아미노산이며, 이 화합물의 특성은 다수의 문헌에 기재되어 있다. 혈소판이 ADP (아데노신 디포스페이트) 및 PAF (플라즈미노겐 활성화 인자)에 의해 유도되는 혈소판 응집을 억제하는 타우린을 함유한다는 것은 공지되어 있다. 더욱이, 타우린은 PGI<sub>2</sub> 형성을 촉진한다. 따라서, 심부전증의 치료에서 타우린의 사용이 수많은 저자에 의해 기술되었다. 더욱이, 타우린의 잠재적인 피브린 용해 활성도 문헌에 제시되어 있다.

케이. 호리사카 등(K. Horisaka et al.)은 아스피린과 타우린의 동시사용을 기술하고, 아스피린의 공지된 진통성 및 해열성의 증가를 발견하였다[참고문헌: Chem, Abst. Vol. 83 (1975) n 108332n]. 또한, 그들은 글리신이 위에서 아스피린의 흡수에 대해 촉진 효과를 갖는다는 것을 언급하였다[참고문헌: Chem, Abst. Vol. 73 (1970) n 43479n]. 진통, 해열 및 항류머티스 활성을 갖는 약학적 조성물이 참고문헌[Rote Liste(March 2, 1961) p.396]에 기술되어 있다. 그러나, 특히 아스피린 및 타우린을 배합하여 혈소판 항-응집 활성을 갖는 조성물을 제조하는 가능성은 고려되어 있지 않다.

수많은 연구가 공지된 약제에 비해 더 우수한 혈소판 항-응집 활성 및 더 넓은 응용범위를 갖는 물질을 개발하기 위해 수행되었다.

출원인에 의해 수행된 연구 및 실험으로부터 얻어진 본 발명의 목적은 공지된 약제에 비해 개량된 혈소판 항-응집 작용을 제공하는, 아세틸살리실산 및 타우린, 또는 그의 염들의 배합물을 기재로 하는 신규 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 과도한 혈소판 응집에 기인하는 심장 및 혈관 질환, 예컨대 동맥 및 세동맥 혈전증, 더욱 상세하게는 관상 질환(협심증 및 심근경색), 말초 동맥질환 및 대뇌 허혈성 병변의 예방 치료에 유용한, 아세틸살리실산/타우린의 중량비가 1/5 내지 1/50으로 이루어진, 약리학적으로 유효한 양의 아세틸살리실산과 타우린, 또는 이들의 각각의 염들의 배합물을 실질적으로 함유하는 조성물이다.

본 발명에 따른 신규 조성물을 사용하여 수행한 시험은 아세틸살리실산의 혈소판 항-응집 활성이 타우린과 배합함으로써 더 증대되며, 아세틸살리실산의 바람직하지 못한 부작용이 상당히 감소된다는 것을 입증하였다.

또한, 한 유리한 특성에 따르면, 본 발명에 따른 타우린 및 아세틸살리실산의 배합물이 아세틸살리실산 단독으로는 전혀 효과가 없는 위험 인자에 대하여 보호를 제공하여, 아세틸살리실산을 사용한 치료가 금기시되거나 열등한 결과를 제공하는 흡연자, 고혈압 환자 및 당뇨병 환자의 경우에도 효과적인 치료를 허용한다는 것이 발견되었다.

타우린 및 아세틸살리실산 각각과 비교하여 본 발명에 따른 배합물로 수행한 독물학적 연구는, 독성이 타우린의 독성의 부재 및 본 발명의 배합물에 존재하는 최소량의 산 때문에, 아세틸살리실산의 것보다 더 작다는 것을 입증하였다.

원하는 작용은 아세틸살리실산/타우린의 중량비가 1:5 내지 1:50, 바람직하게는 1:10 내지 1:30인 경우에 보다 효과적이지만, 상기 한계를 초과하는 값도 고려될 수 있다는 것이 발견되었다.

따라서, 본 발명의 특성에 따른 조성물은 1:5 내지 1:50, 바람직하게는 1:10 내지 1:30의 중량비의 아세틸살리실산 및 타우린, 또는 이들의 각각의 염들의 배합물을 포함한다. 비록 아세틸살리실산 및 타우린이 본 발명에 따라 동일한 조성물에 배합될 수 있을지라도, 이들은 또한 따로따로 투여될 수도 있다. 둘다의 경우에서, 낮은 투여량으로 아세틸살리실산을 투여하는 것이 바람직하며, 제한적이지는 않지만 20-50mg의 단위 투여량이 적절하다.

투여는 통상적인 기술에 따라 수행할 수 있는데, 아세틸살리실산 및 타우린의 배합에 의해 구성되는 활성 성분을, 필요한 경우 통상적인 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 혼합한다. 본 발명에 따른 조성물은 경구적으로(경구 투여), 정제 또는 캡슐의 형태로 투여하는 것이 특히 유리하다. 통상적인 생약 기술에 따라, 예컨대 캡슐은 산 30mg 대 타우린 400 또는 500mg의 중량비로 타우린으로 피복된 아세틸살리실산 과립을 함유한다. 중량비는 상기 범위에서 다양할 수 있고, 단위 투여량은 통상적으로 아세틸살리실산 20 내지 50mg과 타우린 400 내지 500mg을 포함한다. 아세틸살리실산이 타우린과 반응하여 염을 형성하지 않도록 조절하는 것이 바람직하지만, 그러한 반응이 본 발명에 따른 조성물의 활성에 어떤 중요한 악영향을 미치는 것은 아니다.

본 발명에 따른 적합한 부형제는 당업계에서 통상적으로 사용되는 것들로부터 선택될 수 있으며, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 스테아르산 마그네슘, 활석 또는 락토오스가 사용될 수 있다.

투여량은 의사가 환자의 상태를 고려하여 결정하며, 예컨대 매일 상기에서와 같은 캡슐 1 또는 2개일 수 있다.

예를 들면, 예방 치료는 30mg의 아세틸살리실산 및 500mg의 타우린을 함유하는 캡슐 하나를 필요한 기간 동안, 통상적으로 어떤 시간 제한 없이, 매일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함한다. 심근경색의 특정 위험을 가진 환자에 관한 투여량도 상기에서와 같다.

본 발명을 본 발명에 따른 조성물에 의해 생성되는 상승효과를 입증하고, 발명의 범위를 제한하지 않는 하기의 실시예에 의해 보다 상세하게 설명하고자 한다.

#### [혈소판 항 응집 효과]

4명의 다른 환자로부터의 혈장 샘플에서 추출한 혈소판을, 타우린, 아세틸살리실산 및 본 발명에 따른 배합물의 항-응집 활성을 서로 비교 결정하기 위해 사용한다.

응집은 아라키돈산(1,4  $\mu$ M)에 의해 유도한다.

혈소판 응집 수준을 어떠한 항응집제(표준물)도 함유하지 않은 샘플에서 측정하고, 이어서 두 개의 각각

의 화합물(타우린 40  $\mu$ M, 아세틸살리실산 10  $\mu$ M)에 대해 측정된 다음, 본 발명에 따른 배합물에 대해 측정한다. 응집을 억제하거나 유도하는 물질의 양은 마이크로몰로 나타낸다. 시험 결과는 응집제의 양에 대한 억제 퍼센트로서 나타낸다.

결과는 하기 표와 같다.

[표 1]

시험	표준물	타우린	아스피린	타우린+아스피린 (40/10)
1	77	0	50	73
2	83	0	10	65
3	89	0	55	100
4	92	0	5	85

상기 결과는 본 발명에 따른 배합물의 상승효과를 입증한다. 그러나, 그러한 생체외 결과는 아세틸살리실산/타우린의 비를 정확히 결정하기 위한 기준으로 사용될 수 없다.

타우린 단독의 경우에는, 억제가 시험된 투여량에서 실질적으로 존재하지 않는데, 이는 아라키돈산에 의해 유발되는 트롬복산 A<sub>2</sub> 형성이 저해되지 않는다는 것을 의미한다.

아세틸살리실산 단독의 경우에는, 억제 능력이 확인되지만 얻어진 퍼센트가 낮으며 각각의 경우에 불규칙적이다.

대조적으로, 본 발명에 따른 배합물은 상승효과를 입증하는 높고 보다 균일한 억제 퍼센트를 나타낸다. 본 발명의 배합물을 사용함으로써, 아스피린에 대한 비감응자로부터의 혈소판이 배합물에 대한 감응자로 된다.

#### [임상 시험]

고혈압 환자에 가깝고 흡연자이며 병이 없는 55세 초과의 남성 9명으로 구성된 그룹에 대해 연구를 수행한다.

이들은 3 그룹으로 분리한다: A그룹의 환자는 매일 30mg의 투여량으로 아세틸살리실산을 투여한다. B 그룹의 환자는 매일 1g씩 타우린을 투여한다. C 그룹의 환자는 30mg의 아세틸살리실산과 1g의 타우린의 본 발명에 따른 혼합물을 투여한다. 연령 범위가 동일한 3명의 환자로 구성된 대조 그룹(D 그룹)은 플라시보(1g)를 투여한다. 세 그룹은 같은 위험 인자를 갖고 있다.

치료기간은 3주이다. 치료시작 및 종료시, 생체내 시험을 혈소판 응집을 측정하기 위해 수행한다: ADP, 콜라겐 및 아라키돈산, 단독으로의 트롬복산 형성 또는 아드레날린의 존재하의 트롬복산 형성. 또한, 혈장 피브리노겐 및 아드레날린 수준도 측정한다.

결과는 아세틸살리실산만을 투여한 A 그룹에서, 아라키돈산에 의해 유도되는 트롬복산 형성이 억제된다는 것을 나타낸다. 그러나, ADP 및 콜라겐에 의해 유도되는 응집 억제 퍼센트는 C 및 D 그룹에서 보다 낮다. D그룹에 비해 더 높은 혈장 피브리노겐 수준은 치료 시작시와 비교하여 치료종료시에 변화되지 않았다.

B 그룹에서는, 트롬복산 A<sub>2</sub> 형성이 억제되지 않는다. ADP 및 콜라겐에 의해 유도되는 응집 억제 퍼센트는 A 및 C 그룹에서 보다 낮다. 혈장피브리노겐 및 아드레날린 수준은 치료의 시작시부터 종료시까지 감소한다.

C 그룹에서 더 우수한 결과가 각각의 측정된 파라미터에서 얻어진다. 혈장 피브리노겐 및 아드레날린 수준은 B 그룹의 수준과 통계적으로 다르지 않다.

아스피린에 고유한 어떠한 부작용도 치료 동안 관찰되지 않았다는 것을 주목할만한 가치가 있다.

상기 결과는, 본 발명에 따른 아세틸살리실산과 타우린의 배합물이 각각의 기초 물질과 비교하여 더 우수하고, 혈소판 응집에 대해서 뿐만 아니라 혈전증을 유도하는 외부 인자에 대해서도 작용하는 효과를 가지는 항-응집 및 항-혈전제라는 것을 입증한다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

아세틸살리실산/타우린의 중량비가 1/5 내지 1/50인 약리학적으로 유효한 양의 아세틸살리실산 및 타우린, 또는 그의 각각의 염들의 배합물을, 필요하다면 하나 또는 수개의 약학적으로 허용가능한 담체와 배합하여 포함하는 혈소판 항-응집 활성을 갖는 치료에 유용한 조성물.

##### 청구항 2

제1항에 있어서, 아세틸살리실산 대 타우린의 중량비가 1:10 내지 1:30인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 20 내지 50mg의 아세틸살리실산 및 400 내지500mg의 타우린을 함유하는 단위 투여량으로 구성되는 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 동맥 및 세동맥 혈전증 치료제.