(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
A61K 38/22

(11) 공개번호 특2001-0093828
(43) 공개일자 2001년10월29일

(21) 출원번호 10-2001-7007394
(22) 출원일자 2001년06월14일
번역문 제출일자 2001년06월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US1999/29459
(86) 국제출원출원일자 1999년12월13일
(87) 국제공개번호 WO 2000/35434
(87) 국제공개일자 2000년06월22일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카연방, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 감비아, 크로아티아, 그레나다, 가나, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장
60/112,325 1998년12월14일 미국(US)
60/139,916 1999년06월17일 미국(US)
60/155,318 1999년09월12일 미국(US)

(71) 출원인
셀러지 파마세우티칼스, 인크
미국 캘리포니아주 94080 사우스 샌프란시스코 스윗 200 오이스터 포인트 불바드 349

(72) 발명자
팍스토마스피
미국캘리포니아주94402산마테오패롯드라이브541
막비비엔
미국캘리포니아주94303팔로알토느웰로드1185
리정청
미국캘리포니아주94087써니베일크라우코트1628
리챨스
미국캘리포니아주94587유니온씨티메달리온드라이브2452

(74) 대리인 김진회
김승호
김태홍

심사청구 : 없음

(54) 항문직장 질환 치료용 조성물 및 치료 방법

요약

본 발명은 NO 공여체, PDE 억제제, 초과산화물(O_2^-) 스캐빈저, β-아드레날린성 작용제, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, α_1-아드레날린성 길항제, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, 에스트로겐, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 및 평활근 이완제의 특정 조합물을 사용하는 항문직장 질환 치료용 조성물 및 방법을 제공한다.

대표도

도 2

명세서

기술분야

관련 출원의 상호 참조문헌

본 출원은 1998년 12월 14일 출원된 미국 가출원 번호 60/112,325; 1999년 6월 17일 출원된 60/139,916 및 1999년 9월 21일 출원된 60/155,318을 우선권 주장한다. 각 명세서에 기술된 내용의 전문은 본 명세서에서 참고로 인용한다.

배경기술

본 발명은 항문직장 질환, 예컨대 항문열, 항문 궤양, 치질성 질환 및 거근 경련의 치료를 요하는 개체의 적당한 항문 부위(예, 내부 항문관)에 내부 항문 괄약근을 이완시키는 시약 또는 시약들의 조합물을 투여함으로써 상기 질환을 치료하는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 항문 괄약근에서 시클릭 뉴클레오티드의 증가를 유도하거나 또는 시클릭 뉴클레오티드의 작용을 모의하거나 또는 질환이 있는 항문 괄약근 조직에서 세포내 칼슘 농도를 감소시킴으로써, 상기 질환이 있는 환자에게서 항문 괄약근의 긴장항진 및/또는 경련을 감소시키는 시약으로 항문 직장 질환을 치료하는 조성물 및 방법을 기술한다.

일반적으로, 항문열(항문내 열), 항문 궤양, 치질성 질환, 및 거근 경련(일과성 직장 신경통)은 모든 연령, 종족 및 성별의 인간을 비롯한 개체에 질병의 영향을 미치는 항문직장 부위에 비교적 공통인 양성 상태이다. 그러나, 이들 상태는 문제가 될 수 있으며 치료하기가 불편하고 고통이 심하다. 항문열 또는 항문 궤양은 원위 항문관의 점막 또는 내층 조직의 열 또는 궤양이다. 항문열 또는 항문 궤양은 또 다른 전신적 또는 국소적 질환과 관련될 수 있으나, 단독으로 더 빈번하게 발견된다. 전형적인 특발성 열 또는 궤양은 항문 점막에 한정되며, 대개는 축추선에서 원위에 있는 후방의 중앙선에 놓인다. 항문열 또는 항문 궤양을 갖는 개체는 종종 항문 통증 및 출혈을 경험하며, 그 통증은 장 운동 중 또는 장 운동 후 더 심화된다.

치질은 항문 점막 아래에 놓인 특화된 혈관 부위이다. 증후성 치질 질환은 치질 조직의 출혈, 혈전증 및/또는 탈출증으로 입증된다. 통상, 내부 치질 조직은 배변 중에 항문관내로 팽창되어, 그 결과 출혈 및 통증을 낳는다. 조직이 확장됨에 따라, 추가의 출혈, 통증, 탈출증 및 혈전증이 뒤따를 수 있다. 치질의 혈전증은 출혈 및 통증의 또 다른 원인이 된다.

거근 경련은 남성보다 여성에서 더 자주 일어나는 상태이다. 이 증상은 거근 항문근, 즉 항문 괄약근 복합체 일부의 경련성으로 특징지워진다. 거근 경련으로 고통 받는 환자는 심한 발작적 직장 통증을 경험할 수 있다. 신체적 시험은 치골직장근 경련을 나타낼 수 있으며 통증은 이 근육에 직접적인 압력을 가함으로써 재현될 수 있다. 출혈은 통상 이러한 상태에 관여하지 않는다.

괄약근은 중공형 기관의 개구를 조절하는 평활근의 고리형 그룹이다. 위장(GI)관에 걸쳐 존재하는 괄약근은 신체의 이 계 전체의 물질 통행을 조절한다. 수축하는 경우, 괄약근은 중공형 기관(예, 위, 장, 항문 등)으로 가는 개구를 닫는다. 괄약근을 열기 위해서는, 근육이 이완해야 한다. 항문을 닫는 괄약근(항문 괄약근)은 두개의 괄약근 그룹으로 이루어진다. 외부 항문 괄약근은 항문연을 둘러싼 외피에 부착된, 줄무늬가 있는 근육 섬유의 얇고 편평한 면이다. 이 외부 항문 괄약근(IAS)은 직장의 하지(下肢)를 에워싼 평활근의 고리이며 비자발적인 평활근 섬유의 응집에 의해 형성된다. 염증은 국소적으로 괄약근 경련 및 통증을 일으킬 수 있다.

항문 괄약근 경련은 내부 항문 괄약근이 비정상적인 긴장하에 있는 상태이다. 괄약근 경련과 연관된 내부 항문 괄약근의 강한 수축은 종종 항문연에, 특히 배변 후에 직장열로 공지된 통증성 선형 궤양 또는 균열성 미란을 일으킨다. 항문 괄약근 경련은 또한 직장 수술 또는 혈전증 치질 후 통증의 원인으로 여겨진다. 직장열의 현 치료법은 괄약근 경련의 경감에 관한 것으로서, 이는 (마취하에서의) 확장 또는 괄약근 일부의 절제(내측면 괄약근 절제)를 포함한다. 열, 저온, 조롱나무의 일종, 국소 마취제, 국소 스테로이드제, 대변 연화제 및 침상안정 또한 직장 통증을 치료하는 데 처방되어 왔다. 그러나, 이러한 접근법 중 어느 것도 괄약근 경련 자체를 크게 완화시키지는 않는다.

예를 들면, 항문열의 치료는 150 여년간 크게 변화하지 않았다. 전형적으로, 팽창성 설사제 및/또는 좌욕을 포함하는 비수술적인 요법이 사용된다. 이러한 치료 방법하에서는 급성 항문열의 약 60%가 치유된다. 치유되지 않는 급성 항문열은 만성 항문열 또는 항문 궤양이 된다. 내부 항문 괄약근의 긴장항진(이는 항문열의 주 원인으로 여겨짐)은 괄약근 절제수술을 통해 완화될 수 있다. 결장 및 직장 외과의 미국협회의 표준 프로젝트팀은 " 피하 또는 개방 내측부 괄약근 절제, 진보된 플랩을 갖는 내후방 괄약근 절제 또는 수동 확장증" 에 의한 만성 항문열의 관리를 제안한다. 괄약근 절제 후 환자의 95%가 치유된다. 성공적인 괄약근 절제술(또는 항문 확장)은 내부 항문 압력의 현저한 감소와 관련된다. 그러나, 많은 환자들이 수술 후 불편함을 경험하였다.

괄약근 긴장의 공지된 조정자는 일산화질소(NO)이다. 일산화질소는 시험관내에서 내부 괄약근 평활근 스트립의 안정 긴장을 농도에 따라 감소시키는 것으로 알려져 있으며(Rattan 등.,Am. J. Physiol. 262:G107-112(1992)), NO 공여체들(예, 니트로글리세린, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트)은 인간의 항문 압력을 감소시킨다. 또한, NO는 하부 식도 괄약근[Conklin 등.,Gastroenterology104:1439-1444(1993); Tottrup 등.,Br. J. Pharmacol.104:113-116(1991)], 유문 괄약근[Bayguinov 등.,Am. J. Physiol. 264:G975-983(1993)], 오디 괄약근[Mourelle 등.,Gastroenterology105:1299-1305(1993)] 및 회결장 괄약근[Ward 등.,Br. J. Pharmacol.105:776-782(1992)]을 비롯한 위장관내 기타 괄약근의 적응성 이완을 중재하는 것으로 알려져 있다. NO 또는 NO 유사 물질은 위장관 적응성 이완의 일반적인 현상에 대한 중요한 조절 메카니즘으로 작용하는 것으로 여겨진다.

미국 특허 제5,504,117호 및 제5,693,676호는 항문직장 상태 치료용으로 NO 공여체를 사용하는 것을 기술하고 있다. 그러나, 두통과 같은 부작용이 표준 단일 요법에서, 특히 고용량에서 NO 공여체의 사용을 제한한다.

확실히, 항문열 및 항문 괄약근 경련에 의해 초래되는 기타 항문직장 상태를 비롯한 항문직장 질환 및/또는 급성 치질 질환 및 일과성 직장 신경통을 비롯한 긴장항진의 기타 비외과적 치료에 대한 큰 필요성이 존재한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 한가지 특징은 일산화질소 공여체와 제2 시약(전형적으로는 cAMP 또는 cGMP의 농도를 조절하는 시약)을 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물을 제공하는 것이다. 상기 제2 시약은 포스포디에스테라제 타입 V(PDE V) 억제제, 포스포디에스테라제 타입 II(PDE II) 억제제, 포스포디에스테라제 타입 IV(PDE IV) 억제제, 비특이적 PDE 억제제, β-아드레날린성 작용제, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, 에스트로겐 또는 에스트로겐 유사 화합물 또는 α_1-아드레날린성 길항제일 수 있다. 또한 이 시약은 초과산화물 음이온 (O_2^-) 스캐빈저, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 또는 평활근 이완제일 수 있으나, 이들 시약은 cAMP 또는 cGMP 농도를 직접 조정하지는 않는다. 본 발명은 또한 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 특징에서, 본 발명은 포스포디에스테라제 억제제, 바람직하게는 PDE II 억제제, PDE IV 억제제 또는 PDE V 억제제를 단독으로 또는 β-아드레날린성 수용체 작용제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제, 또는 평활근 이완제 중에서 선택된 또 다른 시약과 함께, 그리고 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 이들 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 특징에서, 본 발명은 β-아드레날린성 수용체 작용제, 바람직하게는 β_2- 또는 β_3-아드레날린성 수용체 작용제를 단독으로 또는 cAMP-가수분해용 PDE 억제제(예, PDE IV 억제제), 비특이적인 PDE 억제제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐 또는 에스트로겐 유사 화합물, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제 또는 ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 중에서 선택되는 또 다른 시약과 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물 및 이들 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 특징에서, 본 발명은 ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제를 단독으로 또는 cATP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, 또는 평활근 이완제 중에서 선택되는 또 다른 시약과 함께 포함하는 조성물 및 이들 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 특징에서, 본 발명은 α_1-아드레날린성 길항제를 단독으로 또는 cAMP-가수분해용 PDE 억제제(바람직하게는 PDE IV 억제제) 또는 평활근 이완제 중에서 선택되는 또 다른 시약과 함께 포함하는 조성물 및 이들 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 특징에서, 본 발명은 시클릭 뉴클레오디트-의존성 단백질 키나아제 활성화제를, 단독으로 또는 또 다른 시약과 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물을 제공한다. 이들 조성물을 사용하는 방법 또한 제공된다. 한 실시형태의 그룹에서는, cGMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제를 단독으로 사용한다. 또 다른 실시형태의 그룹에서는, 비특이적인 시클릭 뉴클레오디트-의존성 단백질 키나아제 활성화제를 평활근 이완제와 함께 사용한다. 또 다른 실시형태의 그룹에서는, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제를 L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제와 함께 제공한다.

본 발명의 또 다른 특징에서, 본 발명은 에스트로겐 또는 기타 에스트로겐계 화합물을 단독으로 또는 또 다른 시약과 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물을 제공한다. 이 조성물의 사용 방법 또한 제공된다. 한 실시형태의 군에서는, 에스트로겐계 화합물을 단독으로 사용한다. 또 다른 실시형태의 군에서는, 에스트로겐계 화합물을 포스포디에스테라제 억제제, β-아드레날린성 수용체 작용제, α_1-아드레날린성 길항제, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 또는 평활근 이완제 중에서 선택된 제2 시약과 함께, 그리고 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 사용한다. 본 발명은 이들 조성물을 사용하는 방법 또한 제공한다.

또한, 본 발명에서는 항문직장 질환의 치료 방법이 제공된다. 본 발명의 방법은 전술한 조성물 중 1종 이상의 적당한 제형을 피험자에게 투여하는 것을 포함한다. 관련 방법에서는, 2종 이상의 시약을 동일한 투여 경로로 또는 상이한 투여 경로로 순차적으로 투여함으로써 치료를 수행한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 대조군 실험 조건하에서 래트의 안정 IASP에 대한 전형적인 파형을 나타낸다.

도 2는 프로필렌 글리콜 중 1% 니트로글리세린 용액 20 ㎕을 투여한 후 래트의 IASP에 대한 파형을 나타낸다.

도 3은 래트의 내항문 괄약근에 미치는 cGMP 모의물질의 영향을 나타내는 도면으로서, 식염수중 10% 디부티릴-cGMP 용액 20 ㎕을 투여한 후 래트의 IASP에 대한 파형을 나타낸다.

도 4는 래트에서 내부 항문 괄약근 압력에 미치는 포스포디에스테라아제 억제제의 영향을 나타내는 도면으로서, 1-메틸-2-피롤리돈중 5% 자프리나스트 용액 20 ㎕을 투여한 후 래트의 IASP에 대한 파형을 나타낸다.

도 5는 래트에서 내부 항문 괄약근 압력에 미치는 칼륨 채널 개방제의 영향을 나타내는 도면으로서, 62.5% 프로필렌 글리콜중 4% 미녹시딜 용액 20 ㎕를 투여한 후 래트의 IASP에 대한 파형을 나타낸다.

약어 및 정의

cAMP, 시클릭 아데노신 모노포스페이트; cGMP, 시클릭 구아노신 모노포스페이트; NO, 일산화질소; NTG, 니트로글리세린; SOD, 초과산화 디스무타제; PDE, 포스포디에스테라제; IASP, 내부 항문 괄약근 압력; Rp-cAMPS, Rp-아데노신-3',5'-시클릭 모노포스포로티오에이트; Sp-cAMPS, Sp-아데노신-3',5'-시클릭 모노포스포로티오에이트; 8-CPT cAMP, 8-(4-클로로페닐티오)-아데노신-3',5'-시클릭 모노포스페이트, 나트륨염; Sp-5,6-DCI-cBiMPS, Sp-5,6-디클로로-1-b-D-리보푸라노실벤즈이미다졸-3',5'-모노포스포로티오에이트; 디부티릴-cAMP, N6,2'-O-디부티릴아데노신-3',5'-시클릭 모노포스페이트, 나트륨염 일수화물; Sp-8-pCPT-cGMPS, Sp-8-(4-클로로페닐티오)-구아노신-3',5'-시클릭 모노포스페이트, 나트륨염; 8-브로모-cGMP, 8-브로모구아노신-3',5'-시클릭 모노포스페이트, 나트륨염; Rp-8-Br-cGMPS, Rp-8-브로모구아노신-3',5'-시클릭 모노포스포로티오에이트, 나트륨염; 디부티릴-cGMP, N2,2'-O-디부티릴구아노신-3',5'-시클릭 모노포스페이트, 나트륨염; EHNA, 에리트로-9-(2-히드록시-3-노닐)아데신 HCl; IBMX, 3-이소부틸-1-메틸크산틴; MY-5445, 1-(3-클로로페닐아미노)-4-페닐프탈라진; Ro 20-1724, 4-(3-부톡시-4-메톡시벤질)-2-이미다졸리돈.

특히 정의되지 않는다면, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속한 당해 기술 분야의 당업자에 의해 통상 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 다음 참고 문헌은 당업자에게 본 명세서에 사용된 많은 용어의 일반적인 정의를 제공한다: Singleton 등의DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY(2판, 1994);THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY(Walker 편집, 1988); 및 Hale & Marham,THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY(1991). 본 명세서에 사용된 다음 용어는 특별한 언급이 없는 한 그것에 고유한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기술된 것과 유사하거나 균등한 어떠한 방법이나 재료도 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있으나, 바람직한 방법 및 재료를 기술하였다. 본 발명의 목적상, 다음 용어들은 이하에 정의하였다.

용어 " 치료" , " 요법" 등이란 수용자의 상태의 변화를 포함하나, 이것으로 제한하는 것은 아니다. 그 변화는 주관적일 수도 객관적일 수도 있으며, 치료하고자 하는 질환 또는 상태의 증후군 또는 징후와 같은 특성에 관한 것일 수 있다. 예컨대, 환자가 가려움 감소, 출혈 저하, 불편함 감소, 또는 통증 감소를 감지하였다면, 성공적인 치료가 이루어진 것이다. 유사하게, 임상가가, 예를 들면 생체 조직 검사 시료의 조직학적 분석 등에 의해 객관적인 변화를 감지하였다면, 그 치료 또한 성공적인 것이다. 별법으로, 임상가는 환자를 검사하여 병변의 크기 또는 기타 이상의 감소를 감지할 수도 있다. 이 또한 개선 또는 성공적인 치료를 나타내는 것이다. 수용자 상태 악화를 막는 것 또한 상기 용어에 포함된다. 치료상의 잇점은 본 명세서에 논의된 바와 같은 치료 상태의 응답을 나타내는 많은 주관적 또는 객관적 요인들을 모두 포함한다.

" 약물" , " 약물학적 제제" , " 약제" , " 활성제" 및 " 시약" 은 호환적으로 사용되는데, 이는 목적하는 통상의 유리한 효과를 일으키는 살아있는 유기체내로 운반되는 임의의 치료학적 활성 물질에 관한 가장 광의의 해석을 갖는 것을 나타낸다.

" 약학적으로 허용 가능한" 또는 " 치료학적으로 허용 가능한" 이란 활성 성분의 유효성 또는 생물학적 활성을 방해하지 않으며, 숙주(인간 또는 동물)에 투여되었을 때 숙주에 대해 독성이 없는 물질을 말하는 것이다. " 치료 유효량" 이란 소정의 생물학적 결과를 유도하기에 충분한 활성제의 양을 말한다. 그 결과 질환의 징후, 증후군 또는 원인을 완화시키거나 또는 생물계의 임의의 기타 목적하는 변형을 유도할 수 있다. 상기 용어 " 치료 유효량" 이란 일정 기간에 걸쳐 질환 부위에 반복적으로 적용되었을 때 질환 상태가 실질적으로 개선되는 제제의 임의 양을 표시할 때 사용된다. 그 양은 치료하고자 하는 상태, 상태의 향상 단계, 및 적용되는 제형의 타입 및 농도에 따라 다양하다. 임의의 주어진 예에 있어서 적당한 양은 당업자에게는 자명한 것이거나 통상의 실험을 거쳐 결정할 수도 있다.

상기 " 항문직장 부위" 란 포유동물의 항문 및 직장 구간 모두를 포괄하는 용어이다. 더욱 구체적으로, 상기 용어는 내부 항문관, 외부 항문 및 하부 직장을 포함한다.

" 긴장항진" 이란 정상의 근육 긴장보다 크거나 불완전한 이완 상태에 있는 것을 말한다.

상기 용어 " 시클릭 뉴클레오티드" 란 시클릭 아데노신 모노포스페이트 및 시클릭 구아노신 모노포스페이트를 말한다.

상기 용어 " 조정" 이란 생물학적 기능에 영향을 미치기에 충분한 확인된 변동의 특징(예, 빈도수, 농도, 크기, 유효성 등)에 있어서 임의의 전신적 변화 또는 등급 변화를 말한다. 상기 용어 " 변화" 란 특징의 증가 또는 감소를 포함한다.

본 명세서에 사용된 용어 " 피험자" 란 동물, 예를 들면 인간을 비롯한 포유동물을 포함한다.

상기 용어 " 항문직장 질환" 이란 급성 또는 만성 항문열, 혈전성 내치핵 또는 외치핵, 치질성 질환, 내시경 검사 치질성 결찰, 또는 이러한 결찰에 의해 야기되는 통증, 거근 경련, 변비, 및 항문 괄약근의 긴장항진 또는 경련에 의해 야기되는 기타 항문직장 질환을 비롯한 항문직장 질환에 관련된 모든 질환을 들 수 있다. 또한, 상기 용어 " 항문열" 이란 " 항문 균열" 로도 일컬어지며, 항문 괄약근의 경련은 " 직장 이급후증" 으로도 일컬어진다. 추가로, 상기 용어는 전술한 질환 또는 상태 중 어느 것과도 수반될 수 있는 통증을 포함하는 의미이다.

상기 용어 " 칼륨 채널 개방제" 및 " 칼륨 채널 활성화제" 란 일반적으로, 하나 이상의 칼륨 채널을 갖는 세포막을 통해 전기적으로 여기된 세포 내부로부터 세포 외부로 칼륨 이온의 흐름을 증가시킬 수 있는 약물 군을 일컫는다. 칼륨 채널 개방제 활성은 세포막내 칼륨 채널을 통한 세포 내부로부터 세포 외부로 칼륨 이온의 흐름 증가에 의해 야기되는 세포막 전위의 과분극(즉, 음성적으로 더 큰 막 전위)을 측정함으로써 관찰될 수 있다.

상기 용어 " 약학 조성물" 이란 동물 또는 인간을 비롯한 개체에서 약학적 용도로 적합한 조성물을 의미한다. 약학 조성물은 일반적으로 활성제 유효량 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

상기 용어 " 약학적으로 허용 가능한 담체" 란 포스페이트 완충 식염수 용액, 물 및 에멀션(유중수 에멀션 또는 수중유 에멀션)을 비롯한 표준 약학적 담체, 완충제 및 부형제 및 다양한 타입의 수화제 및/또는 보조제를 모두 포괄한다. 적당한 약학적 담체 및 그 배합물은 문헌[REMINGTON의PHARMACEUTICAL SCIENCES(Mack Publishing Co., Easton, 19판, 1995]에 기술되어 있다. 바람직한 약학적 담체는 활성제의 목적하는 투여 유형에 좌우된다. 전형적인 투여 유형은 이하에 기술하였다.

상기 용어 " 유효량" 이란 소정의 결과를 산출하기에 충분한 복용량을 의미한다. 소정의 결과란 복용 수용체에 있어서 주관적 또는 객관적 향상을 포함할 수 있다.

" 예방학적 치료" 란 질환의 징후를 보이지 않는 개체 또는 질환의 단지 초기 징후를 보이는 개체에 적용되는 치료로서, 이 치료는 병변 발전의 위험을 감소시킬 목적으로 적용된다.

" 치료학적 치료" 란 병변의 징후를 보이는 개체에 적용되는 치료로서, 이 치료는 그 병리학적 징후를 감소시키거나 제거할 목적으로 적용된다.

상기 용어 " 적당한 항문 부위" 란, 예컨대 외항문 또는 내항문, 외항문 괄약근 또는 내항문 괄약근, 항문 괄약근 근육 또는 외항문관 또는 내항문관을 비롯한 항문 질병 또는 질환을 지닌 항문 또는 괄약근의 임의 부위 또는 임의 조직을 의미한다.

본 명세서에 사용된 용어 " NO 공여체" 란 생리학적 상태에서 일산화질소를 운반할 수 있는 임의의 유기 또는 무기 화합물을 말한다. 또한, 생체내에서 일산화질소를 운반하는 화합물(예, NO 공여체의 프로드러그 형태 또는 2성분 NO 생성계)로 대사 가능한 화합물들을 포함한다.

개론

항문 질환을 치료하는 유망한 신규의 접근법은 일산화질소(NO)를 적당한 항문 부위에 국소 적용하는 것이다. 일산화질소는 시험관내에서 내부 괄약근 평활근 스트립의 안정 긴장을 농도 의존적으로 감소시키는 것으로 알려져 있으며(Rattan 등.,Am. J. Physiol.262:G107-112(1992)), NO 공여체(예, 니트로글리세린, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 모노니트레이트 및 L-아르기닌)는 인간의 항문 압력을 감소시키는 것으로 알려져 있다[Schouten, W.R.등, " Pathophysiological aspects and clinical outcome of intra-anal application of isosorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure" , Gut 39:465-9(1996); Farid, M.Br. J. Surg. 84:1(1997); 및 Hechtman, H.B. 등,Arch. Surg.131:775-778(1996)]. 또한, NO는 하부 식도 괄약근[Conklin 등,Gastroenterology104:1439-1444(1993); Tottrup 등,Br. J. Pharmacol. 104:113-116(1991)], 유문 괄약근[Bayguinov 등,Am. J. Physiol. 264:G975-983(1993)], 오디 괄약근[Mourelle 등,Gastroenterology105:1299-1305(1993)] 및 회결장 괄약근[Ward 등.,Br. J. Pharmacol.105:776-782(1992)]을 비롯한 위장관내 기타 괄약근의 적응성 이완을 중재하는 것으로도 알려져 있다. NO 또는 NO 유사 물질은 위장관 적응성 이완의 일반적인 현상에 대한 중요한 조절 메카니즘으로 작용하는 것으로 여겨진다.

NO 공여체의 이러한 초기 전망에도 불구하고, 이러한 시약군의 멤버에 대해 속성내성이 관찰되었다. 놀랍게도, 본 발명은 현재 치료법과 관련된 부작용 및 문제를 극복하는 데 유용한 조성물을 제공한다.

실시 형태의 설명

제2 약제와 조합된 NO 공여체

본 발명의 한 특징에서, 본 발명은 일산화질소 공여체를, cAMP 또는 cGMP의 농도를 조절하는 제2 시약과 함께 포함하는 항문 질환 치료용 조성물을 제공한다. 실시 형태의 한 그룹에서, 상기 제2 시약은 포스포디에스테라제 타입 V(PDE V) 억제제이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 포스포디에스테라제 타입 IV(PDE IV) 억제제이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 포스포디에스테라제 타입 II(PDE II) 억제제이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 비특이적 PDE 억제제이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 초과산화물 음이온(O_2^-) 스캐빈저이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 β-아드레날린성 작용제이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 α_1-아드레날린성 길항제이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 에스트로겐, 에스트로겐 동족체 또는 에스트로겐계 화합물이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제이다. 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 제2 시약은 ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제이다. 본 발명은 또한 위에서 제공된 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 관련 특징에서, 본 발명은 NO 공여체와 평활근 이완제를 포함하는 조성물을 제공한다.

전술한 각 실시 형태에서, 일산화질소 공여체는, 예컨대 유기 NO 공여체, 무기 NO 공여체, 및 NO 공여체의 프로드러그 형태를 비롯한 다양한 NO 공여체 중 어느 것도 가능하다. 바람직하게는, NO 공여체는 1종 이상의 유기 질산염(질산의 에스테르를 포함함)을 포함하며, 시클릭 화합물도 비시클릭 화합물도 될 수 있다. 예를 들면, 적당한 NO 공여체로는 니트로글리세린(NTG), 이소소르비드 디니트레이트(ISDN), 이소소르비드 모노니트레이트(ISMN)(예, 이소소르비드-2-모노니트레이트(IS2N) 및/또는 이소소르비드-5-모노니트레이트(IS5N)), 에리트리틸 테트라니트레이트(ETN), 펜타에리트리틸 테트라니트레이트(PETN), 에틸렌 글리콜 디니트레이트, 이소프로필 니트레이트, 글리세릴-1-모노니트레이트, 글리세릴-1,2-디니트레이트, 글리세릴-1,3-디니트레이트, 부탄-1,2,4-트리올 트리니트레이트 등을 들 수 있다. 더욱 바람직하게는, NO 공여체는 NTG이다. 니트로글리세린 및 기타 유기 니트레이트(예, ISDN, ETN 및 PETN)는 인간 피험자에 대한 기타 의약 분야 규정에서 치료 용도로서 승인되었다. 또 다른 NO 공여체로는 나트륨 니트로프루씨드, N,O-디아세틸-N-히드록시-4-클로로벤젠설폰아미드, N^G-히드록시-L-아르기닌(NOHA), 히드록시구아니딘 설페이트, 몰시도민, 3-모르폴리노시드논이민(SIN-1), (±)-S-니트로소-N-아세틸페니실라민(SNAP), S-니트로소글루타치온(GSNO), (±)-(E)-에틸-2-[(E)-히드록시이미노]-5-니트로-3-헥센아미드(FK409), (±)-(N)-[(E)-4-에틸-3-[(Z)-히드록시이미노]-5-니트로-3-헥센-1-일]-3-피리딘카르복스아미드(FR144420) 및 4-히드록시메틸-3-푸록산카르복스아미드를 들 수 있다.

일반적으로, 유기 질산염을 포함하는 유기 일산화질소 공여체는, 단독으로 사용되는 경우 항문 질환 치료의 실시에 유효한 양보다 적은 임의의 양으로 존재한다. 본 발명의 전형적 실시에서 유기 일산화질소 공여체는 약 0.01 내지 약 10 중량%의 농도로 존재할 수 있다. 본 명세서의 모든 중량%는 조성물의 총 중량을 기준으로 한다. NTG에 대해, 바람직한 농도는 약 0.01 내지 약 5 중량%의 범위에 있다.

또 다른 실시 형태의 군에서, 상기 조성물은 포스포디에스테라제 타입 V(PDE V) 억제제인 시약을 함유한다. 포스포디에스테라제(PDE)의 억제제는 조직내 cAMP 및 cGMP의 파괴를 차단할 수 있는 시약이다. PDE 억제제는 비특이적인 PDE 억제제와 특이적인 PDE 억제제(이들 모두 기타 임의의 포스포디에스테라제 타입에 영향을 거의 미치지 않고 단일 타입 포스포디에스테라제를 억제하는 것)를 모두 포함한다. 포스포디에스테라제 타입 V 억제제로는 자프리나스트, MBCQ, MY-5445, 디프리다몰 및 실데니필을 들 수 있다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 조성물은 포스포디에스테라제 타입 II(PDE II) 억제제인 시약을 함유한다. 적당한 포스포디에스테라제 타입 II 억제제로는 EHNA가 있다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 조성물은 포스포디에스테라제 타입 IV(PDE IV) 억제제인 시약을 함유한다. 적당한 포스포디에스테라제 타입 IV 억제제는 아리플로(SB207499), RP73401, CDP840, 롤리프람 및 LAS31025를 들 수 있다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 조성물은 비특이적인 포스포디에스테라제(비특이성 PDE) 억제제인 시약을 함유한다. 적당한 비특이적인 포스포디에스테라제 억제제는 IBMX, 테오필린, 아미노필린, 펜톡시필린, 파파베린 및 카페인을 들 수 있다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 조성물은 초과산화물 음이온(O_2^-) 스캐빈저인 시약을 함유한다. 초과산화물은 NO와 반응하여 그 생물 효과를 현저히 감소시킬 수 있다. 따라서, 초과산화물 음이온(예, 외인성 Mn- 또는 Cu/Zn 초과산화물 디스무타제(SOD))또는 소형 분자 SOD 모의물질(예, Mn(III) 테트라(4-벤조산)포르피린 클로라이드(MnTBAP) 및 M40403)(Salvemini 등,Science286(5438):304-306 참조)을 제거하는 시약은 NO의 효과를 향상시킬 수 있다. SOD는 비교적 안정한 효소이며 NTG와 같은 NO 공여체와 함께 국소 제형에서 사용되어 NTG로부터 생성된 NO의 국소적 효능을 증진시킬 수 있다. NTG로부터 형성된 일산화질소는 그것의 짧은 반감기로 인해 단지 국소적으로 작용한다. 그러나, NTG 자체는 점막 흡수 이후 전신적 효과를 발휘하기에 충분히 안정하다. SOD 또는 SOD 모의물질로 NTG의 국소 효능을 강화시킴으로써, 동일한 수준의 내항문 괄약근 이완을 달성하는 데 더 적은 양의 NTG가 요구되며, 더 적은 양의 NTG가 흡수되어, 전신적 부작용을 감소시킨다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 조성물은 β-아드레날린성 작용제, 바람직하게는 β_2- 또는 β_3-아드레날린성 수용체 작용제인 시약을 함유한다. 다양한 β-아드레날린성 작용제들이 문헌에 기술되어 있는데, 이들은 본 발명에 유용하다. 적당한 β_3-아드레날린성 작용제는, 예컨대 Bristol 등,ANNUAL REPORTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, 33권, 19장, pp 193-202,Academic Press(1998)에 기술되어 있다. 바람직한 β-아드레날린성 작용제로는 살부타몰, 테르부탈린, 프로카테롤, 클렌부테롤, 이소프로테레놀, 진테롤, BRL 37344, CL316243, CGP-12177A, GS 332, L-757793, L-760087, L-764646 및 L-766892를 들 수 있다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 시약은 cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제이다. 예컨대, cAMP 모의 물질 및 이중 cGMP/cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제를 비롯한 다양한 시클릭 뉴클레오디트-의존성 단백질 키나아제 활성화제가 본 발명에 유용하다. cAMP 모의 물질은 당해 기술분야의 당업자에게 공지되어 있는데, 8-브로모-cAMP, 디부티릴-cAMP, Rp-cAMPS 및 Sp-cAMPS를 들 수 있다. 이중 활성화제로는 Sp-8-pCPT-cGMPS, Sp-8-브로모-cGMPS 및 8-CPT-cAMP가 있다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 조성물은 에스트로겐 또는 에스트로겐 동족체 또는 모의 물질인 시약을 함유한다. 본 명세서에 사용된 용어 "에스트로겐"이란 에스트로겐 및 에스트로겐 유사 활성을 갖는 화합물(예, 경쟁 결합 분석에서 에스트로겐 수용체에 결합하는 화합물)과 같은 에스트로겐 유사 화합물의 모든 형태를 포함하는 것을 의미한다. 에스트로겐은 스테로이드성이거나 또는 비스테로이드성일 수 있다(예를 들면, Bristol 등,ANNUAL REPORTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, 31권, 19장, pp 181-190, Academic Press(1996) 및 본 명세서에 인용된 문헌 참조). 에스트로겐 유사 화합물로는 17-β-에스트로디올, 에스트론, 메스트라놀, 에스트라디올 발레레이트, 에스트로디올 디피오네이트, 에티닐 에스트로딜, 퀴네스트롤, 에스트론 설페이트, 피토에스트로겐(예, 플라본, 이소플라본(예, 게니스테인)), 레스베라트롤, 쿠메스탄 유도체, 살충제(예, p,p'-DDT)를 비롯한 기타 합성 에스트로겐계 화합물, 가소제(예, 비스페놀 A) 및 다양한 기타 공업적 약품(예, 폴리염소화된 비페닐)을 들 수 있으나, 이것으로 한정하는 것은 아니다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 조성물은 α-아드레날린성 길항제인 시약을 함유한다. 교감신경계 신경 전달물질 노르에피네프린은 α_1-아드레날린성 수용체를 통해 괄약근 평활근을 수축시킨다. 또한, 피험자의 적당한 항문 부위에 교감신경차단성 시약을 투여하는 것에 의해, 노르에피네프린 방출 또는 α_1-아드레날린성 수용체에 대한 결합을 약리학적으로 방해함으로써 항문 괄약근 이완 및 항문직장 질환의 징후 및 증상의 개선을 야기할 수 있다. 이러한 교감신경차단성 시약으로는 α_1-아드레날린성 수용체 길항제(예, Goodman & Gilman의THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 9판, 편집인 JG Hardman 등, McGraw-Hill (1996)에 기술된 바와 같이 프라조신, 독사조신, 펜톨라민, 톨라졸린 등), 노르에피네프린 방출을 차단하는 α_2-아드레날린성 작용제(에, 클로니딘), 신경 말단 노르에피네프린 고갈제(예, 구안에티딘, 브레틸륨, 레세르핀), 노르에피네프린 합성 억제제(예, α-메틸 티로신) 및 교감신경계 신경 말단을 파괴하는 시약(예, 6-히드록시 도파민)을 들 수 있다. 따라서, 관련 실시 형태에서, 상기 조성물은 대안적인 교감신경차단성 시약, 예를 들면 α_2-아드레날린성 수용체 길항제, 신경 말단 노르에피네프린 고갈제, 노르에피네프린 합성 억제제 또는 교감신경계 신경 말단을 파괴하는 또 다른 시약을 함유한다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 시약은 ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제이다. ATP는 NO와 함께 위장관 평활근의 적응성 이완을 매개하는, 소장의 비아드레날린성 비콜린작동성 신경으로부터 방출되는 억제성 신경전달물질로서 작용하는 것으로 여겨진다[Burnstock,Pharmacol. Rev.24:509-81(1972)]. ATP는, 일차적으로 세포내 칼슘 농도를 감소시키면서 세포막을 과분극화하여 평활근 이완을 유도하는 ATP-감작성 칼륨(K_{ATP}) 채널을 개방시킴으로써 작용하는 것으로 보인다. ATP-감작성 K^+ 채널을 활성화시키는 합성 화합물은 평활근 이완제, 예를 들면 미녹시딜, 미녹시딜 설페이트, 피노시딜, 디아족시드, 레브크로모칼림, 크로마칼림 등이 있다[White 등,Eur. J. Pharmacol. 357(1):41-51(1998) 참조]. ATP-감작성 칼륨 채널은 GI 평활근으로 발현된다[Koh 등,Biophys. J. 75:1793-80(1998)]. 따라서, 특이적인 칼륨 채널 개방제는 내항문 괄약근 평활근을 이완시키고 항문직장 질환의 징후 및 증상을 개선시키는데 유용하다. 아파민 감작성 저 콘덕턴스 칼슘 활성화 K^+ 채널 및 샤리브도톡신 감작성 고 콘덕턴스 칼슘 활성화 K^+ 채널을 비롯한 기타의 K^+ 채널은 또한 평활근 긴장에 영향을 미친다고 보고되었다.

또 다른 실시 형태의 그룹에서, 상기 조성물은 NO 공여체 및 평활근 이완제를 포함한다. 바람직한 평활근 이완제로는, 예컨대 히드랄라진, 파파베린, 티로프라미드, 시클란델레이트, 이속스수프린 또는 닐리드린이 있다.

포스포디에스테라제 억제제 조성물

본 발명의 또 다른 특징에서, 본 발명은 포스포디에스테라제 억제제, 바람직하게는 PDE II 억제제, PDE IV 억제제 또는 PDE V 억제제를, 단독으로 또는 β-아드레날린성 길항제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, L-타입 Ca^{2+} 채널 활성화제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 또는 평활근 이완제 중에서 선택되는 또 다른 시약 및 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 이들 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

포스포디에스테라제 억제제(PDE 억제제)는 조직내 cAMP 또는 cGMP의 파괴를 막을 수 있는 시약이다. PDE 억제제는 비특이적인 PDE 억제제 및 특이적인 PDE 억제제를 포함한다. 비특이적인 PDE 억제제는 한타입 이상의 포스포디에스테라제를 억제하는 반면, 특이적인 PDE 억제제는 단지 한타입의 포스포디에스테라제를 억제하며 포스포디에스테라제의 기타 타입에 미치는 영향이 있더라도 거의 없다. 5개의 시클릭 뉴클레오티드 PED 동위효소과의 특이적인 억제제는 다음과 같이 특징지워진다: 8-메톡시메틸-IBMX(이소부틸 메틸크산틴) 또는 빈포세틴(Ca^{2+}, 칼모듈린-의존성 PDE 타입 I); EHNA(에리트로-9-(2-히드록시-3-노닐)아데닌 HCl)(cGMP-자극된 PDE 타입 II); 밀리논(cGMP 억제된 PDE 타입 III); 롤리프람(cAMP 특이적인 PDE 타입 IV); 및 자프리나스트 및 DMPPO(1,3-디메틸-6-(2-프로폭시-5-메탄 설포닐아미도페닐)-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-(5H)-온)(cGMP 특이적인 PDE 타입 V). 현재의 지식수준에서는 최근에 발견된 타입 9A와 함께 9개 이상의 PDE 동위효소 부류가 존재하는 것이 제기되었다[Fisher 등,J.Biol.Chem. 273(25):15559-15564 (1998) 참조]. PDE류의 비특이적인 억제제인 시약은, 예컨대 IBMX, 테오필린, 아미노필린, 카페인 등을 들 수 있다(Vemulapalli 등,Cardiovasc. Pharmacol.28(6):862-9 (1996) 참조).

바람직하게는, 상기 항문직장 질환 치료용 조성물은 PDE II 및 PDE IV 억제제의 부류 중에서 선택된 1종 이상의 화합물을 국소 치료용으로 적합한 제형으로 함유한다. 이들 각 부류의 멤버는 β-아드레날린성 수용체 작용제, 바람직하게는 β_2- 또는 β_3-아드레날린성 수용체 작용체, α_1-아드레날린성 길항제, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, 에스트로겐, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 또는 평활근 이완제로 이루어진 군 중에서 선택되는 제2 시약과 조합하는 것이 유리하다. 추가의 각 시약 부류의 바람직한 멤버는 NO 공여체와 함께 사용하는 것으로 전술한 것이 있다.

β-아드레날린성 수용체 작용체 조성물

본 발명의 또 다른 특징에서, 본 발명은 β-아드레날린성 수용체 작용제, 바람직하게는 β_2- 또는 β_3-아드레날린성 수용체 작용제를 단독으로 또는 cAMP-가수분해용 PDE 억제제(예, PDE IV 억제제), 비특이적 PDE 억제제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 또는 평활근 이완제 중에서 선택되는 또 다른 시약 및 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 이들 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 이런 특징에서, β-아드레날린성 수용체 작용제는 NO 공여체와 함께 사용하기 위해 앞에서 제공한 β-아드레날린성 수용체 작용제 중 실질적으로 어떠한 것도 가능하다. 바람직하게는, β-아드레날린성 작용제는 β_2- 또는 β_3-아드레날린성 수용체 작용제이다. 특히 바람직한 β-아드레날린성 작용제는 Bristol 등, ANNUAL PEPROTS IN MEDICINAL CHEMISTRY, 33권, 19장, pp 193-202, Academic Press (1998)에 기술된 것들 또는 살부타몰, 테르부탈린, 프로카테롤, 클렌부테롤, 이소프로테레놀, 진테롤, BRL 37344, CL316243, CGP-12177A, GS 332, L-757793, L-760087, L-764646 및 L-766892 중에서 선택된다.

실시 형태의 한 그룹에서, 조성물은 적당한 β-아드레날린성 수용체 길항제와 약학적으로 허용 가능한 담체를, 바람직하게는 항문직장 질환 또는 질병 부위에 국소 전달하기 위한 제형으로 함유한다.

실시 형태의 한 그룹에서, 조성물은 cAMP-가수분해용 PDE 억제제(예, PDE IV 억제제), 비특이적 PDE 억제제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 또는 평활근 이완제 중에서 선택되는 또 다른 시약을 함유한다.

실시 형태의 바람직한 한 그룹에서, 상기 시약은 cAMP-가수분해용 PDE 억제제, 더욱 바람직하게는 포스포디에스테라제 타입 IV 억제제이다. 바람직한 포스포디에스테라제 타입 IV(PDE IV 및 PDE4로도 일컬음) 억제제는, 문헌[예를 들면, Bristol 등,ANNUAL REPORTS IN MEDICINAL CHEMISTRY,33권, 10장, pp 91-109, Academic Press (1998)]에 기재되어 있다. 가장 바람직하게는 PDE IV 억제제는 롤리프람, Ro 20-2724 또는 Etazolate이다.

바람직한 실시 형태의 또 다른 그룹에서 , 상기 시약은 비특이적 PDE 억제제, 예를 들면 IBMX, 아미노필린, 테오필린, 펜톡시필린, 리소필린 및 파파베린이다.

바람직한 실시 형태의 또 다른 그룹에서, 상기 시약은 α_1-아드레날린성 길항제이다. 적당한 α_1-아드레날린성 수용체 길항제(예, 프라조신, 독사조신, 펜톨라민, 톨라졸린 등)은 문헌[Goodman & Gilman의THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 9판, 편집인 JG Hardman 등, McGraw-Hill (1996)]에 기술되어 있다. 이들 조성물에 사용하기에 바람직한 시약은 프라조신, 독사조신, 펜톨라민, 톨라졸린 및 이들의 유도체 중에서 선택된다.

또 다른 바람직한 실시 형태에서, β-아드레날린성 수용체 작용제는 L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, 예를 들면 니페디핀, 니모디핀, 펠로피딘, 니카르디핀, 이스라디핀, 암로디핀, 딜티아젬 및 베라파밀과 조합된다.

또 다른 바람직한 실시 형태에서, β-아드레날린성 수용체 작용제는 ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제와 조합된다. 이 그룹의 바람직한 시약은 NO 공여체와 함께 사용되는 것으로 앞에서 제공된 시약과 동일하다.

추가의 조성물은 β-아드레날린성 수용체 작용제가 에스트로겐 또는 에스트로겐 유사 화합물과 조합되거나 또는 평활근 이완제와 조합되는 조성물이다. 이들 각 부류 내의 적당한 화합물들은 NO 공여체와 함께 사용되는 것으로 전술하였다.

칼륨 채널 활성화제 조성물

또 다른 특징에서, 본 발명은 ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제를 단독으로 또는 cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, 에스트로겐, α_1-아드레날린성 길항제, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제 또는 평활근 이완제 중에서 선택된 또 다른 시약 및 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 이들 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 이러한 특징에서, 상기 선택된 조합은 NO 공여체 조성물에 대해 앞에서 상술한 성분으로 만들어진다. ATP-감작성 칼륨 이온 채널 활성화제의 추가적인 기술은 문헌[예컨대, Bristol 등,ANNUAL REPORTS IN MEDICINAL CHEMISTRY,29권, 8장, pp 73-82, Academic Press (1991)]에 기재되어 있다. 바람직한 실시 형태에서, 칼륨 이온 채널 활성화제는 디아족시드, 미녹시딜, PCO 400, 피노시딜, 레브크로모칼린 또는 크로모칼림이다.

일부 실시 형태에서, 상기 조성물은 cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, 에스트로겐 또는 에스트로겐 유사 화합물, α_1-아드레날린성 길항제, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제 또는 평활근 이완제인 추가의 시약을 포함한다. 바람직하게는, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제는 cAMP 모의 물질 또는 이중 cGMP/cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제이다. 더욱 바람직하게는, cAMP 모의 물질은 8-브로모-cAMP, 디부티릴-cAMP, Rp-cAMPS 또는 Sp-cAMPS, 그리고 이중 활성화제는 Sp-8-pCPT-cGMPS, Sp-8-브로모-cGMPS 및 8-CPT-cAMP 중에서 선택된다.

실시 형태의 한 그룹에서, α_1-아드레날린성 길항제는 ATP-감작성 칼륨 이온 채널 활성화제와 조합된다. 바람직하게는 α_1-아드레날린성 길항제는 프라조신, 펜톨라민 또는 톨라졸린이다.

실시 형태의 또 다른 그룹에서, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제는 ATP-감작성 칼륨 이온 채널 활성화제와 조합된다. 바람직하게는 L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제는 니페디핀, 미노디핀, 펠로디핀, 니카르디핀, 이스라디핀, 암로디핀, 딜티아젬 또는 베라파밀이다.

실시 형태의 또 다른 그룹에서, 평활근 이완제는 ATP-감작성 칼륨 이온 채널 활성화제와 조합된다. 바람직하게는, 평활근 이완제는 히드랄라진, 파파베리, 티로프라미드, 시클란들레이트, 이속스수프린 또는 닐리드린이다.

α1$_1$-아드레날린성 길항제 조성물

또 다른 특징에서, 본 발명은 α$_1$-아드레날린성 길항제를, 단독으로 또는 cAMP-가수분해용 PDE 억제제(바람직하게는 PDE IV 억제제), 에스트로겐 또는 평활근 이완제 중에서 선택된 또 다른 시약 및 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 이들 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명에 이런 특징에 유용한 α$_1$-아드레날린성 길항제는 전술하였으며, 문헌[예를 들면, Goodman & Gilman의THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 9판, 편집인 JG Hardman 등, McGraw-Hill (1996)]에서 발견할 수 있다. 바람직한 α$_1$-아드레날린성 길항제는 프라조신, 펜톨라민 및 톨라졸린이다.

α$_1$-아드레날린성 길항제가 cAMP-가수분해용 PDE 억제제(바람직하게는 PDE IV 억제제), 에스트로겐 또는 에스트로겐 유사 화합물 또는 평활근 이완제와 조합되는 실시 형태에 있어서, 각 부류의 바람직한 멤버는 NO 공여체와 함께 사용되는 것으로 전술한 것들이다.

시클릭 뉴클레오티드-의존성 단백질 키나아제 활성화제 조성물

또 다른 특징에서, 본 발명은 시클릭 뉴클레오티드-의존성 단백질 키나아제 활성화제를, 단독으로 또는 또 다른 시약과 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 약학 조성물을 제공한다. 또한, 이들 조성물을 사용하는 방법도 제공한다. 한 실시 형태의 그룹에서, cGMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제는 단독으로 사용된다. 또 다른 실시 형태의 그룹에서, 비특이적인 시클릭 뉴클레오디트-의존성 단백질 키나아제 활성화제는 단독으로 사용된다. 또 다른 실시 형태의 그룹에서, 비특이적인 시클릭 뉴클레오디트-의존성 단백질 키나아제 활성화제는 평활근 이완제와 함께 조합 사용된다. 또 다른 실시 형태의 그룹에서, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제는 L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제와의 조합물로 제공된다.

각각의 예에서, 인용된 화합물 부류의 바람직한 멤버는 단독으로 또는 기타 조합 사용되는 것으로 전술한 것들이다.

에스트로겐 및 에스트로겐 모의물질 조성물

또 다른 특징에서, 본 발명은 에스트로겐 및 에스트로겐 모의물질을, 단독으로 또는 전술한 부류의 임의 시약 중 선택된 또 다른 시약과 함께 포함하는 항문직장 질환 치료용 약학 조성물을 제공한다. 에스트로겐 유사 화합물은 17-β-에스트라디올, 에스트론, 메스트라놀, 에스트라디올 발레레이트, 에스트로디올 디피오네이트, 에티닐 에스트로딜, 퀴네스트롤, 에스트론 설페이트, 피토에스트로겐(예, 플라본, 이소플라본(예, 게니스테인)), 레스베라트롤, 쿠메스탄 유도체, 살충제(예, p,p'-DDT)를 비롯한 기타 합성 에스트로겐계 화합물, 가소제(예, 비스페놀 A) 및 다양한 기타 공업적 약품(예, 폴리염소화된 비페닐)을 들 수 있으나, 이것으로 한정하는 것은 아니다[Goodman & Gilman의THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 9판, 편집인 JG Hardman 등, McGraw-Hill (1996)]. 바람직한 시약은 앞에서 단일 시약 또는 조합물의 조성물을 참고로 기술한 것 중에서 선택된다. 이들 조성물을 사용하는 방법 또한 제공된다.

항문직장 질환 치료용 제형

전술한 조성물의 각 성분 중 많은 것들이 다양한 질환 상태에 유용한 것으로기술되어 왔다. 그러나, 특정 부류 및 부류의 조합물은 현재까지도 항문직장 질환 치료용으로 유용한 것으로 밝혀져 있으며, 적당한 항문 부위에 전달하기에 가장 적합한 제형으로 제공될 수 있다. 바람직한 제형은 상기 성분들이 외항문 또는 내항문, 외항문 괄약근 또는 내항문 괄약근, 항문 괄약근 근육, 외항문관 또는 내항문관 및 항문관 위의 하부 직장에 국소 적용을 위한 국소 제형으로 조합되어 있는 제형이다.

따라서, 앞에서 제공된 각 조성물은 전형적으로 상기 시약들(예, NO 공여체, β$_2$- 또는 β$_3$-아드레날린성 수용체 작용제, cAMP-가수분해용 PDE 억제제, 비특이적인 PDE 억제제, α$_1$-아드레날린성 길항제, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 등)의 유효량을 포함하는 적당한 약학적 제형으로 제공될 것이다.

당업자라면 적당한 제형이 사용하고자 하는 전달 형태에 좌우됨을 인식할 것이며, 이러한 모든 형태는 본 발명에서 고려된다. 또한, 일부 실시형태에서 시약들의 조합물은 단일 제형으로 사용되는 반면, 다른 실시 형태에서, 시약들은 별도로 제형되나, 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 이하 논의에서는, 단일 시약의 조성물 또한 2종 이상의 시약으로 된 조성물을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 또한, 상이한 제형들은 시약들이 상이한 투여 경로를 통해 별도로 또는 순차적으로 투여되는 실시 형태로 사용될 수 있다.

국소 조성물

전술한 견지에서, 본 발명은 항문 괄약근의 수축을 막는 시약 유효량과 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 인간을 비롯한 포유동물의 항문직장 질환(예, 내부 항문 괄약근의 긴장항진 및/또는 경련(예, 치질성 통증)) 및 경련 치료용으로 유용한 국소 조성물을 제공한다. 한 실시 형태에서, 상기 시약은 ATP-감작성 칼륨 채널 개방제이다. 또 다른 실시 형태에서, 상기 시약은 포스포디에스테라제 억제제, 시클릭 뉴클레오티드 모의 물질, β-아드레날린성 작용제, 에스트로겐 또는 에스트로겐 유사 화합물, α_1-아드레날린성 길항제이다.

관련 실시 형태에서, 본 발명은 상기 시약 또는 앞에서 제공된 조합물의 양을 단위 복용량으로 포함하는 단위 복형 형태의 국소 약학 조성물을 제공하는데, 이들은 항문 질환의 치료를 요하는 개체에서 항문 질환 치료에 유효하다. 전형적으로, 상기 시약은 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합된다. 이러한 조성물은 항문 질환과 연관한 통증, 예컨대 치질성 통증을 치료 또는 감소시키는 데, 그리고 괄약근, 예컨대 내항문 괄약근, 하부 식도 괄약근, 유문 괄약근, 오디 괄약근 및 회결장 괄약근의 경련 및/또는 긴장항진을 치료하는 데 유용하다. 또한, 상기 국소 조성물은 항문열, 수술후 직장 통증, 비대성 유문 협착증 및 췌장염을 비롯한 항문직장 구간 괄약근의 경련 및/또는 긴장항진으로부터 유래한 상태뿐만 아니라 젠커게실, 이완불능증, 식도경련(너트크래커(nutcracker) 식도), 과민성 장 질환 및 히르쉬스푸룽 병(장 장애)을 비롯한 위장관 근육의 일반적인 경련으로부터 유래한 상태를 치료하는 데 유용하다. 또한, 상기 국소 조성물은 항문, 직장 및 하부 위장관계 검사, 기구의 삽입 및 처방(예, 수술) 전, 도중 및 후에 항문 괄약근을 이완시키고 통증을 감소시키는 데 유용하다.

복용 형태

본 발명의 항문 괄약근 이완용 시약의 국소 투여용 복용 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크리임, 로션, 겔, 용액, 패치, 좌약 및 리포좀 제제를 포함한다. 이 복용 형태는 항문 점막에서 활성 물질을 지연 방출시키기 위해 점막접착제 중합체와 함께 제형화될 수 있다. 활성 화합물은, 항문 괄약근 이완제를, 국소용 건식, 액체, 크리임 및 에어로졸 제형에 통용되는 종래의 약학적 희석제 및 담체와 조합함으로써 제조될 수 있다. 연고 및 크리임은, 예컨대 적당한 농조화제 및/또는 겔화제를 첨가하여 수성 또는 유성 기제와 함께 제형화될 수 있다. 이러한 기제로는 물 및/또는 오일, 예를 들면 액체 파라핀 또는 식물성 오일, 예를 들면 땅콩 기름 또는 피마자유를 들 수 있다. 기제의 성질에 따라 사용 가능한 농조화제는 연질 파라핀, 알루미늄 스테아레이트, 세토스토릴 알콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 라놀린(woolfat), 수소화 라놀린, 밀랍 등을 들 수 있다. 로션은 수성 또는 유성 기제와 함께 제형화될 수 있으며, 일반적으로 안정화제, 유화제, 분산제, 현탁제, 농조화제, 착색제, 향료 등에서 1종 이상을 또한 포함한다. 분말은 임의의 적당한 분말 기제, 예컨대 탈크, 락토오스, 전분 등의 보조하에 형성될 수 있다. 점적제는 1종 이상의 분산제, 현탁제, 가용화제 등을 포함하는 수성 기제 또는 비수성 기제와 함께 배합될 수 있다.

연고, 페이스트, 크리임 및 겔 또한 부형제, 예를 들면 동물성 지방 또는 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 분말 및 시럽은 또한 부형제, 예컨대 락토오스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다. 시럽은 통상의 분사제, 예컨대 염화불소탄화수소 및 휘발성 비치환 탄화

수소(예, 부탄 및 프로판)를 더 함유할 수 있다.

대표적인 조성물은 제1 약리학적 시약(NO 공여체, 포스포디에스테라제 억제제, 시클릭 뉴클레오티드 모의물질, β-아드레날린성 작용제, L-타입 칼슘 채널 차단제, α-아드레날린성 길항제, ATP-감작성 칼륨 채널 활성화제, 에스트로겐 또는 에스트로겐 유사 화합물 또는 보툴리늄 톡신) 1종 이상을 약학적으로 허용 가능한 담체 및 제2 약리학적 시약[Goodman & Gilman의THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS에서 정의한 바와 같은 국소 마취제(예, 리도카인, 프릴로카인 등), 국소 소염제(예, 나프록센, 프라목시캄 등), 코르티코스테로이드(예, 코르티손, 히드로코르티손 등), 가려움 방지제(예, 로페라미드 디필레녹살레이트 등), 말초 감각 뉴런의 활성화를 방해하는 시약, 예컨대 2가 또는 3가의 금속 이온(예, 망간, 칼슘, 스트론튬, 니켈, 란타늄, 세륨, 아연 등), 진통제, 이스트 기초 생성물(예, 동결건조 이스트, 이스트 추출물 등), 재상피형성을 촉진하는 것으로 공지된 성장 촉진제 및/또는 상처 치료 촉진제(예, 혈소판 유도 성장 인자 PDGF, 인터류킨-11(IL-11) 등), 항미생물제(예, 네오스포린, 폴리믹신 B 설페이트, 바시트라신 아연 등), 점막접착제(예, 셀룰로오스 유도체 등), 세포보호제(예, 콜로이드성 비스무트, 미소프로스톨 등, 단 수크랄페이트는 제외), 국소 조직 경화증을 촉진하는 시약(예, 알럼 등) 또는 멘톨] 1종 이상과 함께 포함하는 국소용 조성물을 포함한다. 상기 1종 이상의 제1 약리학적 시약은 전형적으로, 제1 의학적 상태(들), 예컨대 항문 질환 또는 관련 통증 치료에 효과적인 단위 복용 형태로 조성물 중에 존재한다. 상기 1종 이상의 제2 약리학적 시약은 전형적으로, 제2 의학적 상태(들) 또는 상기 제1 의학적 상태(들)과 관련하거나 또는 거기에서 유래한 상태(들), 증상(들) 또는 효과(들)의 치료에 효과적인 단위 복용 형태로 조성물 중에 존재한다.

또 다른 특징에서, 본 발명은 활성제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물을 제공한다. 활성제는 구아닐릴 또는 아데닐 시클라제 각각, 시클릭 뉴클레오티드 모의물질, PDE 억제제, α-아드레날린성 수용체 길항제 또는 β-아드레날린성 수용체 작용제 또는 칼륨 채널 개방제의 활성화를 통해 cGMP 또는 cAMP의 증가를 촉진하거나 또는 일으키는 시약을 포함한다. 한 가지 특징에서, 상기 활성화제는 조성물 중량의 약 0.001 중량% 내지 약 15 중량%의 분량으로 본 발명의 조성물 중에 존재한다. 또 다른 특징에서, 상기 활성화제는 조성물 중량의 약 0.01 중량% 내지 약 7.5 중량% 또는 약 0.05 중량% 내지 약 2 중량%의 분량으로 본 발명의 조성물 중에 존재한다.

예컨대, 한 실시태양의 그룹에서, 본 발명은 약학적으로 허용 가능한 담체와 약 0.001 내지 약 15 중량% 분량의 실데나필을 포함하는 항문직장 질환 치료용 조성물을 제공한다. 또 다른 특징에서, 약학적으로 허용 가능한 담체와 약 0.01 내지 약 7.5 중량% 또는 약 0.05 중량% 내지 약 2 중량%의 분량의 실데나필을 포함하는 조성물이 제공된다.

국소 약학 조성물은 또한 1종 이상의 방부제 또는 정균제, 예컨대 메틸 히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 클로로크레졸, 염화 벤즈알코늄 등을 포함할 수 있다. 국소 약학 조성물은 또한 기타 활성 성분, 예를 들면 항미생물제, 특히 항생제, 마취제, 진통제 및 항소양제를 함유할 수 있다.

국소 제형의 한 예는 75 %(w/w)의 백색 페트롤라텀 USP, 4 %(w/w)의 파라핀 왁스 USP/NF, 라놀린 14 %(w/w), 2% 소르비탄 세스퀴올레이트 NF, 4% 프로필렌 글리콜 USP 및 1% 항문 괄약근 이완제를 포함한다.

구체적인 항문 괄약근 이완제의 복용량은 당업자에게 공지된 많은 인자, 예컨대 특정 시약; 치료하고자 하는 상태; 수용환자의 연령, 체중 및 임상학적 상태; 및 처방하는 임상가 또는 진료의의 경험 및 판단에 좌우된다. 화합물의 유효량은 임상가 또는 기타 자격이 있는 관찰자에 의해 감지되는 증상의 주관적 완화 또는 객관적으로 확인 가능한 개선을 제공하는 양이다. 복용 범위는 사용된 화합물, 투여 경로, 및 특정 화합물의 효능에 따라 다양하다.

점막 횡단(즉, 설하, 직장, 결장, 폐, 협측, 질) 약물 전달은, 활성 물질을 전신적 순환에 효과적으로 유입하고 간내 및 장내 벽 세균총에 의한 즉각적인 대사를 감소시킨다[Chien Y.W,NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEMS,4장, " Mucosal Drug Delivery," Marcel Dekker, Inc. (1992) 참조]. 점막 횡단 약물 복용 형태(예, 정제, 좌제, 연고, 겔, 페사리, 멤브레인 및 분말)는 전형적으로 점막과 접촉 상태를 유지하며 신속히 붕해 및/또는 용해되어 즉각적으로 국소 및 전신 흡수된다. 이들 제형은 점막횡단 막의 염증을 감소 또는 제거하기 위한 본 발명의 소염제와 함께 사용될 수 있다.

서방성 또는 제어 전달 제형

또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 일산화질소 공여체(예, 니트로글리세린, 이소소르비드 디니트레이트 및 L-아르기닌)를 비롯한 1종 이상의 항문 괄약근 이완제 또는 전술한 약리학적 시약 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 항문직장 질환 치료용 국소 서방성 약학 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 상기 질환의 치료 및 상기 질환과 연관된 통증의 조절 및 감소에 유용하다. 이러한 조성물은 항문 질환의 치료 및 이와 연관된 통증의 조절 및 완화에 유효한 1종 이상의 활성화제(예, 일산화질소 공여체)의 단위 복용량을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 조성물은 상기 치료를 요하는 개체에게 단위 복용 형태로 투여된다. 다른 실시 형태에서, 상기 조성물은 단독으로 사용되는 경우 유효한 양보다 적으나 개체의 cGMP 또는 cAMP의 농도를 조정하는 제2 시약과 함께 사용되는 경우에 유효한 양으로 NO 공여체를 함유한다. 국소 서방성 조성물은 전형적으로 (1) 친수성 기제중의 흡수제; (2) 소수성 기제 중의 흡수제; 및 (3) 적당한 부형제 중에 분산된 흡수제 매트릭스를 함유하는 코팅 비드를 포함하는 변형물이다. 또한, 이러한 조성물 유효량(예, 단위 복용 형태)을 국소적으로 항문관 질환 또는 위장관 질환의 치료를 요하는 개체의 적당한 항문 부위에 투여하는 단계를 포함하는 항문관 질환 또는 위장관 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명의 이러한 친수성 조성물 및 제제는 일산화질소(또는 기타 적당한 시약 또는 시약들의 조합물) 및 중합체, 예를 들면 셀룰로오스(메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스 등), 고분자량 폴리에틸렌 글리콜, 메타크릴-아크릴 산 에멀션, 히드로겔, 카르보폴, 에틸 비닐 아세테이트 공중합체, 또는 폴리에스테르 등을 포함하여, 상기 일산화질소 공여체가 중합체에 결합된다. 일산화질소 공여체-중합체 매트릭스 또는 시약-중합체 매트릭스는, 그 후 친수성 부형제 중에 분산되어 반고체를 형성한다. 이러한 친수성 조형물을 적당한 항문 부위, 예를 들면 항문관 또는 항문 괄약근에 투여한 후, 상기 반고체 제제중의 물은 흡수되므로 활성 성분(일산화질소 공여체 또는 기타 시약)을 지닌 중합체 매트릭스는 상기 활성 성분이 도포된 항문 부위 또는 영역에서 코팅물로서 남는다. 그 후, 일산화질소 공여체는 서서히 이 코팅물로부터 방출된다.

본 발명의 소수성 조성물 및 제제는 친수성 제제 중에 사용된 것과 유사한 중합체를 이용하지만, 상기 중합체/일산화질소 공여체 매트릭스는 소수성 조성물 및 제제 중의 부형제(예, 플라스티베이스)내로 분산된다. 플라스티베이스는 일산화질소 공여체를 단지 부분적으로만 흡수하는 광유 기제이다. 반고체 조성물은 그 조성물이 도포되는 항문 부위(예컨대, 항문관 또는 항문 괄약근 부위)에서 얇은 코팅을 형성하여 활성제를 서서히 방출한다. 연장 작용은 원칙적으로 부형제 중의 활성 성분(일산화질소 공여체)의 용해도에 의해 조절된다.

또한, 본 발명은 우선, 폴리에틸렌 글리콜, 충전제, 결합제 및 기타 부형제와 배합되는 셀룰로오스계 재료상에 일산화질소 공여체 또는 기타 시약 또는 이들 시약의 조합물을 흡수시킴으로써 생성되는 코팅 비드를 제공한다. 그 후, 얻어진 매트릭스를 압출하고, 구형화하여(예, 구로 만드는 공정) 소형 비드를 만든다. 그후, 1종 이상의 적당한 재료(예, 메타크릴-아크릴 중합체, 폴리우레탄, 에틸 비닐 아세테이트 공중합체, 폴리에스테르, 실라스틱 등)로 비드를 적당한 두께로 코팅한다. 비드 위의 코팅은 코어 비드로부터 시약 방출을 조절하는 속도 조절 막으로 작용한다.

경구 제형

또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 복용 단위당 포스포디에스테라제 억제제, 시클릭 뉴클레오티드 모의물질 또는 β-아드레날린성 작용제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 단위 복용 형태로 제공되는 경구 투여용으로 적합한 약학 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 항문직장 질환, 예컨대 이들 질환 및 앞에서 제공된 상태의 치료에 유용하다.

협측 막에 전달하기 위해서는, 전형적으로 경구 제형, 예를 들면 로젠지, 정제 또는 캡슐이 사용된다. 이들 제형을 제조하는 방법은 공지되어 있는데, 예비 제조된 정제에 약리학적 제제를 첨가하는 단계; 비활성 충전제, 결합제 및 약리학적 시약 또는 이들 시약을 함유하는 물질을 냉각 압축하는 단계(미국 특허 제4,806,356호에 기술된 바와 같음); 및 밀봉화 단계를 포함하나 이것으로 제한하는 것은 아니다. 또 다른 경구 제형은 접착제, 예컨대 셀룰로오스 유도체, 히드록시프로필 셀룰로오스를 경구 점막에 적용할 수 있는 제형(예, 미국 특허 제4,940,587호에 기술됨)이 있다. 이 협측 접착제 제형은 협측 점막에 적용되는 경우, 약리학적 제제가 구강 내로 협측 점막을 통해 제어 방출되도록 한다. 본 발명의 소염제 또한 제형에 혼입될 수 있다.

에어로졸 제형

비막 또는 기관지막에 전달하기 위해서는, 전형적으로 에어로졸 제형이 이용된다. 상기 용어 " 에어로졸" 이란 세기관지 또는 비강 통로내로 흡입될 수 있는 약리학적 시약의 임의의 공기 함유 현탁상을 포함한다. 구체적으로, 에어로졸은 계측 투여 흡입기 또는 분무기 또는 미스트 분무기에서 생성될 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물 소적의 공기 함유 현탁액을 포함한다. 또한, 에어로졸은 공기 또는 기타 담체 가스 중에 현탁된 약리학적 제제의 화합물의 건식 분말 조성물을 포함한다. 이는 예컨대 흡입 장치로부터 흡입(insufflation)함으로써 전달될 수 있다. 에어로졸을 만드는 데 사용되는 용액에 있어서, 약리학적 제제의 바람직한 농도 범위는 0.1 내지 100 ㎎/㎖, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 30 ㎎/㎖, 가장 바람직하게는 1 내지 10 ㎎/㎖이다. 통상, 용액은 약리학적으로 혼화 가능한 완충액, 예를 들면 인산염 또는 중탄산염으로 완충될 수 있다. 통상의 pH는 5 내지 9, 바람직하게는 6.5 내지 7.8, 더욱 바람직하게는 7.0 내지 7.6이다. 전형적으로, 염화나트륨을 첨가하여 몰삼투압농도를 약리학적 범위, 바람직하게는 등장액의 10% 내로 조절한다. 에어로졸 흡입제를 만들기 위한 이러한 용액의 제형은 문헌[Remington의Pharmaceutical Sciences참조, Ganderton 및 Jones,DRUG DELIVERY TO THE RESPIRATORY TRACT, Ellis Horwood (1987); Gonda (1990)Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems6:273-313; 및 Raeburn 등 (1992)J. Pharmacol. Toxicol. Methods27:143-159]에 논의되어 있다.

약리학적 제제의 용액은 에어로졸 흡입 약제를 제조하는 데 통용되는 임의 공지 방법으로 에어로졸로 전환될 수 있다. 일반적으로, 그 방법은 가압 또는 용액의 컨테이너를 대개 비활성 담체 가스로 가압하는 수단을 제공하고, 가압된 가스를 소형 개구에 통과시키고, 이로써 약물이 투여되는 동물의 입 및 기관 내로 상기 용액의 소적을 도입하는 것을 포함한다. 전형적으로, 입 및 기관내 전달을 용이하게 하기 위해 구멍의 개구에 마우스피스를 장착한다.

비경구 제형

또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 복용 단위당 포스포디에스테라제 억제제, 시클릭 뉴클레오티드 모의물질 또는 β-아드레날린성 작용제 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 단위 복용 형태로 제공되는 비경구 투여용으로 적합한 약학 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 항문직장 질환 및 전술한 상태의 치료에 유용하다.

국소 전신 제형

용액 및 수성 현탁액은 각막 또는 결막을 통과한 후 눈 표면 또는 눈에서 활성화되어야 하는 약물을 투여하는 데 가장 광범위하게 사용되는 약학적 형태이다.약물의 생체내 이용률을 증가시키고, 치료 효능을 연장시키며, 환자의 적응성을 개선시키기 위해, 다양한 복용 형태가 수년간 개발되어 왔다. 이들은 가용성 삽입제(점진적인 용해 및/또는 표면 짓무름을 진행), 불용성 삽입제(예, Ocusert(등록상표)와 같이 약품처리된 콘택트렌즈), 겔(예, Gelrite(등록상표)), 나노입자(에멀션, 현탁액 등)를 통한 리포좀성 전달제 및 약물 전달제 및 연고를 포함한다(Edman,BIOPHARMACEUTICS OF OCULAR DRUG DELIVERY, CRC Press, 1993 참조).

항문직장 질환의 치료 방법

또 다른 특징에서, 본 발명은 항문직장 질환의 치료를 요하는 개체의 적당한 항문 부위 또는 질병이 있는 조직(예, 외항문 조직 또는 내항문 조직 또는 항문관)에 앞에서 제공한 임의 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 항문직장

질환의 치료 방법을 제공한다. 이러한 본 발명의 방법을 사용함으로써, 항문직장 긴장항진 및/또는 경련이 완화되며 항문직장 질환, 예컨대 항문열, 항문궤양 및 치질과연관된 징후 및 증상, 그리고 통증이 개선된다. 또한, 본 명세서에 기재된 방법은 재발성 항문 질환에 적용할 수 있고, 또한 항문 괄약근 이완 및 항문 직장 검사시(질환을 갖는 환자 또는 갖지 않은 개체 모두에게서), 특히 기구가 항문에 삽입되는 과정 동안 통증을 감소시키는 데 유용하다.

또한, 본 발명은 국소 마취제, 예를 들면 리도카인, 프릴로카인 등과 함께 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 각 조성물은 전형적으로 치질성 통증과같은 의학적 상태의 치료 및 괄약근(예, 내항문 괄약근, 하부 식도 괄약근, 유문 괄약근, 오디 괄약근 및 회결장 괄약근)의 경련 및/또는 긴장항진을 치료하는 데 유효한 약학적으로 허용 가능한 복용 형태로 존재한다. 이들 약학 제제는 또한 항문열, 수술후 직장 통증, 비대성 유문 협착증 및 췌장염을 비롯한 항문직장 구간 괄약근의 경련 및/또는 긴장항진으로부터 유래한 상태의 치료뿐만 아니라 젠커게실, 이완불능증, 식도경련(너트크래커 식도), 과민성 장 질환 및 히르쉬스푸룽 병(장 장애)을 비롯한 위장관 근육의 일반적인 경련으로부터 유래한 상태를 치료하는 데 유용하다. 또 다른 특징에서, 본 발명은 상기 조성물 유효량을 국소 마취제와 함께 항문 질환 치료를 요하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 항문 질환의 치료 방법을 제공한다. 이러한 조성물은 경구적으로, 국소적으로 또는 비경구적으로 투여될 수 있다.

유사하게, 본 발명은 전술한 조성물을, 국소 소염제, 예컨대 나프록센, 피록시캄 등과 함께 치질성 통증과 같은 의학적 상태 및 괄약근(예, 내항문 괄약근, 하부 식도 괄약근, 유문 괄약근, 오디 괄약근 및 회결장 괄약근)의 경련 및/또는 긴장항진을 치료하는 데 유효한 약학적으로 허용 가능한 복용 형태로 사용하는 방법을 제공한다. 또한, 이들 약학 제제는 항문열, 수술후 직장 통증, 비대성 유문 협착증 및 췌장염을 비롯한 항문직장 구간 괄약근의 경련 및/또는 긴장항진으로부터 유래한 상태의 치료뿐만 아니라 젠커게실, 이완불능증, 식도경련(너트크래커 식도), 과민성 장 질환 및 히르쉬스푸룽 병(장 장애)을 비롯한 위장관 근육의 일반적인 경련으로부터 유래한 상태를 치료하는 데 유용하다. 또 다른 특징에서, 본 발명은 전술한 조성물 유효량을, 국소 마취제와 함께 항문 질환의 치료를 요하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는 항문 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 조성물은 경구적으로, 국소적으로 또는 비경구적으로 투여될 수 있다.

본 발명에 의해 제공되는 추가의 방법은 NO 공여체, 포스포디에스테라제 타입 V(PDE V) 억제제, 포스포디에스테라제 타입 II(PDE II) 억제제, 비특이적인 PDE 억제제, β-아드레날린성 작용제, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, α_1-아드레날린성 길항제, 초과산화물 (O_2^-) 스캐빈저, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제, 에스트로겐 또는 에스트로겐 모의물질 또는 평활근 이완제 중에서 선택된 2종 이상의 시약을 조합하여 또는 순차적으로 투여하여 개선된 치료학적 잇점을 제공하는 방법이다. 특히, NO 공여체와 제2 시약을 함께 사용하면 사용되는 NO 공여체 양을 감소시킬 수 있으므로 단독 사용에 비해 동일한 잇점이 얻어지며, 발병 및 두통 지속기간이 현저히 감소된다.

실시예

실시예 1

본 실시예는 cGMP 모의물질을 단독으로 또는 NO 공여체와 함께 사용하는 경우, 래트 내부 항문 괄약근(IAS) 이완 모델에 미치는 영향을 설명한다.

수컷 스프라구 다우리 래트(300 내지 400 g)를 케타민(90 ㎎/㎏)으로 마취시키고, 크실라진(9 ㎎/㎏)을 근육내 주입한 후, 1/3 복용량으로 필요한 만큼 보충시켰다. 래트를 실험기간동안 가열된 수술대(Harvard 장치)위에 등을 느슨하게 매어 놓았다. 복강내 이식된 24 게이지의 혈관카테터(VWR, 미국 캘리포니아주 샌프란시스코 소재)를 통해 식염수로 재수화시킴으로써 마취제의 이뇨 효과가 개시되었다. 수축/이완 측정 조합은, -50 내지 150 mmHg 사이의 압력 측정에 정확한 Digi-Med 저압 분석기(Micro-Med)에 연결된 Millar 카테터/변환기(1.67 ㎜ 직경)를 포함한다. 혈압

변화는 동맥 카테터/변환기 및 DMSI 소프트웨어를 구비한 Digi-Med 혈압 분석기를 사용하여 모니터하였다. 호흡 변화는 수은 변형 게이지/변환기를 사용하여 모니터하고, 래트의 늑골곽 둘레를 감싸서, DMSI 소프트웨어와 함께 Digi-Med 아날로그 신호 분석기에 걸었다. 약물은 카테터 센서에 인접한 PE 10 관을 사용하여 사공간이 없는 Hamilton 주사기 2개를 통해 전달하였다. 약물은 전형적으로 안전 기준선 눈금을 판독한 후 곧 적용하였다. 마취하지 않은 묶은 래트를 기타 연구에 사용하였으나, 마취 후 안정 항문 압력에 차이가 없었다. 그러므로, 이 연구는 동물의 심한 고통을 막고자 마취된 래트를 사용하여 수행한다.

전형적인 안정 평균 내항문 괄약근 압력(IASP)은 이 방법에서 30 내지 60 mmHg 사이에서 다양하였다. Millar 카테터 센서는 IAS에 대한 정확한 독립 판독값을 허용한다. 도 1은 안정에 대한 전형적인 파형이 IASP에 미치는 효과가 최소임을 나타낸다. 니트로글리세린으로 치료한 후 처음의 10 분은 도 2에 도시하였다.

동일한 실험 과정을 사용하여, cGMP 모의물질, 즉 디부티릴-cGMP의 효과를 연구하였다. 도 3은 항문관에 적용된 식염수 중의 디부티릴-cGMP의 10% 용액 20 μℓ가 치료 후 2.5 시간에 걸쳐 평균 IASP를 45%까지 감소시킴을 보여준다. 실험 종료전 최종 시간에 걸친 평균 IASP는 60% 떨어졌다.

이후 약물이 잠재적인 장기 효과를 나타내는 것을 모니터함으로써 IASP는 여전히 34% 감소되었다. 1% 니트로글리세린을 순차 투여하여 IASP는 30 분간 24%까지 감소되었으며, 치료후 처음 10분간 71%까지 감소되었다. IASP가 예비치료 수준으로 복귀한 후, 추가의 디부티릴-cGMP를 투여하여, 잇따른 3 시간 10분에 걸쳐 IASP가 15% 저하됨이 밝혀졌다.

이들 결과는 cGMP 모의물질이 항문 괄약근 긴장의 이완에 효과가 있음을 시사하며, 더욱 중요하게는 NO 공여체 및 cGMP 모의물질을 조합 사용하면 NO 공여체의 작용이 신속히 개시됨으로써 상당한 잇점이 있음과, cGMP 모의물질에 의해 생성된 이완 지속기가 더 연장됨을 시사한다.

실시예 2

본 실시예는 래트의 항문내 괄약근 이완 모델에서 포스포디에스테라제 억제제의 효과를 설명한다.

전술한 것과 동일한 과정을 사용하여 1-메틸-2-피롤리돈 중의 5% 자프리나스트 용액 20 μℓ를 적용하여 부형제 단독 치료에 비해 32분에 걸쳐 IASP가 21%까지 평균 감소되었다. 포스포디에스테라제 억제제의 효과는, 두통 및 NO 공여체를 단독으로 높은 용량으로 사용할 때 관찰되는 기타 역반응 없이 신속한 개시 및 지연된 괄약근 이완을 나타내는 NO 공여체, 예컨대 니트로글리세린의 최소 농도에 의해 추가로 향상될 수 있다.

실시예 3

본 실시예는 래트의 항문내 괄약근 수축/이완 모델에서 칼륨 채널 개방제(미녹시딜)의 효과를 설명한다.

전술한 것과 동일한 실험 과정에 따라, 62.5% 프로필렌 글리콜 중의 미녹시딜 4% 용액 20 μℓ를 일회 투여한 결과, 치료 후 2.5시간에 걸쳐 IASP가 64% 감소되었다. 부형제만을 사용하면 IASP에 미치는 영향은 거의 없었다(도 5 참조).

실시예 4

본 실시예는 포스포디에스테라제 억제제 및 기타 시약을 사용하여 항문 질환 관련 통증(예, 급성 및 만성 항문열)을 감소시켜서 개체의 항문 질환을 치료하는 방법을 설명한다.

심각한 항문 통증을 갖는 환자(특히 장 운동 도중 및 장 운동 후)에게 자프리나스트, 자프리나스트 및 니트로글리세린, 미녹시딜, 니트로글리세린 및 cGMP 모의물질, 이소프로테레놀 또는 실데나필을 일일 1회 내지 3회 또는 항문 통증을 효과적으로 감소시키는 데 필요한 횟수로 투여하여 치료할 수 있다. 통증 감소(평균 통증 및/또는 순화 통증의 감소로

표시됨)를 조사하고, 그 통증 감소 시간 또한 조사하였다. 항문 통증 완화에 효과적인 처방은 궁극적으로 이들 항문직장 질환의 해소에 효과적이다. 추가로, 질환의 재발을 효과적으로 막을 수 있으며, 두통, 어지럼증 및 저혈압과 같은 부작용을 최소로 하거나 또는 부작용이 없는 약물은 치료상 큰 잇점이 있다.

실시예 5

본 실시예는 포스포디에스테라제 억제제 및 기타 시약을 사용하여 급성 및 만성 항문열 치유를 촉진하는 항문 질환의 치료 방법을 설명한다.

항문열을 지닌 환자에게 자프리나스트, 자프리나스트 및 니트로글리세린, 미녹시딜, 니트로글리세린 및 cGMP 모의물질, 이소프로테레놀 또는 실데나필을 일일 1회 내지 3회 또는 치유를 효과적으로 촉진시키는 데 필요한 횟수로 투여하여 치료할 수 있다. 치유 효과는 관찰된 항문열의 재상피형성을 개선시킴으로써 나타났으며, 완전 치유에 필요한 시간과 함께 조사할 수 있다. 항문열 치유에 효과적인 요법은 궁극적으로 이들 항문직장 질환을 완치시킨다. 또한, 질환의 재발을 효과적으로 막을 수 있으며, 두통과 같은 부작용을 최소로 하거나 또는 부작용이 없는 약물은 의약상 큰 잇점이 있다.

실시예 6

본 실시예는 치질성 증상 또는 질환을 지닌 환자의 출혈을 감소시키는 방법을 설명한다.

치질성 증상 또는 질환을 지닌 환자에게 자프리나스트, 자프리나스트 및 니트로글리세린, 미녹시딜, 니트로글리세린 및 cGMP 모의물질, 이소프로테레놀 또는 실데나필을 일일 1회 내지 3회 또는 출혈을 효과적으로 감소시키고 치유를 효과적으로 촉진시키는 데 필요한 횟수로 투여하여 치료할 수 있다. 출혈 감소 또는 통증 감소로 나타나는 질환 해소 효과는 치유에 필요한 시간과 함께 조사할 수 있다. 치질성 증상 개선에 효과적인 요법은 궁극적으로 이들 항문직장 질환을 완치시킨다. 또한, 질환의 재발을 효과적으로 막을 수 있으며, 두통과 같은 부작용을 최소로 하거나 또는 부작용이 없는 약물은 의약상 큰 잇점이 있다.

실시예 7

살부타몰 1.0 g, 카르보폴 1342 USP 0.6 g, 프로필렌 글리콜 35.44 g, 탈수 에탄올 USP 15.16 g, 이소프로필 알콜 USP 15.16 g, 2.5% 올레산, pH를 6.0에서 7.0으로 조절하기 위한 트리에탄올아민 HCl 1N, 부틸화 히드록시톨루엔 NF 0.05 g, 및 정제수 USP 29.72 g을 포함하는 기제 겔의 조성물을 제조하였다. 동일한 겔 기제에 다른 농도의 살부타몰을 첨가하여 치료학적 유효 복용단위를 만들 수 있다. 이것은 또한 올레산과 같은 겔 기제 부형제와 기타 β-작용제의 농도를 조절하여 만들 수도 있다.

실시예 8

국소 조성물의 한 예는 0.05 내지 1% 실데나필, 75%(w/w) 백색 페트롤륨 USP, 4%(w/w) 파라핀 왁스 USP/NF, 라놀린 14%(w/w), 2% 소르비탄 세스퀴올레이트 NF 및 4% 프로필렌 글리콜 USP를 항문직장 부위에 대한 치료 유효 복용량으로 포함한다. 전형적으로, 항문직장 질환(예, 항문열, 항문 궤양 및 치질성 질환)과 관련된 징후 및/또는 증상을 감소시키기 위해 실데나필 연고 50 ㎎ 내지 600 ㎎을 항문직장 영역에 적용할 수 있다. 실데나필의 국소 조직에 대한 결합을 촉진시키거나 또는 고통받는 조직에 대한 흡수를 개선시킬 수 있는 부형제로 실데나필의 비를 조절함으로써

실데나필의 농도 또는 기타 포스포디에스테라제 억제제의 농도를 다양화할 수 있다.

국소 조성물의 또 다른 실시 형태는 0.1% 농도의 니트로글리세린 및 0.1% 농도의 실데나필을 포함한다. 이것을 전술한 것과 동일한 연고 기제에 혼입할 수 있다. 이 조성물은 조성물의 50 ㎎ 내지 1.5 g이 고통 받는 항문직장 조직에 투여되어 소정의 치료 효과를 달성하는 계측 투여 장치로부터 국소적으로 적용할 수 있다.

또 다른 치료 요법은 항문직장 질환으로 고통 받는 환자에게 경구 실데나필 정제와 국소 니트로글리세린 연고를 모두 제공하는 것이다. 이들 두 가지 투여 형태는 최상의 효능과 환자에 대한 최상의 적응성을 제공하는 조합으로 사용될 수 있다.

실시예 9

아미노틸린 국소용 분무 조성물은 2 oz의 펌프 스프레이 병 중에 0.1 내지 5.0 %(w/w) 아미노틸린, 아세틸화 라놀린 알콜, 알로에 베라, 부탄, 세틸 아세테이트, 히드로플루오로카본, 메틸 파라벤, PEG-8 라우레이트 및 폴리소르베이트 80를 포함한다. 아미노필린 또는 기타 비특이적인 포스포디에스테라제 억제제의 농도를 0.5% 내지 5%사이에서 변화시킬 수 있다. 현재 조성물 중에 있는 히드로플루오로카본 대신 다른 비히드로플루오로카본 분사제 또한 사용할 수 있다. 이 조성물을 고통 받는 조직상에 직접 하루에 일회 내지 4회 분무하여 항문직장 질환의 징후 및/또는 증상을 목적하는 수준으로 완화시킬 수 있다. 이 조성물은 또한 즉각적인 국소 통증 완화를 제공하는 메탄올 및 벤조카인을 포함할 수 있는 반면, 아미노필린은 더 오래 지속되는 항문 괄약근 압력을 제공한다.

실시예 10

기제 크리임 조성물은 프라조신 염산염(2.0% w/w) 2 g, 정제수 USP 54.3 g, Sepigel 305 2 g, Crodamol 4.5 g, 글리세린 5.0 g, 참기름 6.0 g, 백색 페트롤륨 USP 15.0 g, 라놀린 USP 2.0 g, 1,3-부틸렌 글리콜 7.0 g, 메틸파라벤 0.2 g, 및 실리콘 HL88 2.0 g을 포함한다.

기저 크리임은, 우선 수성 대 비수성, 즉 오일상 크리임 성분을 별도로 혼합함으로써 제조할 수 있다. 일단 프라조신 염산염을 포함하는 수성층을 잘 혼합한 후, 계측된 오일층을 수성층내로 서서히 교반하여 균질 크리임 기제를 형성하였다.

실시예 11

실데나필, 타입 V 포스포디에스테라제인 특이적 억제제를 항문열(급성 또는 만성 항문열) 또는 기타 항문직장 질환을 진단 받은 환자에게 정제로 경구 투여하거나, 비경구 투여하거나 또는 국소적으로 적용시킬 수 있다. 실데나필을, 특히 항문직장 질환으로 고통받는 환자의 경우, 일일 일회에서 3회까지 8 주간 투여하여 항문직장 질환 관련 징후 및 증상을 감소시켰다.

국소 적용의 경우, 계측 투여용 장치로 측정된 실데나필을 함유하는 크리임 약 50 내지 약 900 ㎎을 0.02% 내지 5%의 농도로, 도포기 또는 손으로 일일 일회에서 4회로 고통받는 항문직장 부위에 적용하여 목적하는 치료 효과를 달성할 수 있다. 별법으로, 경구 및 국소 치료는 최상의 치료 효과를 달성하도록 규정된 요법으로 사용될 수 있다.

실시예 12

포스포디에스테라제 억제제, 예컨대 아미노필린을 항문열(급성 또는 만성 항문열) 또는 기타 항문직장 질환을 진단 받은 환자에게 정제로 경구 투여하거나, 비경구 투여하거나 또는 국소적(예, 크리임)으로 적용시킬 수 있다. 국소 적용의 경우, 계측 투여용 장치로 측정된 크리임 약 50 내지 약 900 ㎎을 도포기 또는 손으로 일일 일회에서 4회 고통받는 항문직장 부위에 적용하여 목적하는 치료 효과를 달성할 수 있다.

실시예 13

β-아드레날린성 작용제, 예컨대 살부타몰을 좌약 복용 형태로 항문열(급성 또는 만성 항문열) 또는 기타 항문직장 질환을 진단 받은 환자에게 적용할 수 있다. 좌약 적용의 경우, 좌약 유닛 약 300 ㎎ 내지 약 3 g을 도포기 또는 손으로 일일 일회에서 4회 고통받는 항문직장 부위에 적용하였다. 일단 좌약이 항문 개구에서 용융되면, 그 복용 형태로부터 방출된 살부타몰이 목적하는 치료 효과를 달성하는 데 사용될 수 있다.

실시예 14

α-아드레날린성 길항제, 즉 프라조신을 국소 분무기로 치질성 질환을 진단받은 환자에게 단독으로 또는 국소 마취제(예, 리도카인) 또는 혼합된 β_2- 및 β_3-아드레날린성 작용제(예, 살부타몰) 또는 PDE IV 억제제(예, 아리플로(SB207499), RP73401, CDP840, 롤리프람 및 LAS31025)와 함께 적용할 수 있다. 프라조신은 분무기로 분사제와 함께 고통받는 부위에 직접 적용할 수 있으며, 국소 통증 및 항문괄약근 긴장항진을 완화시키는 데 필요한 만큼 사용할 수 있다. 궁극적으로, 프라조신을 적용하면 치질성 질환이 치유된다.

본 명세서에 기술된 실시예 및 실시 형태는 단지 설명의 목적으로 제시된 것것으로서, 명세서 기재 내용에 비추어 다양한 수정 및 변형이 당업자에게는 자명한 것이며, 이는 본 발명의 취지 및 정신, 그리고 첨부된 청구의 범위 내에 포함된다. 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 전체 목적상 균등 범위내에서 본 명세서에 참고로 인용된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

NO 공여체와, 포스포디에스테라제 타입 II 억제제, 포스포디에스테라제 타입 IV 억제제, 포스포디에스테라제 타입 V 억제제, 비특이적인 포스포디에스테라제 억제제, 초과산화물 스캐빈저, β-아드레날린성 작용제, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 및 평활근 이완제로 이루어진 군 중에서 선택된 제2 시약과, 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환 치료 및 관련 통증 제어용 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 NO 공여체는 니트로글리세린, L-아르기닌, SNAP, GSNO 및 SIN-1로 이루어진 군 중에서 선택되며, 상기 제2 시약은 초과산화물 디스무타제 및 화학적 초과산화물 디스무타제 모의물질로 이루어진 군 중에서 선택된 초과산화물 스캐빈저인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 담체는 국소적 용도로 배합되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 제2 시약은 포스포디에스테라제 타입 II 억제제, 포스포디에스테라제 타입 IV 억제제, 포스포디에스테라제 타입 V 억제제 및 비특이적인 포스포디에스테라제 억제제로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 제2 시약은 β-아드레날린성 작용제로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 β-아드레날린성 작용제는 β_2-아드레날린성 작용제 및 β_3-아드레날린성 작용제로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 제2 시약은 ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8.

포스포디에스테라제 억제제와 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환 치료 및 관련 통증 제어용 조성물.

청구항 9.

제8항에 있어서, 상기 포스포디에스테라제 억제제는 포스포디에스테라제 타입 II 억제제, 포스포디에스테라제 타입 IV 억제제, 포스포디에스테라제 타입 V 억제제 및 비특이적인 포스포디에스테라제 억제제로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10.

제9항에 있어서, β-아드레날린성 작용제, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, α_1-아드레날린성 길항제, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, 에스트로겐, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 및 평활근 이완제로 이루어진 군 중에서 선택된 시약을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11.

β-아드레날린성 작용제와 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환 치료 및 관련 통증 제어용 조성물.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 β-아드레날린성 작용제는 β_2-아드날린성 작용제, β_3-아드레날린성 작용제 및 이들의 조합물로 이루어진 군 중에서 선택된 이소 형태의 수용체에 대해 특이적인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13.

제11항에 있어서, 상기 β-아드레날린성 작용제는 이소프로테레놀인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14.

제11항에 있어서, cAMP-가수분해용 PDE 억제제, 비특이적인 PDE 억제제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 및 평활근 이완제로 이루어진 군 중에서 선택된 시약을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15.

ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제와 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환 치료 및 관련 통증 제어용 조성물.

청구항 16.

제15항에 있어서, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, 에스트로겐, α_1-아드레날린성 길항제, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제 및 평활근 이완제로 이루어진 군 중에서 선택된 시약을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17.

α_1-아드레날린성 길항제와 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환 치료 및 관련 통증 제어용 조성물.

청구항 18.

제17항에 있어서, cAMP-가수분해용 포스포디에스테라제 억제제, 에스트로겐 및 평활근 이완제로 이루어진 군 중에서 선택되는 시약을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19.

제17항에 있어서, 상기 cAMP-가수분해용 포스포디에스테라제 억제제는 포스포디에스테라제 타입 IV 억제제인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20.

cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제와 L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환 치료 및 관련 통증 제어용 조성물.

청구항 21.

cGMP 의존성 단백질 키나아제 활성화제와 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환 치료 및 관련 통증 제어용 조성물.

청구항 22.

임의로 평활근 이완제와 혼합된 비특이적인 시클릭 뉴클레오디트-의존성 단백질 키나아제 활성화제를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환 치료 및 관련 통증 제어용 조성물.

청구항 23.

치료학적 유효량의 NO 공여체와, 포스포디에스테라제 타입 II 억제제, 포스포디에스테라제 타입 IV 억제제, 포스포디에스테라제 타입 V 억제제, 비특이적인 포스포디에스테라제 억제제, 초과산화물 스캐빈저, β-아드레날린성 작용제, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 및 평활근 이완제로 이루어진 군 중에서 선택된 제2 시약을 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어를 요하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어 방법.

청구항 24.

제23항에 있어서, 상기 NO 공여체와 상기 제2 시약을 함께 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25.

제23항에 있어서, 상기 제2 시약을 상기 NO 공여체보다 먼저 투여하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 26.

제23항에 있어서, 상기 항문직장 질환은 항문열인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 27.

포스포디에스테라제 억제제를 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어를 요하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어 방법.

청구항 28.

제27항에 있어서, β-아드레날린성 작용제, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 및 평활근 이완제로 이루어진 군 중에서 선택된 제2 시약을 상기 개체에 투여하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 29.

β-아드레날린성 작용제를 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어를 요하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어 방법.

청구항 30.

제29항에 있어서, cAMP-의존성 단백질 키나아제 활성화제, α_1-아드레날린성 길항제, 에스트로겐, L-타입 Ca^{2+} 채널 차단제, ATP-감작성 K^+ 채널 활성화제 및 평활근 이완제로 이루어진 군 중에서 선택된 제2 시약을 상기 개체에 투여하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 31.

ATP-감작성 칼륨 채널 개방제 및 cAMP-매개 항문 괄약근 이완을 촉진하는 시약을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어를 요하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어 방법.

청구항 32.

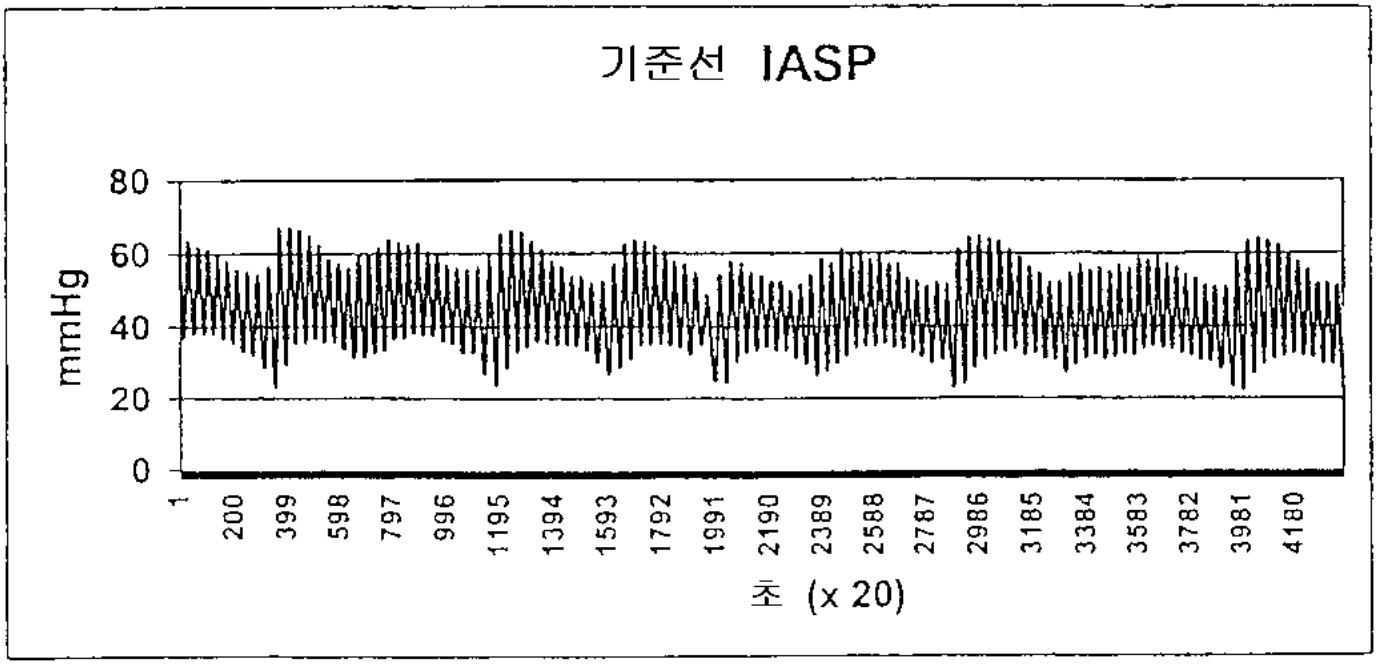
칼륨 채널 개방제를 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어를 요하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 치료학적 유효량은 개체의 항문 괄약근의 긴장항진을 감소시키는 분량인 것을 특징으로 하는 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어 방법.

청구항 33.

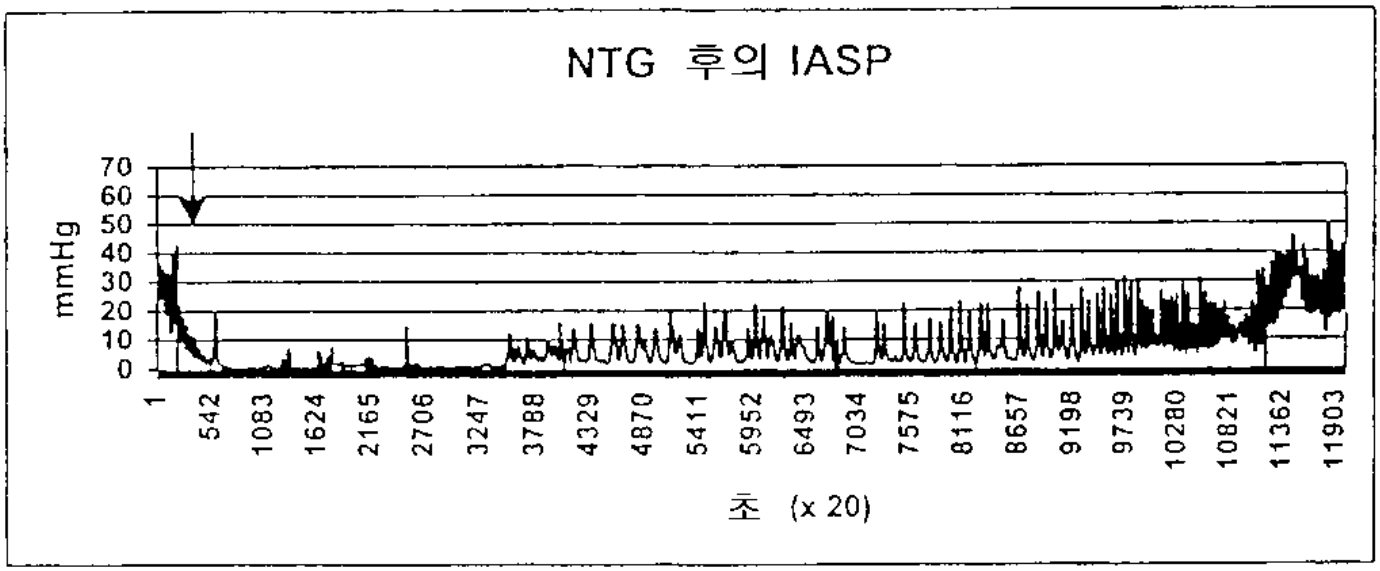
약학적으로 허용 가능한 담체 및 개체의 항문 괄약근 조직에서 시클릭 구아니딘 모노포스페이트 또는 시클릭 아데노신 모노포스페이트의 농도를 증가시키는 시약을 포함하는 조성물의 치료학적 유효량을 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어를 요하는 개체에게 투여함으로써 개체의 항문 괄약근의 긴장항진을 감소시키는 것을 특징으로 하는 항문직장 질환의 치료 및 관련 통증의 제어 방법.

도면

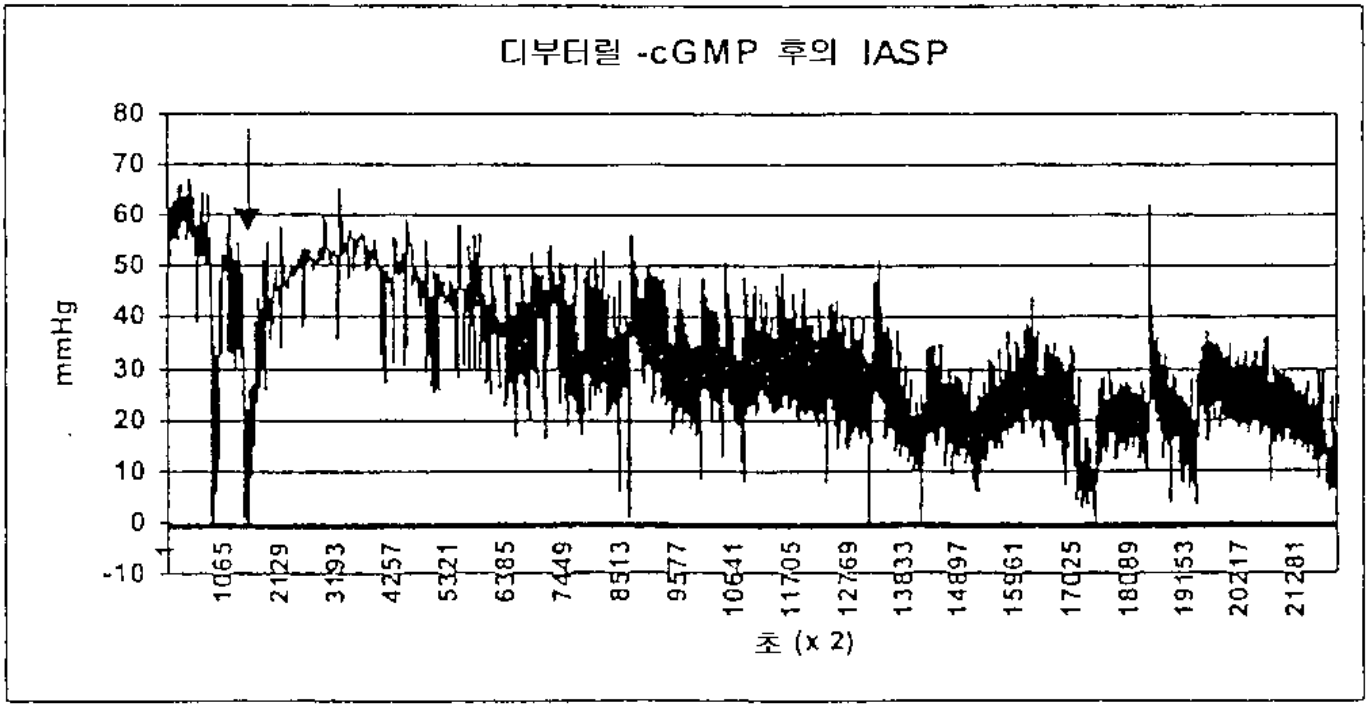
도면 1


기준선 IASP
mmHg
80
60
40
20
0
1
200
399
598
797
996
1195
1394
1593
1792
1991
2190
2389
2588
2787
2986
3185
3384
3583
3782
3981
4180
초 (x 20)

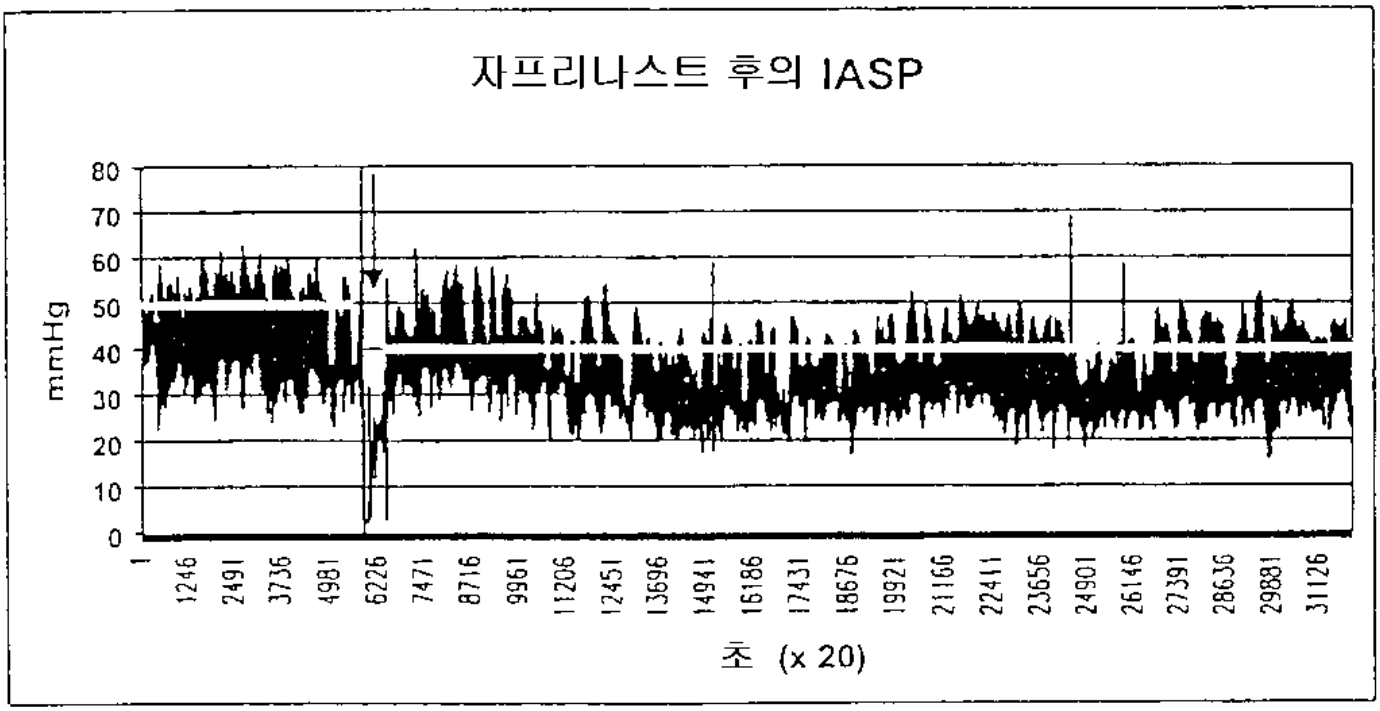
도면 2


NTG 후의 IASP
mmHg
70
60
50
40
30
20
10
0
1
542
1083
1624
2165
2706
3247
3788
4329
4870
5411
5952
6493
7034
7575
8116
8657
9198
9739
10280
10821
11362
11903
초 (x 20)

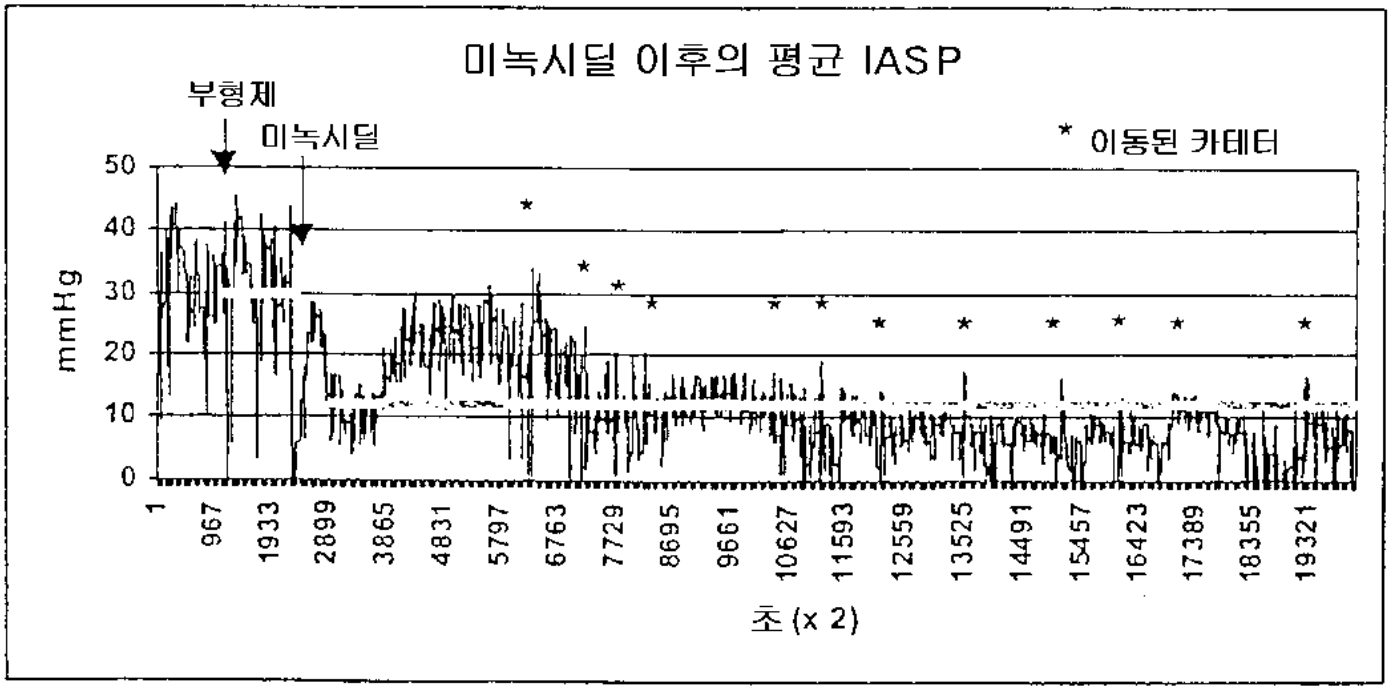
도면 3


디부터릴 -cGMP 후의 IASP
mmHg
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
1
1065
2129
3193
4257
5321
6385
7449
8513
9577
10641
11705
12769
13833
14897
15961
17025
18089
19153
20217
21281
초 (x 2)

도면 4


자프리나스트 후의 IASP
mmHg
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
1246
2491
3736
4981
6226
7471
8716
9961
11206
12451
13696
14941
16186
17431
18676
19921
21166
22411
23656
24901
26146
27391
28636
29881
31126
초 (x 20)

도면 5


미녹시딜 이후의 평균 IASP
부형제
미녹시딜
* 이동된 카테터
mmHg
50
40
30
20
10
0
1
967
1933
2899
3865
4831
5797
6763
7729
8695
9661
10627
11593
12559
13525
14491
15457
16423
17389
18355
19321
초 (x 2)