

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/557

(11) 공개번호 10-2005-0044582
(43) 공개일자 2005년05월12일

(21) 출원번호 10-2004-7007819
(22) 출원일자 2004년05월21일
번역문 제출일자 2004년05월21일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2002/002108
국제출원출원일자 2002년11월20일

(87) 국제공개번호 wo 2003/043619
국제공개일자 2003년05월30일

(30) 우선권주장 0103936-1 2001년11월23일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 레만,안데르스
스웨덴 에스-43183뮐른달아스트라제네카알앤드디뮐른달

(74) 대리인 장수길
김영

심사청구 : 없음

(54) 위식도 역류 질환의 치료를 위한 신규한 용도

명세서

기술분야

본 발명은 일과성 하부 식도 괄약근 이완 (TLESR, transient lower esophageal sphincter relaxation)을 억제하기 위한 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 역류증 (regurgitation), 예를 들어 소아성 역류증, 폐 질환, 만성 후두염 및 천식의 치료 뿐만 아니라 위식도 역류 질환 (GERD, gastroesophageal reflux disease)의 치료를 위한 카나비노이드 수용체 작용제에 관한 것이다.

배경기술

하부 식도 괄약근 (LES, lower esophageal sphincter)은 간헐적으로 이완되기 쉽다. 그 결과, 기계적 장벽이 일시적으로 손실되기 때문에 위로부터의 유체가 식도 내로 통과할 수 있게 되는데, 이하 이 현상을 "역류 (reflux)"로서 칭한다.

위식도 역류 질환 (GERD)은 가장 흔한 상부 위장관 질환이다. 현행 약물 요법은 위산 분비를 감소시키거나, 또는 식도 내의 산을 중화시키는 것을 목적으로 한다. 역류 배후의 주요 메카니즘은 저긴장성 하부 식도 괄약근에 의존하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 예를 들어 문헌 [Holloway & Dent(1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535]에는 대부분의 역류가 일과성 하부 식도 괄약근 이완 (TLESR) 동안 일어나고, 다시 말해서 역류가 연하 작용에 의해 자극받지 않는 것으로 나타나 있다. 또한, 통상적으로 위산 분비는 GERD 환자에게 통상적인 것으로 나타나 있다.

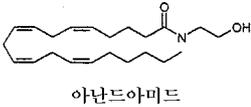
GERD는 위 내용물의 식도 내로의 역류에 의해 기인하며, 흉통 및 기타 대표적 증상을 유발시킨다. 대부분의 경우에, 식도 말단에 염증이 진전된다 (식도염). 위산의 생성을 억제함으로써, 증상과 식도염이 모두 개선된다는 것은 오랫동안 공지되어 있는 사실이다. 그러나, 몇몇 환자는 위산 분비를 충분히 조절함에도 불구하고 계속해서 증상이 나타나기도 한다. 기타 유해성 인자가 역류하는 것은 상기 증상에 대한 원인으로 간주되고 있다. 대부분의 경우, 담즙산의 중요성에 관심이 집중되어 있고, GERD가 심각한 정도로 진전되는 것은 식도가 담즙산에 노출되는 정도와 관련되어 있다.

실제로, 용어 카나비노이드는 약 60 개의 분자를 포함하는 대마 (*Cannabis sativa*)의 주요 성분을 의미하지만, 또한 광범위하게는 내인성 카나비노이드 및 두개의 공지된 카나비노이드 수용체 CB1 및 CB2와 상호 작용하는 다양한 화합물을 포함한다. 최근, 이전에 알려지지 않았던 아형 카나비노이드 수용체가 존재하는 것은 문헌 [Mol. Pharmacol.(2001), 60: pp. 155-163, PNAS (1990), 96: pp. 14136-14141]에 제안되어 있다. 카나비노이드 수용체는 G-단백질-커플링된 상과 (superfamily)에 속하고, CB1 수용체는 주로 중추신경계 내에 존재하고, 보다 드물게는 말초 조직에 존재하는 한편 (문헌 [Nature (1990), 346: pp. 561-564] 참조), CB2 수용체는 말초 조직에 존재하고, 주로 면역 기능과 관련된 세포 및 조직에 한정되어 있다 (문헌 [Nature (1993), 365: pp. 61-65] 참조).

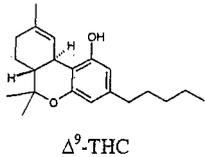
최근까지는 네가지의 주요한 카나비노이드 수용체 작용제의 화학 군이 공지되어 있다:

1) 동물-유래 카나비노이드인 에이코사노이드 및 그의 유사체.

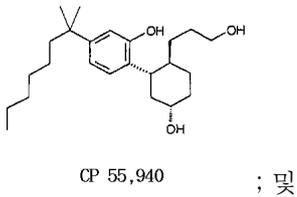
아난드아미드는 상기 군의 일례이다:



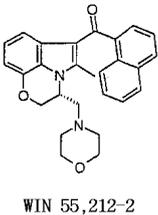
2) Δ^9 -THC(Δ^9 -테트라히드로카나비놀)과 같은, 식물-유래 카나비노이드인 고전적 카나비노이드 및 그의 유사체:



3) 화이자 (Pfizer)에 의해 개발된 CP 55,940과 같은 비고전적 카나비노이드:



4) 스티어링 윈드롭 (Sterling-Winthrop)에 의해 개발된 WIN 55,212-2와 같은 아미노알킬인돌 카나비노이드:



최근까지 유일하게 의약품 승인을 얻었던 카나비노이드는 고전적 카나비노이드 과 (family)에 속한다. 일반명으로 드로나비놀 (Dronabinol)을 갖는 Δ^9 -THC는 미국에서 상표명 마리놀 (Marinol, 등록상표) 하에 등록되어 있고, 항암제에 의해 유발된 욕지기를 억제하고, 식욕을 촉진시킴으로써 AIDS 환자의 체중 감소를 극복하기 위한 용도로 사용한다. 나빌론 (Nabilone)은 엘리 릴리 (Eli Lilly)에 의해 개발되어 캐나다, 영국 및 아일랜드 공화국에서 상표명 세사메트 (Cesamet, 등록상표) 하에 등록되어 있는 합성 유도체이며, 암 화학요법에 의해 유발된 욕지기 및 구토를 억제하기 위한 용도로 사용한다.

CB₁ 및 CB₂ 수용체 리간드에 대한 약리학적 개관은 문헌 [Pertwee, R.G. in Curr. Med. Chem.(1999) 6: pp. 635-664]에 기재되어 있다. 추가로, 이해를 돕기 위해, 이하에 인용되는 참고 문헌 뿐만 아니라 예를 들어, 문헌 [Barth F. Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8(3): pp. 301-313]; [Pertwee, R.G. Exp. Opin. Invest. Drugs (2000) 9(7): pp. 1553-1571]; [Goy, P.; Jagerovic, N. Exp. Opin. Ther. Patents (2000)10(10): pp. 1529-1538]을 참조한다.

이썸 리서치 디벨롭먼트 (Yissum Research Development)의 WO 01 / 32169에는 CB₂ 수용체 상에 작용하는 특이적 화합물을 투여함으로써, 특히, 통증, 위장관 질환 및 자가면역 질환을 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물에 관하여 기재되어 있다. 염증성 장 질환 (IBD, Inflammatory Bowel Disease)은 본 명세서에 기재된 화합물에 대하여 시험하는 질병 중 하나이다.

본 발명의 목적은 역류를 예방함으로써, 일과성 하부 식도 괄약근 이완 (TLESR)을 억제하기 위한 신규의 방법을 발견하는 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명의 목적은 역류증, 예를 들어 소아성 역류증, 폐 질환, 만성 후두염 및 천식의 치료 뿐만 아니라 위식도 역류 질환 (GERD)의 치료를 위한 신규의 개선된 방법을 찾는 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 이르러, 카나비노이드 수용체 작용제가 일과성 하부 식도 괄약근 이완 (TLESR)을 억제하여, 위식도 역류 질환 (GERD)의 치료용으로 사용될 수 있다는 것을 놀랍게도 발견하였다.

따라서, 본 발명은 일과성 하부 식도 괄약근 이완 (TLESR)을 억제하는 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 다른 측면은 역류 예방용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 위식도 역류 질환 (GERD)을 치료하는 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다. 역류증을 효과적으로 치료하는 것은 역류된 위 내용물의 흡인으로 인한 폐 질환을 치료할 뿐만 아니라 예방하는 중요한 방법이다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 역류증을 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다.

소아성 역류증을 효과적으로 치료하는 것은 역류된 위 내용물의 흡인으로 인한 폐 질환을 치료할 뿐만 아니라 예방하는데 중요하고, 성장 장애, 특히 섭취된 영양물의 과도한 손실로 인한 성장 장애를 관리하는데 중요한 방법이다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면은 소아성 역류증 치료용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 성장 장애 치료용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 폐 질환 치료 또는 예방용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다. 치료하고자 하는 폐 질환이 특히 역류된 위 내용물의 흡인에 의한 것일 수 있다.

본 발명의 또다른 측면은 역류-관련 천식과 같은 천식 치료 또는 예방용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 만성 후두염 치료 또는 예방용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 일과성 하부 식도 괄약근 이완 (TLESR)을 억제할 필요가 있는 대상체에게, 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제를 투여하는, 일과성 하부 식도 괄약근 이완 억제 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 역류를 예방할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제를 투여하는, 역류 억제 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 위식도 역류 질환 (GERD)을 치료할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 또는 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제를 투여하는, 위식도 역류 질환 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 역류증을 치료할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 또는 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제를 투여하는, 역류증의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 소아성 역류증을 치료할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 또는 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제를 투여하는, 소아성 역류증의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 폐 질환을 치료할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 또는 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제를 투여하는, 폐 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 치료하고자 하는 폐 질환이 특히 역류된 위 내용물의 흡인에 의한 것일 수 있다.

본 발명의 또다른 측면은 성장 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 또는 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제를 투여하는, 성장 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 역류-관련 천식과 같은 천식을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 만성 후두염을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 상기 기재된 징후 중 어느 하나에 있어서, CB1 카나비노이드 수용체에 대한 감수성을 갖는 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 또다른 측면은 상기 기재된 징후 중 어느 하나에 따른, CB2 카나비노이드 수용체에 대한 감수성을 갖는 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 목적에 따라, 용어 "작용제"는 전체 작용제 뿐만 아니라 부분 작용제를 포함하며, "부분 작용제"는 카나비노이드를 전체적으로 활성화시키지 않고 부분적으로 활성화시킬 수 있는 화합물로서 이해할 수 있다.

이하 사용되는 용어 "카나비노이드 수용체 작용제"는 전체 카나비노이드 수용체 작용제 또는 부분 카나비노이드 수용체 작용제 뿐만 아니라 간접 카나비노이드 수용체 작용제를 포함한다. 이하 사용되는 용어 "간접 카나비노이드 수용체 작용제"는 효소 지방산 아미노하이드롤라제 (FAAH, fatty acid aminohydrolase)에 대한 억제제 뿐만 아니라 효소 아난드아미드

수송체 (ANT, anandamide transporter)에 대한 억제제를 의미한다. ANT 또는 FAAH 에 대한 억제제는 카나비노이드 수용체에서의 엔도카나비노이드의 농도를 증가시킴으로써, 간접 카나비노이드 수용체 작용제로서 유용하므로, TLESR을 억제하는데 유용하다.

이하 사용되는 용어 "TLESR", 즉 일과성 하부 식도 괄약근 이완은 문헌 [Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penagini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, pp. 601-610]에 따라 정의한다.

용어 "역류"는 역류 시에 기계적 장벽이 일시적으로 손실되기 때문에, 위로부터 유체가 식도 내로 통과할 수 있는 것으로 정의한다.

용어 "GERD", 즉 위식도 역류 질환은 문헌 [Heerwarden, M.A., Smount A.J.P.M.,2000; Diagnosis of reflux disease. Bailliere's clin. Gastroenterol. 14, pp. 759-774]에 따라 정의한다.

용어 "역류증"은 소화되지 않은 음식 및 위액이 압박 방출되는 것으로 정의한다.

용어 "폐 질환"은 폐의 정상 기능에서 벗어나거나 단절되는 것으로 정의한다.

용어 "후두염"은 후두의 염증으로, 인후의 건조 및 미란, 천소리, 기침 및 연하 장애의 상태로 정의한다. 용어 "만성"은 장기간에 걸쳐 지속하는 것으로 정의한다.

천식은 기도의 염증성 장애이고, 쉼썩거림, 호흡 곤란, 가슴 조임 및 기침의 주기적 발작을 특징으로 한다. 용어 "역류-관련 천식"은 문헌 [Richter, J.E. 2000; Gastroesophageal Reflux Disease and Asthma: The Two Are Directly Related. Am. J. Med. 108 (4A), pp. 153S-158S]에 따라 정의한다.

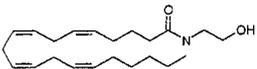
본 발명의 한 측면은 본 발명에 따라 사용된 카나비노이드 수용체 작용제가 약 4 내지 24 시간의 효과 지속 시간을 갖는다. 용어 "지속 시간"은 개시 시간에서 효과가 더이상 측정되지 않는 시간까지로 정의한다.

특히, 카나비노이드 수용체 작용제의 네가지 주요한 화학적 카테고리에 속하는 카나비노이드 수용체 작용제의 용도는 본 발명의 범주에 포함된다. 따라서, 에이코사노이드 및 그의 유사체; 고전적 카나비노이드 및 그의 유사체; 비고전적 카나비노이드 및 그의 유사체; 및 아미노알킬인돌 카나비노이드 및 그의 유사체는 본 발명에 특히 유용하다.

카나비노이드 (CB) 수용체에 대한 작용성, 간접 작용성 또는 부분 작용성, 및 친화성을 갖는, 본 발명에 유용한 특이적 화합물은 하기 화합물이다:

I) 에이코사노이드 CB 수용체 작용제:

- 하기 화학식의 화합물 **아난드아미드** (예. 영국 브리스톨에 소재한 토크리스 쿡슨 (Tocris Cookson)으로부터 시판);

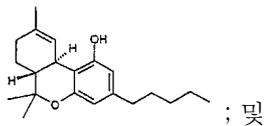


- 아라키도닐-2'-클로로에틸아미드 (**ACEA**, 영국 브리스톨에 소재한 토크리스 쿡슨으로부터 시판)로 공지된 에이코사-5,8,11,14-테트라에노산 (2-클로로에틸)-아미드; 및

- 아라키도닐 시클로프로필아미드 (**ACPA**, 영국 브리스톨에 소재한 토크리스 쿡슨으로부터 시판)로 공지된 에이코사-5,8,11,14-테트라에노산 시클로프로필아미드.

II) 고전적 CB 수용체 작용제:

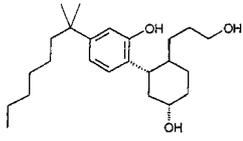
- 화학명 6,6,9-트리메틸-3-펜틸-6a,7,8,10a-테트라히드로-6H-벤조[c]크로멘-1-올인 하기 화학식의 화합물 Δ^9 -THC (Δ^9 -테트라히드로카나비놀, 시그마-알드리히로부터 시판), 및 거울상 이성질체 (-)- Δ^9 -테트라히드로카나비놀 [(-)- Δ^9 -THC]



- **HU-210** (영국 브리스톨에 소재한 토크리스 쿡슨으로부터 시판)로 공지된 (-)-(R,R)-6,6-디메틸-(1,1-디메틸헵틸)-1-히드록시-9-(히드록시메틸)-6a,7,10,10a-테트라히드로-6H-디벤조[b,d]피란, [11-히드록시- Δ^8 -THC-디메틸헵틸].

III) 비고전적 CB 수용체 작용제:

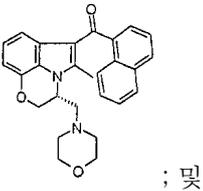
· 화학명이 5-(1,1-디메틸헵틸)-2-[5-히드록시-2-(3-히드록시프로필)-시클로헥실]-페놀 (영국 브리스틀에 소재한 토크리스 쿡슨으로부터 시판)인 하기 화학식의 CP 55,940;



· L-난트라돌 (CP 50,556)로 공지된 (-)-(6S,6aR,9R,10aR)-5,6,6a,7,8,9,10a-옥타히드로-6-메틸-3-[(R)-1-메틸-4-페닐부톡시]-1,9-페난트리딘디올-1-아세테이트.

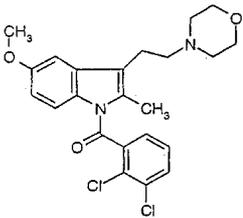
IV) 아미노알킬인들 CB 수용체 작용제:

· 화학명이 (2-메틸-3-모르폴린-4-일메틸-3,4-디히드로-5-옥사-2a-아자-아세나프틸렌-1-일-메탄)인 하기 화학식의 WIN 55,212-2 (영국 브리스틀에 소재한 토크리스 쿡슨으로부터 시판)

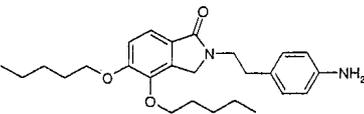


; 및

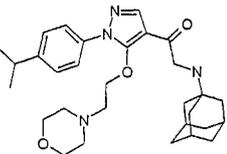
· 화학명이 (2,3-디클로로-페닐)-[5-메톡시-2-메틸-3-(2-모르폴린-4-일-에틸)-인돌-1-일]-메탄)인 하기 화학식의 L-768,242.



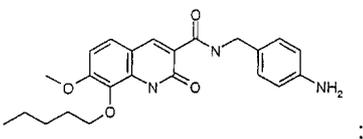
본 발명의 또다른 측면에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제는 WO 01 / 31169; WO 99 / 51560; EP 0860168; WO 97 / 00860; WO 01 / 32169에 기재되어 있고, 화합물 HU-308과 같은 카나비노이드 수용체 작용제는 WO 01 / 28497에 기재되어 있고, 화합물 AM-1703과 같은 카나비노이드 수용체 작용제는 WO 01 / 74763; WO 01 / 29007; WO 01 / 28557에 기재되어 있다. 또한, 본 발명에 따른 유용한 카나비노이드 수용체 작용제는 하기 화학식의 아릴아미드와 같은 WO 97 / 29079에 기재되어 있는 화합물;



하기 화학식의 피라졸과 같은 WO 98 / 41519에 기재되어 있는 화합물;

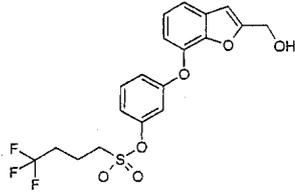


하기 화학식의 퀴놀린;



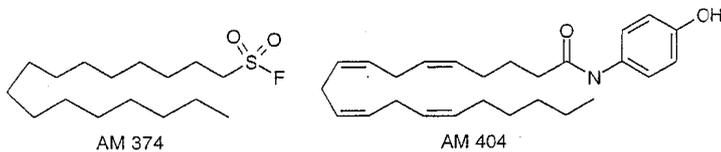
;

WO 98 / 37061에 기재되어 있는 화합물, 및 WO 00 / 10967에 기재되어 있는 화합물, 및 보다 특히 하기 화학식의 아릴술폰아미드이다.



본 발명에 따른 보다 더 유용한 화합물은 문헌 [F. Barth, Exp. Opin. Ther. Patents (1998) 8(3): pp.301-313]에 기재된 카나비노이드 수용체 작용제이고, 문헌 [P. Goya & N. Jagerovic in Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (10): pp.1529-1538]에 기재된 카나비노이드 수용체 작용제이다. 상기 기재된 특이적 카나비노이드 수용체 작용제 뿐만 아니라 상기 특허 출원의 임의의 대응 공보 중 어느 하나에 기재된 카나비노이드 수용체 작용제는 본 명세서에 언급됨으로써 내용이 포함되어 있다. 상기 카나비노이드 수용체 작용제의 리스트는 본 발명의 범주를 제한하는 한정적 리스트로 간주해서는 안된다.

본 발명에 따른 유용한 간접 카나비노이드 수용체 작용제의 예는 화합물 AM 374 [예를 들면, 칼바이오켄-노바바이오켄 코퍼레이션 (Calbiochem-Novabiochem Corporation)으로부터 시판] 및 AM 404 (예를 들면, 영국 브리스톨에 소재한 토크리스 쿡슨으로부터 시판)이다:



카나비노이드 수용체 작용제의 제약학적으로 허용가능한 염의 용도는 본 발명의 범주에 포함된다. 상기 염은 예를 들면, 염산과 같은 광산 (mineral acid)과 함께 형성된 염; 나트륨염 또는 칼륨염과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속염이다.

카나비노이드 수용체 작용제의 광학 이성질체의 용도는 본 발명의 범주에 포함된다. 비대칭 탄소 원자를 갖는 카나비노이드 수용체 작용제는 키랄 화합물이고, 비대칭 탄소 원자의 존재에 따라 카나비노이드 수용체 작용제는 이성질체의 혼합물의 형태, 특히 라세메이트의 형태, 또는 특정 거울상 이성질체와 같은 순수 이성질체의 형태로 존재할 수 있다.

제약 제제

임상용으로서, 본 발명에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제는 경구 투여용 제약 제제로 적당하게 제형할 수 있다. 또한, 직장 투여, 비경구적 투여 또는 임의의 기타 경로의 투여가 당해 제형 분야의 통상의 기술을 가진 자에게 고려될 수 있다. 따라서, 카나비노이드 수용체 작용제를 적어도 하나의 제약학적 및 약리학적으로 허용가능한 담체 또는 보강제와 함께 제형한다. 담체는 고체, 반고체 또는 액체 희석제의 형태일 수 있다.

본 발명에 따른 경구용 제약 제제를 제형함에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제는 락토오즈, 사카로즈, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로즈 유도체, 젤라틴과 같은 고형 분말 성분, 또는 기타 적당한 성분 뿐만 아니라 붕해제 및 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 왁스와 같은 윤활제와 혼합한다. 그 후, 혼합물을 과립화하거나 정제로 압축시킨다.

젤라틴 연질 캡슐은 본 발명의 활성 화합물 또는 활성 화합물들, 식물성 기름, 지방, 또는 젤라틴 연질 캡슐용으로 적당한 기타 부형제의 혼합물을 함유하는 캡슐로 제형할 수 있다. 젤라틴 경질 캡슐은 본 발명의 활성 화합물, 락토오즈, 사카로즈, 소르비톨, 만니톨, 감자 전분, 옥수수 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로즈 유도체, 젤라틴과 같은 고형 분말 성분과 혼합하여 함유할 수 있다.

직장 투여를 위한 투여 단위는 (i) 중성 지방 염기와 혼합된 활성 물질 (들)을 함유하는 좌약 형태; (ii) 식물성 기름, 파라핀 오일, 또는 직장용 젤라틴 캡슐에 적당한 기타 부형제의 혼합물 중에 활성 물질을 함유하는 직장용 젤라틴 캡슐의 형태; (iii) 기존의 미세 관장제의 형태; 또는 (iv) 투여 직전에 적당한 용매 중에 혼합하는 건조 미세 관장제의 형태로 제형할 수 있다.

경구 투여용 액체 제제는 활성 화합물, 및 당 또는 당 알콜, 및 에탄올, 물, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 이루어진 나머지 제제를 함유하는 용액제, 시럽 또는 현탁액제의 형태로 제조할 수 있다. 원한다면, 상기 액체 제제는 착색제, 풍미제, 사카린 및 카르복시메틸 셀룰로즈 또는 기타 증점제를 함유할 수 있다. 경구 투여용 액체 제제는 투여 직전에 적당한 용매 중에 혼합하는 건조 분말 형태로 제형할 수 있다.

비경구 투여용 용액제는 제약학적으로 허용가능한 용매를 기재로 하는 본 발명의 화합물의 용액으로서 제형할 수 있다. 상기 용액제는 안정화 성분 및(또는) 완충 성분을 함유할 수 있고, 앰플 또는 바이알의 형태의 단위 투여량으로 조제한다. 비경구 투여용 용액제는 투여 직전에 적당한 용매 중에 혼합하는 건조 제제로서 제형할 수 있다.

본 발명의 한 측면에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제는 환자 상태의 심각성에 따라 1일 1회 또는 2회 투여할 수 있다. 카나비노이드 수용체 작용제의 전형적인 1일 투여량은 0.1 - 500 mg (0.1 mg 및 500 mg 포함), 예를 들어, 0.1 - 100 mg의 범위 내에 있고, 상기 범위는 환자 상태의 심각성 뿐만 아니라 투여 경로, 환자의 나이 및 체중과 같은 각종 인자에 따라 달라진다.

생물학적 평가

TLESR 억제 활성 화합물에 대한 스크리닝

파블로프 슬링 (Pavlov sling)에 서 있도록 훈련된 래브라도 리트리버 (Labrador retrievers) 성인견 암컷과 수컷을 사용하였다. 점막에서 피부까지 식도 절개술을 행하고, 임의의 실험을 수행하기 전에 완전히 회복시키도록 한다.

운동성 측정

간단하게는, 약 17 시간 동안 물은 자유로 공급하면서 절식한 후, 식도 절개술을 통하여 멀티루멘 슬리브/사이드호울 어셈블리 [남호주 에틀레이드에 소재한 덴트슬리브 (Dentsleeve)로부터 시판]를 도입하여, 위 하부 식도 괄약근 (LES, lower esophageal sphincter) 압력 및 식도 압력을 측정한다. 상기 어셈블리는 저탄성 압력의 관류 펌프 (low-compliance manometric perfusion pump, 남호주 에틀레이드에 소재한 덴트슬리브로부터 시판)를 사용하여, 물로 관류시킨다. 공기-관류된 튜브를 입 방향으로 통과시켜 연하를 측정하고, LES 상부 3 cm의 안티모니 전극 모니터링된 pH를 측정한다. 모든 신호를 증폭시키고 10Hz의 개인용 컴퓨터 상에서 취득한다.

절식하지 않고 위/LES 상 III 모터 활성을 측정하여 기저선을 얻고, 플라세보 (0.9% NaCl) 또는 시험 화합물을 앓다리 정맥에 정맥 내 투여 (i.v., 0.5 ml / kg)한다. 정맥 내 투여한 지 10분 후에, 영양 죽 (10% 펩톤, 5% D-글루코즈, 5% 인트라리피드, pH 3.0)을 어셈블리의 중앙 루멘을 통하여, 100 ml / 분의 속도로 위에 붓고, 30 ml / kg의 최종 부피를 만든다. 음식물에 이어서 공기를 40 ml / 분의 속도로 주입한다. 영양물을 주입하기 시작하여 공기 주입을 종료하는데 걸린 실험 시간은 45분이다. 상기 공정은 TLESR을 유발하는 확실한 수단으로서 평가된다.

TLESR은 하부 식도 괄약근압 (위내압과 관련됨)이 1 mmHg/s 초과로 감소하는 것으로 정의한다. 연하 작용에 의해 유발된 것으로 분류되는 이완 경우의 개시 전 2 초 이하인 인두 신호보다 이완이 먼저 일어나서는 안된다. LES와 위 사이의 압력 차이는 2 mmHg 미만이어야 하고, 완전 이완 지속 시간은 1초 보다 길어야 한다.

실시예

실시예 1

토크리스 쿡슨 (영국 브리스톨에 소재함)로부터 구입한 아미노알킬인돌 카나비노이드 WIN 55,212-2를 래브라도 리트리버 성인견 암컷과 수컷에 대해 상기 기재된 시험 모델에 따라 시험하였다.

각각의 개에 대한 5 개의 선행 대조 실험에 대해 TLESR 억제율을 계산하고, 하기 표 1에 나타난 결과를 얻었다.

표 1.

화합물	투여량 [mg/kg]	억제율%±SEM(N)
WIN 55,212-2	0.003	20±18(4)
WIN 55,212-2	0.01	70±10(4)
WIN 55,212-2	0.03	82±1(4)
N=시험한 개의 수; SEM=평균의 표준 오차		

실시예 2

아미노알킬인돌 카나비노이드 L-768,242는 아스트라제네카 알앤디 [Astra-Zeneca R&D, 스웨덴 뫼른달에 소재함]로부터 문헌 [Bioorg. & Med. Chem. Lett. (1996); Vol. 6, No. 19, pp. 2263-2268]에 기재된 방법에 따라 합성하고, 상기 실시예 1 에서와 같이 시험하였다.

각각의 개에 대한 5개의 선행 대조 실험에 대해 TLESR 억제율을 계산하고, 하기 표 2에 나타난 결과를 얻었다.

표 2.

화합물	투여량 [μmol/kg]	억제율%±SEM(N)
L-768,242	0.3	8±21(4)
L-768,242	1	44±6(5)
L-768,242	5	63±5(4)
L-768,242	7	76±12(3)
N=시험한 개의 수; SEM=평균의 표준 오차		

실시예 3

피라졸 **SR141716A** (CB1 길항제)는 아스트라제네카 알앤디 [Astra-Zeneca R&D, 스웨덴 뮐른달에 소재함]로부터 문헌 [J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1995); No. 15, pp. 1549-1560]에 기재된 방법에 따라 합성하고, 상기 실시예 1에서와 같이 시험하였다.

각각의 개에 대한 5개의 선행 대조 실험에 대해 TLESR 자극률을 계산하고, 하기 표 3에 나타난 결과를 얻었다.

표 3.

화합물	투여량 [$\mu\text{mol/kg}$]	자극률 \pm SEM(N)
SR141716A	0.22	43 \pm 16(6)
N=시험한 개의 수; SEM=평균의 표준 오차		

상기 실시예 3의 결과는 엔도카나비노이드가 작용하여 TLESR을 억제시키는 강장 활성을 보여주며, 간접 카나비노이드 작용제 (FAAH 및 ANT의 억제제)가 TLESR을 억제하는데 유용하고, 따라서, GERD를 치료하는데 유용하다는 것을 제시한다.

상기 실시예 1 내지 3에 나타나 결과는 카나비노이드 수용체 작용제가 TLESR의 억제에 유용하고, 따라서 GERD의 치료에도 유용하다는 것을 보여준다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

일과성 하부 식도 괄약근 이완 (TLESR) 억제용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체의 용도.

청구항 2.

위식도 역류 질환 (GERD) 치료용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체의 용도.

청구항 3.

역류 예방용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체의 용도.

청구항 4.

역류증 치료용 또는 예방용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체의 용도.

청구항 5.

제4항에 있어서, 치료 또는 예방하고자 하는 역류증이 소아성 역류증인 용도.

청구항 6.

폐 질환 치료용 또는 예방용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체의 용도.

청구항 7.

제6항에 있어서, 폐 질환이 역류된 위 내용물의 흡인으로 인한 것인 용도.

청구항 8.

성장 장애 치료용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체의 용도.

청구항 9.

제8항에 있어서, 성장 장애가 섭취된 영양물의 과다 손실로 인한 것인 용도.

청구항 10.

천식 치료용 또는 예방용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체의 용도.

청구항 11.

제10항에 있어서, 천식이 역류-관련 천식인 용도.

청구항 12.

만성 후두염 치료용 또는 예방용 의약을 제조하기 위한, 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체의 용도.

청구항 13.

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 CB1 수용체 선택성 카나비노이드 수용체 작용제인 용도.

청구항 14.

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 CB2 수용체 선택성 카나비노이드 수용체 작용제인 용도.

청구항 15.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 에이코사노이드인 용도.

청구항 16.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 고전적 카나비노이드인 용도.

청구항 17.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 비고전적 카나비노이드인 용도.

청구항 18.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 아미노알킬인돌 카나비노이드인 용도.

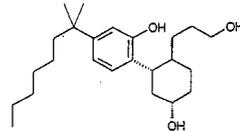
청구항 19.

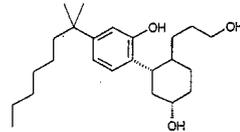
제15항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 아난드아미드, 아라키도닐-2'-클로로에틸아미드 (ACEA) 및 아라키도닐 시클로프로필아미드 (ACPA)로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 20.

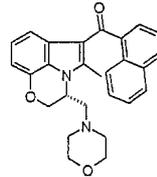
제16항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 Δ^9 -테트라하드로카나비놀 (Δ^9 -THC); 또는 11-히드록시- Δ^8 -THC-디메틸헵틸 (HU-210)인 용도.

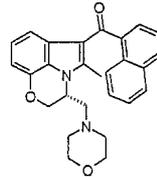
청구항 21.

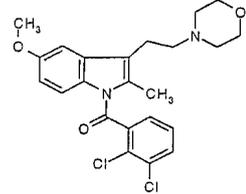


제17항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 화학식  의 CP 55,940 또는 L-난트라돌 (CP 50,556): (-)-(6S,6aR,9R,10aR)-5,6,6a,7,8,9,10a-옥타히드로-6-메틸-3-[(R)-1-메틸-4-페닐부톡실]-1,9-페난트린디올 1-아세테이트인 용도.

청구항 22.



제18항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제가 화학식  의 WIN 55,212-2 또는 화학식



의 L-768,242인 용도.

청구항 23.

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제의 1일 투여량이 0.1 내지 500 mg의 범위 내에 있는 것인 용도.

청구항 24.

일과성 하부 식도 괄약근 이완 (TLESR)을 억제시킬 필요가 있는 대상체에게 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체를 투여하는 것을 특징으로 하는, 일과성 하부 식도 괄약근 이완의 억제 방법.

청구항 25.

위식도 역류 질환 (GERD)을 치료할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체를 투여하는 것을 특징으로 하는, 위식도 역류 질환의 치료 방법.

청구항 26.

역류를 예방할 필요가 있는 대상체에게, 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체를 투여하는 것을 특징으로 하는, 역류의 예방 방법.

청구항 27.

역류증을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체를 투여하는 것을 특징으로 하는, 역류증의 치료 또는 예방 방법.

청구항 28.

제27항에 있어서, 치료 또는 예방하고자 하는 역류증이 소아성 역류증인 방법.

청구항 29.

폐 질환을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체를 투여하는 것을 특징으로 하는, 폐 질환의 치료 또는 예방 방법.

청구항 30.

제29항에 있어서, 폐 질환이 역류된 위 내용물의 흡인으로 인한 것인 방법.

청구항 31.

성장 장애를 치료할 필요가 있는 대상체에게, 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체를 투여하는 것을 특징으로 하는, 성장 장애의 치료 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 성장 장애가 섭취된 영양물의 과다 손실로 인한 것인 방법.

청구항 33.

천식을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체를 투여하는 것을 특징으로 하는, 천식의 치료 또는 예방 방법.

청구항 34.

제33항에 있어서, 천식이 역류-관련 천식인 방법.

청구항 35.

만성 후두염을 치료 또는 예방할 필요가 있는 대상체에게 제약학적 및 약리학적 유효량의 카나비노이드 수용체 작용제, 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 광학 이성질체를 투여하는 것을 특징으로 하는, 만성 후두염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 36.

제24항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 카나비노이드 수용체 작용제의 1일 투여량이 0.1 내지 500 mg의 범위 내에 있는 것인 용도.

요약

본 발명은 일과성 하부 식도 괄약근 이완을 억제하기 위한 카나비노이드 수용체 작용제의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 또다른 측면은 역류증, 예를 들어 소아성 역류증, 폐 질환, 만성 후두염 및 천식의 치료 뿐만 아니라 위식도 역류 질환의 치료를 위한 카나비노이드 수용체 작용제에 관한 것이다.

색인어

하부 식도 괄약근 이완, 위식도 역류 질환, 역류, 카나비노이드 수용체 작용제