

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 31/27

A61K 31/325

(11) 공개번호

10-2005-0104347

(43) 공개일자

2005년11월02일

(21) 출원번호 10-2005-7012992

(22) 출원일자 2005년07월13일

번역문 제출일자 2005년07월13일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/000289

(87) 국제공개번호

WO 2004/064829

국제출원일자 2004년01월16일

국제공개일자

2004년08월05일

(30) 우선권주장

103 01 851.4

2003년01월17일

독일(DE)

(71) 출원인

에르테에스 로만 테라피-시스템에 아게
독일연방공화국, 56626 안데르나흐, 로만슈트라쎄 2
이스라엘 인스티튜트 포 바이올로지컬 리서치
이스라엘 네스 지오나 피오비 19

(72) 발명자

베커, 프랑크
독일, 56072 코블렌츠, 켈텐슈트라쎄 84
힐레, 토마스
독일, 56567 노이비드, 암 무그스베르그 2아
테오발트, 프랑크
독일, 53498 바트 브라이지크, 아이펠슈트라쎄 65
레비, 아하론
이스라엘, 76868 베이트 하난, 모샤브

(74) 대리인

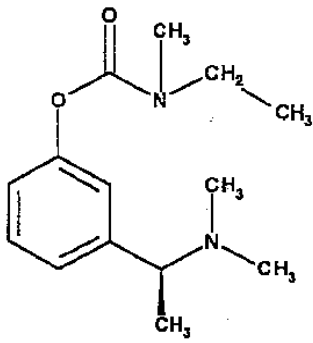
한양특허법인

심사청구 : 없음

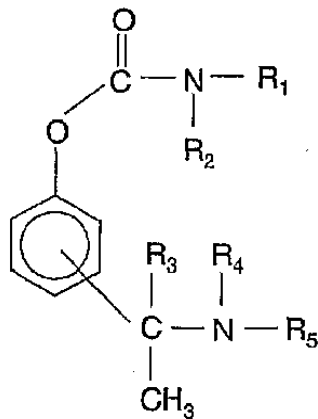
(54) 콜린에스테라제 억제제에 의한 중독에 대한 약물 예방방법과 그것에 적합한 활성 성분 및 약제들

요약

(S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 ((S)-N-ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenyl carbamate) (1) 또는 일반식 (2) 에 따른 하나 또는 그 이상의 활성 성분은 콜린에스테라제 억제제에 의해 야기된 중독으로부터 사람을 예방 보호하기 위해 사용된다.



(1)



(2)

색인어

콜린에스테라제 억제제, 중독, 예방

명세서

기술분야

본 발명은 콜린에스테라제 억제제(cholinesterase inhibitors), 특히 유기인 화합물로부터 얻은 콜린에스테라제 억제제에 의한 중독의 약물 예방 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그러한 중독에 대한 예방제/조성물로 적합한 활성성분과 약제에 관한 것이며, 특히 페닐 카르바메이트 그룹으로부터의 활성 성분을 포함하는 약제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 중독에 대한 예방을 위한 활성 성분들의 용도를 포함한다.

배경기술

콜린에스테라제 억제효과를 갖는 화합물들은 한편으로는 수확물 보호시에 살충제와 살진균제로 사용되기도 하고, 또 한편으로는 이들 중 어떤 것들은 전쟁이나 테러공격시에 전투용 작용제나 전투용 가스로 이용되기도 한다. 후자의 경우는 독성 효과가 의도된 것이지만, 살충제나 살진균제에 의해 인간의 중독은 부적절한 취급, 특히 우송시나 사용시의 부적절한 안전 책에 기인한다.

독가스 공격에 노출되는 위험은 최근에 테러리스트 공격 때문에 다시 증가하고 있다. 또 하나의 요인은 몇몇 나라에서는 전투용 가스를 생산하거나 보유하고 있고, 그들의 군사 목적을 달성하기 위해 이러한 무기를 사용하는 것을 고려하고 있다. 이러한 위험에 처하는 사람들은 전투에 임하는 군사들뿐만이 아니고 또한 시민들 특히 구조대들에게까지 이러한 위험이 증가하고 있다.

유기인산에스테르류와 포스포닌산(phosphonic acid)에스테르류로부터 유래된 전투용 신경 작용제 또는 신경 가스는 가장 자주 사용되는 독가스이다. 이러한 전투 작용제의 대표적인 것으로는 타분(Tabun, GA), 사린(Sarin, GB), 소만(Soman, GD), 그리고 브이엑스(VX)가 있다.

살충효과나 살진균효과를 갖고 농업이나 원예에 사용되는 유기인산염으로 언급될 수 있는 대표적인 예로는 파라티온(parathion; diethyl (4-nitrophenyl) thionophosphate), 디메토에이트(dimethoate; dimethyl S-methylcarbamoylmethyl dithiophosphate) 그리고 말라티온(malathion)이 있다.

이러한 살충제와 살진균제로 사용되는 유기인산염과 카르바메이트 뿐 아니라 전투 작용제의 독성 효과는 콜린에스테라제 억제제로부터 유래하며, 신경 전달체인 아세틸콜린이 콜린 수용체에 과도하게 축적되는 결과를 야기한다. 말초 수용체와 중심 수용체의 과도한 활성화는 심한 마비 증상을 일으키며 대기 호흡기 마비에 의한 죽음이 동반된다. 또 다른 임상 증상으로는, 예를 들면 과다 침 분비, 호흡정지, 발작을 들 수 있다. 이러한 증상들은 전투 작용제에 노출된 최초 수 분내에 일어난다. 이러한 증상들이 적절하고 즉각적으로 치료받지 않으면, 비가역적 뇌손상과 비교되는 사망이나 영구 손상등을 야기한다.

급성 유기인산 중독의 치료를 위해 일반적으로 투여되는 해독제는 아트로핀(atropine)이며 아세틸콜린의 효과를 중화하기 위해 많은 분량을 비경구로 투여한다. 이것은 아트로핀의 필요량을 응급상황에서 스스로 자가 투여를 가능하게 하기 위해 고안된 일명 자기피하 주사라는 것에 의해 투여가 될 수 있다. 그렇지만 이러한 투여는 아무리 늦어도 독을 흡입한 일 분내에 행하여졌을 때에만 성공이 보장된다. 실제 상황에서는 이것은 응급상황에서 이용가능한 시간이 극히 짧기 때문에 (이들테면, 전투 작전중이나 테러리스트 공격에서) 극히 드문 경우에만 가능하다. 특히 이것은 극도의 독성이 있는 전투 작용제인 사린(GB)이나 소만(GD)의 경우에 그러하다. 게다가 처치에 사용되는 아트로핀량은 과량 복용과 아트로핀 중독을 피하기 위해 중독의 심한 정도에 따라 조심스럽게 선택되어 져야 한다. 실제로는 상기 작전중에는 이것은 거의 불가능하다.

몇몇 상황에서는 유기인산염 중독을 옥심(oxime) 화합물 (예, 오비독심(obidoxime), 프랄리독심(pralidoxime))로 치료하는 것이 가능하다. 그렇지만 옥심(oximes)은 특정 알킬 인산염 (예, 파라티온(parathion))에만 작용을 하고, 치료는 독에 노출된 후 가능한 한 빨리 해야만 한다. 옥심은 예를 들면, 소만(soman, GD) 등의 경우를 제외한 대부분의 유기인산염에 효과가 있다.

오직 부적절한 예방 방법만이 상기 언급된 중독에 이용 가능하다. 알려진 하나의 예로는 피리도스티그민(pyridostigmine)의 경구 투여인데, 이것은 군인들이 독가스에 노출되는 것을 보호하기 위해 제2차 걸프전쟁에서 수행되었다. 그렇지만 이 처치는 지금은 폐기되었는데, 그 이유는 피리도스티그민은 걸프전쟁 증후군에 부분적으로 원인이 되는 심각한 부작용을 일으키는 것으로 의심되었기 때문이었다. 그러한 피리도스티그민 화합물은 독립적인 보호작용을 보이지는 않는다. 상기케이스에서는 피리도스티그민은 예비처치를 위해 사용되었을 뿐 예방제로서 사용되지는 않았다. 이 예비처치의 목적은 아트로핀이라는 해독제인 두 번째 활성화 성분의 실제 치료를 향상시키기 위한 것이었다.

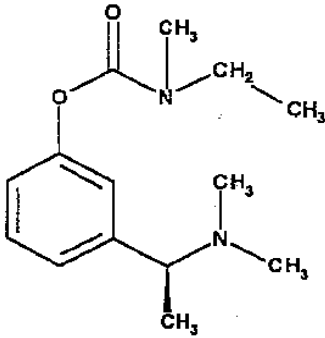
피리도스티그민이 더 이상 사용되지 않는 또 다른 이유는 현재까지 이 약제의 무해성을 입증할 광범위한 임상실험에 기반한 정규적인 승인이 없기 때문이다. 게다가 현재 이용가능한 해독제 치료는 신경 가스 노출로 인한 발작과 그로 인한 오랜기간의 뇌 손상과 인지장애로부터의 적당한 보호를 해주지 못하고 있다.

DE 43 42 173 A1은 피소스티그민(physostigmine)과 스코폴라민(scopolamine)의 조합의 피하주사(injection) 또는 피부 고약(skin plaster)에 의한 투여의 목적으로서 유기인산 중독의 예방책 또는 예비 처치를 제안하고 있다. 그런데, 피소스티그민은 약제로서 승인받지 않았다는 단점이 있다. 그러므로 피소스티그민은 피리도스티그민(pyridostigmine)과의 화학적 유사성 때문에 피리도스티그민과 같은 부작용이 일어나지 않을까하는 근거 있는 우려가 있다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 목적은 알려진 방법과 약제의 앞에서 언급된 단점들을 제거하거나 감소시키려는 의도하에, 콜린 에스테라제 억제제에 의한 중독의 예방을 위한 방법과 이에 맞는 약제를 지적하는 것이다.

동물실험에서 (실시례 참조) 놀랍게도, 이 목적은 예방제로서 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 ((S)-N-ethyl-N-methyl-3-[1-(dimethylamino)ethyl]-phenyl carbamate) ("화합물 (1)")를 사용함으로써 달성될 수 있다는 것이 나타났다.



화합물 (1)

본 발명에 따른 해결책은 그러므로 콜린에스테라제 억제제에 의해 야기된 중독의 예방 치료 방법, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 또는 상기 활성 성분을 포함한 약제의 투여에 의한 상기 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 콜린에스테라제 저해제에 의해 야기된 중독의 예방 치료를 위해 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 또는 상기 활성 성분을 포함하는 약제의 사용에 관한 것이다. 또한 본 발명은 최소한 하나의 약제 활성 성분과 조합된 활성 성분인 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트를 포함하는 약제를 포함한다.

화합물 (1) 은 카르바메이트에스테르 이며 콜린에스테라제 효소를 카르바밀화(carbamylation)에 의해 저해하는 작용을 한다. 이 저해 작용은 수분의 반감기를 갖는 가역 반응이다. 이러한 속성 때문에, 이 활성 성분은 알츠하이머 질환의 치료에 이용되고, 이 경우 콜린성 신경세포의 파괴에 의한 아세틸 콜린의 결핍을 보충해 주는 것이 목적이다. 화합물 (1)은 알츠하이머 질환의 치료를 위한 약제로 승인되었고, 현재 시판되고 있다; 이것은 최소한 몇몇 환자에게는 기억력 향상을 가져온다. 이 약제는 안전한 것으로 여겨지고 있다; 알려진 심각한 부작용이 없다. 그외의 장점으로 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 는 위장관(gastrointestinal tract)에서 흡수가 잘되고 혈뇌장벽을 잘 통과한다.

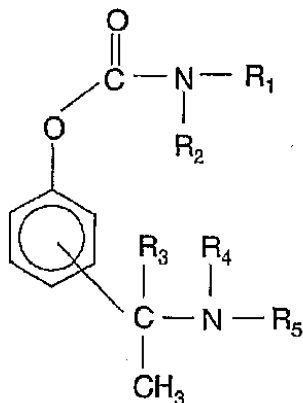
콜린에스테라제 억제제에 의한 중독, 특히 유기인산염에 의한 중독 예방을 위한 안전한 예방제로서의 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 의 용도는 이전에는 알려지지 않았었다. 이 특별한 좋은 적합성은 놀랍게도 동물실험에서 떠올랐다. 이 실험들에서 알려진 것은 특별한 장점으로 보통의 알츠하이머 질환에 비해 상당히 적은 용량이 필요하다는 것이 명백하다는 것이다.

유기인산염 중독 예방 치료를 위한 발명의 약제는 유리 염기(free base) 혹은 약으로 쓰일 수 있는 산 부가 염으로 존재하는 활성 성분 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 를 포함한다. 특별히 적당한 염은 살리실산염, 수소 타르타레이트(hydrogen tartrate), 히드로브로미드(hydrobromide), 염산(hydrochloride) 이다. 특별히 적당한 것은 상기 활성성분의 수소 타르타레이트(분자식 $C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot C_4H_6O_6$)이고, 보다 바람직하게는 타르타르산이 (2R, 3R) 의 배열을 갖는 경우이다.

활성성분의 유리 염기 또는 산 부가 염은 레이스미 혼합물로서 사용될 수 있다; 그렇지만, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 의 (-) 에난티오머(enantiomer) 와 그 산 부가 염이 그 높은 선택성때문에 바람직하다. 활성성분이 산 부가 염의 형태로 존재하면, 회전 방향은 (+) 혹은 (-) 이다.

유리 염기 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트는 α -m-히드록시페닐에틸-디메틸아민 (α -m-hydroxyphenylethyl-dimethylamine) 을 그와 대응하는 카바모일 할로제니드(carbamoyl halogenide)와의 아미드화(amidation)에 의해 얻어진다. 라세메이트(racemate)의 분리와 산 부가 염의 제제는 알려진 방법으로 성취될 수 있을수도 있다. 화합물 (1)의 염산 형태의 라세믹 혼합물은 EP-A-O 193 926 (이곳에는 "RA₇HCl" 로 명명되었다). 화합물 (1)의 (-) 에난티오머와 그 산 부가 염은 DE 38 05 744 A1 에 기술되어 있다.

본 발명에 따라 콜린 에스테라제 억제제에 의한 중독 예방 처치에 사용될 수 있는 활성 성분으로서의 또 다른 적합한 것은 일반식 (2)의 화합물이다.



일반식(2)

이 식에서 잔기 R_1 은 수소, 직쇄 그리고 분지쇄 저급 알킬기 (1 내지 5 탄소 원자), 싸클로헥실기, 알릴기 그리고 벤질기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다; 잔기 R_2 는 수소, 메틸기, 에틸기, 프로필기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다; 잔기 R_3 는 직쇄 그리고 분지쇄 저급 알킬기 (1 내지 5 탄소 원자) 뿐만 아니라 수소로 이루어진 그룹으로부터 선택된다; 잔기 R_4 와 R_5 는 직쇄 그리고 분지쇄 저급 알킬기 (1 내지 5 탄소 원자) 그룹으로부터 선택되며, 이때 R_4 와 R_5 는 동일하거나 상이하며; 잔기 R_3 , R_4 , 그리고 R_5 의 위치는 임의로 오르토(ortho), 메타(meta), 파라(para) 에서 선택 가능하다.

일반식 (2)에 따른 활성 성분 화합물은 유리 염기(free base) 혹은 약으로 쓰일수 있는 산 부가 염으로 사용될 수 있다. 화합물 (1)과 관계되어 언급된 염들 특히, 수소 타르타레이트(hydrogen tartrate)와 염산(hydrochloride) 이 특히 적합하다.

일반식 (2)의 화합물과 그 생산물은 EP-A-O 193 926 에 공개되어 있다.

본 발명의 바람직한 실시 태양에 의하면, 화합물 (1) 또는 일반식 (2)에 따른 화합물들 중 하나는 각각 적당한 곳에서, 약으로 쓰일 수 있는 형태로, 콜린에스테라제 억제제에 의해 야기된 중독의 예방제를 위한 유일한 활성 성분으로 위험에 처한 사람에 대해 투여된다. 이것은 그 자체로 충분한 예방 방책이며, 더 이상의 치료방법이나, 활성성분을 필요로 하지 않는다.

또 다른 바람직한 실시 태양은 화합물 (1) 또는 일반식 (2)에 따른 화합물들 중 하나는 각각 적당한 곳에서, 약으로 쓰일 수 있는 형태로, 하나 또는 그 이상의 또 다른 활성성분과 함께 조합하여 (예를 들면 동시에 또는 순차적으로) 처치될 사람에게 작용한다. 이러한 활성성분은 부교감신경억제제(parasympatholytics) 그룹으로부터 선택되며, 바람직한 것은 트로판 알칼로이드(tropane alkaloids)이며, 특히 바람직한 것은 스코폴라민(scopolamine)이다. 이 그룹으로부터의 또 다른 적당한 활성 성분은 아트로핀(atropine), 부틸스코폴라민(butylscopolamine), 벤조트로핀(benzotropine)이다. 이 활성성분들은 또한 약으로 쓰일 수 있는 염의 형태로 존재한다.

화합물 (1) 또는 일반식 (2)에 따른 활성성분과 부교감 신경 억제제 그룹, 특히 트로판 알칼로이드 그룹의 최소한 하나 이상의 활성성분과의 조합이 특히 선호되는데, 이는 이러한 활성 성분들은 분비된 아세틸 콜린의 경쟁 대항 물질이기 때문에 화합물(1)의 콜린 에스테라제 저해 효과에 의한 원하지 않는 효과를 감소시키기 때문이다.

본 발명은 또한 약으로 쓰일 수 있는 염의 형태로 화합물(1) 또는 일반식(2)에 따른 활성성분의 성분을 갖는 약제를 포함한다. 특히 그러한 페닐 카르바메이트 활성성분을 유일한 활성성분으로 갖는 약제가 선호된다.

예방에 쓰이는 약제는 위에 서술한 대로, 하나 또는 그 이상의 활성성분을 추가로 포함할수 있으며, 상기 활성성분은 부교감 신경 억제제 그룹으로부터 선택되어 진다.

화합물 (1) 또는 일반식 (2)에 따른 최소한 하나의 화합물을 포함하는 본 발명의 약제는 여러 종류의 복용 형태로 알려진 보조제를 사용하여 생산될 수 있다. 본 발명에 의한 예방 방법으로서 소화관내, 혹은 비경구용 투여를 의한 약제 형태가 사용되는데, 특히 피부를 통한 투여가 바람직하다. 전자의 경우 활성성분은 경구 소화관 투여 형태(예를 들면, 정제, 코팅된

정제, 씹는 정제(chewable tablet), 빠는 정제(suckable tablet), 캡슐제, 분말, 현탁액, 용액) 또는 직장 투약 형태 (예를 들면, 좌약) 가 있다. 적당한 합성보조제(suitable formulation adjuvants)가 당업자에게 알려져 있다. 또한 빠는 정제, 혀 밑 정제(sublingual tablets), 구강점막에 바르는 종이 모양 접착시스템(sheet-like adhesive system applied to the oral mucosa), 혀 위에서 분해되는 종이 모양 시스템, 구강점막에 고착시켜 활성 성분을 투여하는 방법들도 적합하다.

DE 0069030095 T2와 DE 0069032982 T2에 기술된 것 같은 점막 조직에 약제를 투여하는 기기도 적합하다. 이러한 기기는 막대 사탕처럼 이용될 수 있고, 실질적으로 전체에 부착된 운반 기기를 포함하여 구성된다.

US-A 2001037104 (Zhang Jie et al.) 에 기술된 "경피전달을 통제하기 위해 조절된 열을 사용하기 위한 방법과 기기"에 의한 방법의 적용도 적합하다.

그렇지만, 본 발명의 약제는 또한 주사용액으로 만들어질 수도 있고, 예를 들면 일회용주사기 안에 존재할 수도 있다. 활성 성분을 지체된 그리고/또는 통제된 분비를 하게 만드는 저장 약 형태나 치료 시스템은 특히 적합하다.

하나 또는 그 이상의 산화방지제를 추가하는 것은 특히 장점이 있는데, 산화방지제는 알파토코페롤 과 아스코르빌 팔미테이트와 함께, 토코페롤과 그 부산물(특히, 에스테르와 아세테이트), 아스코르빈산과 그 부산물(예를 들면, 아스코르빌 팔미테이트(ascorbyl palmitate)), 부틸 하이드록시아니솔(butyl hydroxyanisol), 부틸 하이드록시톨루엔(butyl hydroxytoluene) 그리고 프로필 갈레이트(propyl gallate) 가 특히 바람직하다. 이 성분들은 각각의 경우에 전체 약 조제에 대하여 0.01 에서 대략 1.0 중량%의 농도로 첨가되는 것이 바람직하며, 보다 바람직하게는 0.05 에서 0.5중량%가 첨가된다.

본 발명의 약제는 바람직하게는 화합물 (1) (또는 일반식(2)에 따른 활성성분) 0.1 에서 100mg 으로 이루어지고, 특히 바람직하게는 0.5 에서 20 mg 으로 이루어진다. 경구 1회 투여형태의 경우에, 활성 성분량은 0.1에서 10mg 이 바람직하며, 이 경우에, 저장 약 형태(depot pharmaceutical form)이나 치료 시스템에서는 1.0에서 100mg이 바람직하다. 다른 활성 성분/ 상기 활성성분(바람직하게는 트로판 알칼로이드)량은 0.1에서 100mg 이 바람직하며, 0.5에서 50mg이 특히 바람직하다. 활성성분의 백분율은 각각의 약 조제에 대하여 바람직하게는 0.1에서 50중량% 이고, 특히 바람직하게는 5에서 40중량%이다.

하루 최대 복용량은 (화합물 (1) 에 대하여) 대략 경구용 2 X 6 mg 또는 경피용 24mg이다.

바람직한 실시 태양에 의하면, 활성성분인 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (화합물(1))이, 특히 바람직하게는 최소 하나의 다른 활성 성분과 조합하여(특히 스키폴라민), 평평한 필름 모양의 경구투여용 형태에 포함되어 있는 것이다. "박판(wafers)" 이라고 명명되어 알려진 이 투여 형태는 구강에 적용하기 위한 것이었다. 이 약제는 활성성분 및 비활성성분과 함께, 침 또는 다른 액체를 만나면, 겔과 같은 지속성을 보인다. 그럼으로써 구강 점막에 부착하여, 그곳에서 활성성분을 분비하고 구강점막에 흡수된다. 분비도중, 박판은 구강에 남아있고, 실제로 분해되어 짧은 시간 안에 활성 성분을 분비한다. 또 하나의 바람직한 투여 형태에서는 박판은 통제되고 연장된 시간 동안 구강점막에 부착하기 위한 접착 면과 함께 제공된다.

박판은 용해되거나 분산되는 하나 또는 그 이상의 활성 성분뿐 아니라, 기저성분으로서 하나 또는 그 이상의 중합체를 포함한다. 중합체는 특히 수용성 중합체 또는 수용성 매질에서 부풀거나, 분해될 수 있는 것이 적합하다. 다음 그룹에서 선택된 중합체가 특히 바람직하다: 셀룰로오스 유도체(특히, 하이드락시프로필 메틸 셀룰로오스(hydroxypropyl methyl cellulose), 카르복시메틸 셀룰로오스(carboxymethyl cellulose) 그리고 메틸셀룰로오스(methyl cellulose)); 야채나 미생물로부터의 수용성 다당류(특히 풀룰란(pullulan), 크산탄(xanthan), 알지네이트(alginates), 텍스트란(dextranes), 펙틴(pectins), 전분); 폴리비닐 알코올, 폴리아크릴레이트(polyacrylates), 폴리비닐 피롤리돈(polyvinyl pyrrolidone); 단백질 (바람직하게는 젤라틴 또는 다른 겔 형성(gel-forming) 단백질들)

게다가, 상기 박판은 가소제, 염료와 색소, 산화 방지제, 그리고 분해 촉진제, 습윤제, 흡수제 또는 침투 촉진제, pH 조절기, 충전제, 조미료와 방향제 그리고 감미료 그룹으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 첨가제를 포함할 수 있다. 이목적에 적합하고 약으로 쓰일 수 있는 것은 당업자에게 알려져 있고, 똑같은 것이 그러한 박판 생산 방법에 응용된다. (참조, DE-A-196 52 268; DE-A-100 32 456; WO-A-98 26 763). 이러한 박판 생산에는 구성요소(중합체, 활성 성분, 첨가제)의 분산액 또는 용해액이 먼저 준비되고, 이것은 편평하고, 불활성의 운반체로 코팅된다. 이러한 필름 모양의 투약 형태의 두께는 0.1에서 5mm 이 바람직하고, 특히 바람직하게는 0.5에서 1mm이다.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시 태양은 위에 기술된 경피 치료 시스템(TTS)에 포함된 활성요소, 더 바람직하게는 위에 기술된 것처럼 활성요소 조합이다. 예를 들면 스킨폴라민 뿐만 아니라, 화합물 (1) 도 (유리 염기로서 또는 산 부가 염으로서의 화합물 (1)) 피부에 침투할 수 있다는 것이 보여졌으므로, 이 물질들은 경피투여 방법으로도 적합하다.

경피 약 형태는 특히 본 발명에 의하면 페닐 카르바메이트 제제의 예방 용도를 위해 특히 장점이 있다. 왜냐하면 그들은 연장된 기간동안 (72시간 까지) 활성 요소 전달가능을 정확하게 통제하여, 투여 간격을 연장할 수 있기 때문이다. 이러한 방법으로, 바람직하지 않은 혈장값 최고치 또는 혈장내 농도 변동 없이 회망 예방효과를 위해 충분한 혈장내 농도를 유지하는 것이 가능하다. 이러한 이유로, 경피 투여는 부작용 발생과 관련지어서도 또한 상당히 바람직하다; 가끔 화합물(1)을 경구 투여받은 사람이 구역질을 경험하기도 한다. 과량복용의 위험은 TTS로 상당히 막을 수 있다; 게다가, 처치받는 사람들의 더 많이 수용할 것으로 기대된다.

경피 치료 시스템(TTS)의 구조와 생산은 원칙적으로는 당업자에게 알려져 있다. 이 시스템은 막으로 단혔거나, 가방같은 저장소 또는 중합체 기반의 저장소("매트릭스 시스템")로 된 활성 성분 저장소를 포함하여 이루어져 있다. 후자가 더 바람직하다. 저장소는 보통 활성성분을 포함한 저장소 바깥쪽을 덮고 있고, 적용도중 반힘층으로서의 역할을하는 지지층 (예를 들면, PETP나 PE같은 플라스틱 필름; 예를 들면 두께 10-15 μm)에 연결되어 있다. 피부쪽(전달면)에 접하는 활성 성분 저장소의 면적은 떨어질수 있는 보호 필름(예를 들면 PE 또는 PPTP 필름, 실리콘화(siliconized) 또는 형광실리콘화(fluorosiliconized), 예를들면 50-250 μm)으로 덮여질 수 있다.

활성 성분 저장소를 생산하기 적합한 중합체는 특히 다음 그룹으로부터의 중합체이다; 폴리아크릴레이트, 폴리(메트)아크릴레이트, 폴리아크릴산, 셀룰로오스 유도체, 특히, 메틸 또는 에틸 셀룰로오스, 이소부틸렌, 에틸렌비닐아세테이트, 천연 또는 합성 고무, 스티렌-디엔 혼성 중합체, 스티렌-부타디엔 블록 혼성중합체, 이소프렌 블록 혼성중합체, 아크릴로니트릴-부타디엔 고무, 부틸 고무 또는 네오프렌 고무, 실리콘 압력 민감 접착제 그리고 핫멜트 접착제(hot melt adhesive). 적합한 압력 민감 접착제는 당업자에 알려져 있다. (예를 들면, BIO-PSA[®] 압력 민감 접착제와 같은 아민 저항 실리콘 압력 민감 접착제, 특히 Q7-4302(다우 코닝)). 또한 상기 접착제의 적합한 혼합물을 사용하는 것도 가능하고 장점이 있다.

"핫멜트(hot melt) 접착제" 라는 용어는 용매에 의해 액화되는것이 아닌 열을 가함으로써(예를들면 60-200 $^{\circ}\text{C}$) 녹는 모든 접착제를 포함한다. 적합한 핫멜트 접착제는 수소화 로진(hydrogenated colophony)의 에스테르와 셀룰로우스 유도체와의 혼합물을 들 수 있다. 본 발명의 TTS의 활성 성분 저장소는 또한 예를 들면 용해제, 용매, 가소제, 점착성 강화제, 침투 향상제, pH 조절제, 산화 방지제, 방부제등으로부터의 여러 보조제나 첨가제를 포함하여 구성될 수 있다. 활성 성분 저장소의 중합체 매트릭스는 단층일수도 있고 다층일수도 있다; 바람직하게는 저장소의 활성 성분 분비면을 피부에 지속적으로 접촉하고 있도록 해주는 압력 민감 접착제 속성을 가지는 것이다. 선택적으로, 활성 성분 저장소가 압력 민감 속성이 없거나 부족하면, 활성성분 없는 압력 민감 접착제층이나, 압력민감 접착제 구역을 제공할수도 있다.

바람직한 실시 태양에 의한 TTS의 전형적인 구조는 다음을 포함한다: 지지층; 활성 성분 저장소로서 아크릴레이트내에 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (염기 또는 수소 타르타레이트로 존재); 실리콘 압력 민감 접착제층(BIO-PSA Q7-4301); 탈착가능 보호층.

가소제로서 다음 그룹으로부터의 물질은 바람직하게 고려될 수 있다: 유더믹 텐사이드(eudermic tensides); 폴리옥시에틸렌 지방 알코올 에스테르, 바람직하게는 C_{12} - C_{18} 알코올, 특히 바람직하게는 폴리옥시에틸렌(10) 올레일 에스테르, 특히 Brij[®]97 (Atlas Chemie); 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 바람직하게는 C_{12} - C_{18} 지방산, 특히 바람직하게는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노 올레이트(mono-oleate) (예를 들면 Tween[®]80 (Atlas Chemie); 폴리옥시에틸렌-(5-40) 스테아르산 에스테르 (예를 들면, Myrj[®];Atlas Chemie); 폴리옥시에틸렌글리콜 지방산 에스테르, (예를들면, 폴리옥시에틸렌 글리콜(6-25)-세틸 에테르, 글리콜 폴리옥시에틸렌 리시놀리에이트; 폴리옥시에틸렌 글리콜 스테아르산 (Cremophor[®];BASF); 분자량 200 - 600 사이의 폴리옥시에틸렌 글리콜; Cetriol[®]HE(Henkel); 아디핀산의 저급 알킬 에스테르, 특히 디엔부틸(di-n-butyl) 아디핀산, 디이소프로필 아디핀산; 글리세롤 폴리에틸렌 글리콜 리시놀레인산염 (예를들면, Cremophor EL, BASF[®]); 트리아세틴-(1,2,3); 지방산, 지방족알코올, 각각 경우에 바람직하게는 C_{12} - C_{18} .

침투향상제(증강인자), 아존(1-데도실 아자시클로헥타-2-원) 및/또는 DEET (N,N-디에틸-m-톨루아마이드) 의 이용이 바람직하다.

가스제의 전체 구성량과 침투 향상 요소는 활성요소를 포함하는 중합체 조제(활성 성분 저장소)에 따라 대략 50중량%까지 될 수 있다. 그러한 첨가제가 1중량% 미만이거나 전혀 없으면 특히 바람직하다.

본 발명의 TTS 생산 공정은, 선택적으로 또 다른 활성 성분뿐 아니라 화합물(1) 및/또는 일반식(2)의 활성 성분이 매트릭스 기저 중합체 내에서 조잡하고, 콜로이드의 또는 분자 분산으로 바뀌 지는데 혼합물은 적합한 기질로 코팅되어 지는데, 예를 들면, 실리콘층이 부가된 플라스틱 필름을 들 수 있다. 사용될 수 있는 용매의 예로는 아세톤, 에틸 아세테이트 또는 헥산 또는 용매 혼합물을 들 수 있다. 용매 부분의 건조, 증발 후에 매트리스층을 포함하는 활성 성분은 또다른 필름으로 덮히는데 이것은 TTS의 뒤 지지층이 된다. 각각의 TTS는 그러한 얇은 판으로부터 원하는 기하모양과 크기로 종이 같은 구조를 찍어냄으로써 생성된다. 또 다른 방법은, 활성 성분을 포함하는 중합체 매트릭스의 생산은 중합체 용해로부터 만들어질 수도 있는데, 이는 활성 성분을 포함하는 녹은 중합체 덩어리가 필름의 형태로 지지대위에 얇은 층으로부터 튀어나온다. 활성 성분을 포함하는 층은 바람직하게는 10 μm 에서 2 mm까지 이고, 바람직하게는 50 μm 에서 0.5 mm이다. TTS의 피부가 닿는 부분은 선택적으로 1에서 80cm², 바람직하게는 대략 2에서 20 cm²이다.

만약, 바람직한 실시 태양에서 처럼, TTS가 최소한 하나 이상의 다른 활성 성분(바람직하게는 프로판 알칼로이드로부터의 활성성분, 특히 스코폴라민)과 조합하여 활성성분(S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트("화합물(1)")]을 포함하여 이루어졌다면, 다층, 표면, 구역 또는 구획으로부터 TTS를 구성하는 방법을 이용할 수 있을 것이다. 그리고 이 경우 각각의 층들, 표면, 구역 또는 구획은 속성 그리고/또는 존재하는 활성 성분의 농도가 다를 것이다.

바람직한 실시 태양에 의한 TTS는 예를 들면 페닐 카르바메이트 인자(화합물(1) 그리고/또는 일반식(2)에 따른 화합물)를 위한 그리고 스코폴라민을 위한 각각의 저장소 역할을 하는 두개의 구획을 포함할 수 있다. 이 두 저장소는 공통의 지지층과 보호층으로 연결되어 있다. 두 구획의 상대적인 표면 면적 크기는(그리고/또는 활성요소 상대량과 농도) 각각의 활성요소의 침투율을 조정하기 위해 그에 맞도록 조정될 수 있다. 그래서 첫 번째 구획(화합물(1)을 갖는다. 예를 들면 60 mg)은 예를 들면, 25 cm²의 면적을 갖는다; 이 경우 두 번째 구획(스코폴라민 갖는다; 예를 들면 4 mg)은 7.5 cm²의 면적을 갖는다.

위에서 언급한 것과 같이, 본 발명은 또한 가방같은 시스템으로 구성되는 TTS를 포함하여 이루어진다. 이 경우 이 활성 성분은 가방 모양의 용기에 둘러싸인 액체, 또는 반액체(예를 들면, 젤 같은, 또는 점성의) 조성에 포함된다. 이러한 활성 성분의 분비는 점착성으로 코팅된 용기의 막을 통해 이루어지는데, 이 막은 처치되는 사람의 피부와 접촉하게 된다. 이러한 시스템을 생산하는데 적합한 물질과 방법은 원칙적인 것은 당업자에 알려져 있다.

화합물(1) 또는 일반식(2)에 따른 활성 성분의 예방 투여를 위해 특히 장점이 있고 적합한 경피 시스템은 최소한 하나의 다른 활성 성분과 조합하여 있을 수 있는데, WO-A-99 34782에 공개되어 있다. 그러므로 본 발명에서는 WO-A-99 34782에 기술된 약조성과 그 구성원들을 인용하고 있다.

WO-A-99 34782에 의하면, 활성 성분은 하나 또는 그 이상의 매트릭스 중합체, 바람직하게는 친수성 중합체에 용해되었다. 이 중합체들은 폴리아크릴레이트, 폴리메트아크릴레이트의 그룹으로부터 선택되어 지는 것이 바람직하다; 그들의 평균 분자량은 대략 50,000에서 300,000 범위 내가 바람직하다. 이들은 특히 필름 형성 속성을 갖는 중합체들이다.

바람직하게 고려되는 물질은 아크릴산염 혼성중합체이며, 부틸 아크릴산염, 에틸 헥실 아크릴산염과 비닐 아세테이트의 혼성중합체를 예로 들 수 있다.

위에서 언급된 중합체의 교차 결합된 것의 사용은 또한 특히 장점이 있다. 특히 적합한 중합체의 예가 Durotak 87-2353, Durotak 387-2051 그리고 Durotak 387-2052 (National Starch and Chemical 회사에서 이용가능하다)에 언급되어 있다. 이 중합체들은 각각의 경우에 활성 성분을 포함하는 조제의 총 중량과 비교하여, 90중량%까지 가능하고, 70중량%까지가 바람직하다.

친수성 중합체로서 적합한 물질은 특히, 폴리아크릴라미드와 그 혼성 중합체, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알코올과 그 유도체, 비닐 아세테이트-비닐 알코올 혼성중합체, 에틸 셀룰로스와 다른 셀룰로우스, 그리고 전분 유도체등이다. 가장 적합한 것은 친수성 폴리아크릴레이트이다; 폴리아크릴레이트는 대체될 수 있는데(예를 들면, 메트아크릴레이트), 마찬가지로

지로 몇몇 또는 모든 산 그룹들도 에스터화될수 있고(예를 들면, 알킬기(C1 to C10) 그룹, 특히 메틸 또는 에틸 그룹으로 에스터화). 이러한 종류로 상업적으로 이용가능한 중합체로는: Plastoid® B(by Roehm, Darmstadt); Eudragit® RS 100 and RL 100 (Rohm); Eudragit® E 100 (Roehm)을 들수 있다.

또한, 소수성 중합체, 특히 하나 또는 더 이상의 합성 수지는, 콜로포닉에시드(colophonic acid), 콜로포닉에시드의 글리세롤 에스테르, 프탈레이트(phthalate)에스테르와 같은 변형된 물질의 조합에 포함될 수도 있다.

특히 바람직한것은 다음 성분을 갖는 활성 성분 저장소를 갖는 TTS 이다: 20 내지 40 중량% 의 ((S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (유리 염기 특히 수소 타르타레이트로 존재); 10 내지 40 중량 %의 폴리메트아크릴레이트; 40 내지 60 중량% 의 아크릴레이트 혼성중합체; 0.05 내지 0.3 중량%의 알파 토코페롤 (총: 100중량%).

화합물 (1) 및/또는 일반식 (2)에 따른 최소한 하나의 활성성분을 갖는 본 발명의 약제는 콜린 에스테라제 억제제, 특히 개시부에 언급된 타입의 독성 물질에 의한 중독의 예방 처치에 유익하게 적합하다. 콜린에스테라제 억제제란 일반적으로 효소의 활성장소 (active center) 의 화학적 변형, 특히 하이드록실기와 반응을 통한 변형을 가능하게 하는 화합물을 말한다. 이들은 주로 유기인산 에스테르와 유기 포스포닌산에스테르 (organic phosphonic acid esters) 와 그 유도체와 같은 유기 인산화합물들이다. 본 발명과 관련하여, 다른 종류의 물질들, 예를들면, 카르바메이트, 특히 수확보호제(예를 들면, 카바릴=1-나프틸 N-메틸 카르바메이트(carbaryl=1-naphthyl N-methyl carbamate))로 사용되는 것들의 부류로부터의 콜린에스테라제 억제제들도 또한 적합하다.

본 발명의 예방제 또는 조성은 농업 또는 원예에 유기인 살충제 또는 살진균제를 다루어야 하는, 또는 그것과 접촉할 수 있는 작업자를 가능한 중독으로부터 보호하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 예방제는 마찬가지로 무기 해체 작업 또는 오염제거 작업을 위해 고용된 사람들을 보호하기 위해서도 적합하다. 본 발명은 나아가, 앞에 언급된 전투작용제나 신경가스로부터 시민, 경찰관, 군인들을 보호하기 위한 예방 처치를 위한 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트나 또는 일반식(2)에 따른 화합물의 용도를 포함한다.

보호작용은 독성물질에 노출시 독성을 줄이고 생존의 기회를 높여준다. 또한 아트로핀-옥심 과의 조합에 의해 노출 후 치료의 성공 가능성을 높여준다.

본 발명은 또한 사람들을 유기인 콜린에스테라제 억제제에의 노출에 의한 중독으로부터 보호하기 위한 예방 처치 또는 예비조치를 위한 방법에 관한 것이다. 이 방법은 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 또는/그리고 일반식(2)에 의한 활성 성분이 포함된 약제가 사람에게 투여하는 최소한 하나의 단계를 포함함으로서 특징 지워 진다. 위에서 기술된 활성 성분을 포함하는 약제는 이러한 관계에서 사용되는 것이 바람직하다.

최소한 하나의 위에서 언급된 페닐 카르바메이트를 포함하는 약제의 예방 투여는 예견 가능한 일 진행시(예를 들면, 살충제를 다름, 오염제거 작업, 전투 작전 개시) 예상되는 노출 전에 최소한 하루, 그리고 어떤 상황하에서는 최소한 2시간 내에 수행되는 것이 바람직하다. 보호 효과는 1회 복용량을 연속적으로 다수 투여함으로써 유지될 수 있으며, 바람직하게는 수일(1에서 7일)에서 수주까지의 기간 동안 저장 약 형태나, 치료시스템 (특히 TTS)등에 의한 투여로 유지될 수 있다.

특히 바람직한 실시 태양으로는 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 또는 이 염의 약으로 쓰일 수 있는 염을 유일한 활성 성분으로 포함하여 이루어지는 약제의 최소한 하나 이상이 예방방법으로 투여되는 것이다.

또 하나의 바람직한 예방 방법으로서의 실시 태양은 부교감 신경 억제제그룹으로부터의 하나 또는 그 이상의 활성 성분을 처치받는 사람에게 추가 투여하는 것이며, 트로판 알칼로이드 그룹으로부터의 활성 성분, 특히 스코폴라민이 바람직하다. 이 조합된 투여는 상기 활성 성분의 조합을 포함하여 이루어지는 약제의 투여, 또는 활성 성분 조합의 하나의 성분만을 포함하여 이루어지는 각각의 약제를 동시에 혹은 순차적으로 투여할 수도 있다. 예를 들면, 사람의 예방 처치는 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 를 포함하는 TTS 의 피부에의 적용(예를 들면, 팔의 상박)과, 이 적용시간 동안 두 번째 약제 (바람직하게는 스코폴라민을 포함하여 이루어지는 약제) 의 경구 투여에 의할 수 있다. 또 다른 가능성으로는 최소한 두 개의 활성성분 (예를 들면, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 와 스코폴라민)의 조합을 포함하여 이루어지는 TTS의 적용에 의한 처치가 가능하다. 또한

(S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트의 경피 또는 경구 투여와 최소한 다른 하나의 활성성분, 바람직하게는 부교감 신경 억제제의 비경구 투여와의 조합에 의할 수도 있다.

위에 기술한 활성성분의 경피세포에의 투여의 경우에는, 보호 효과는 가장 빠른 게 대략 4시간 후에 발생한다. 이러한 지연은 어떤 특정 상황, 예를 들면, 테러공격의 경우, 군인 또는 경찰 즉각적인 투입이 필요한 경우 등에서는 치명적이다. 보호 작용의 더 빠른 개시를 위해, 본 발명은 상기 언급된 활성 성분의 경피 투여와 경구 투여의 조합에 의한 예방 처치를 포함한다. 첫 번째 단계에서, (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (또는 바람직하게는 그 활성 성분과 스코폴라민의 조합) 가 보호 효과의 빠른 개시가 요구되는 사람에게 경구투여를 하는 것이 바람직하다. 이러한 방법으로 짧은 시간(대략 1/2시간) 내에 전투 작용제로부터의 보호를 제공하는 치료에 필요한 혈장내 농도 수치를 달성하는 것이 가능하다. 이것은 긴급 배치 명령을 받은 후 처치 받은 사람이 오염된 지역으로 즉각적으로 접근할 수 있도록 해주다.

두 번째 단계에서는 위에 기술된 경피 시스템은 지속적인 보호 효과(예를 들면, 24 시간까지)를 달성하기 위해 같은 사람에게 투여된다. TTS의 적용은 경구투여와 동시에 행해질 수도 있다; 그렇지만, 그것은 시간이 지연된 후에 수행될 수도 있는데, 경구 투여 후에 12 시간 내에 행하는 것이 바람직하다. 두 번째 단계는 보호작용을 연장시키기 위해 특정 시간 간격으로 (예를 들면, 6 내지 24 시간) 반복 수행될 수도 있다. 이 방법에 의하면, 경구 투여는 보호 작용의 빠른 개시를 위해서만 필요하다; 보호 효과의 유지에 하나 또는 그 이상의 경피 치료 시스템에 의한 투여로 가능하다. 이 방법은 특히 다루기에 복잡하지 않고 안전하다; 이것은 보호받는 사람들을 부작용에 의해 야기되는 받아들이기 힘든 스트레스 없이 예방 보호 효과의 빠른 생성을 가능하게 한다.

위에서 기술한 방법에서 사용되기 위한 경구투여 형태의 바람직한 것은 정제에 의한 것이며, "박판(wafers)"(위에 기술된 것처럼 필름 모양의 또는 박판 모양의 투여 형태)에 의한 것이 특히 바람직하다. 공정의 바람직한 실시 태양에 의하면, 화합물(1)과 스코폴라민을 포함한 박판이 인간의 구강에 적용된다. 활성 성분이 이 박판으로부터 분비되어 구강 점막을 통해 흡수된다. 보호 효과가 확실히 발생하는 치료, 예방에 필요한 혈장 내 농도가 재빨리 달성된다. (예를 들면, 30분 이내)

본 발명의 예방제/예방조성물과 방법은 독성 물질에 노출될 위험에 처한 사람을 예비처치에 유익하게 적합하다.

실시예

(S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트(화합물(1)) 와 스코폴라민 조합의 신경 독에 대한 예방 효과를 보이기 위해, 새끼돼지에 대한 연구가 동물 모델로서 시험 되었다. 두 활성 성분의 혈장내 농도 수준은 사람에 사용되는 농도 수준에 해당하는 범위에 있도록 조절하였다.

예비 시험에서, 6mg의 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 수소 주석산을 각각 12kg 의 무게를 가지는 새끼돼지에 캡슐의 형태로 경구 투여하였다. 이것은 투여 2시간후 혈액내 콜린에스테라제 효소의 20-40% 저해를 일으켰다. 이 범위는 목적된 그리고 인간 내에서 달성되어야할 저해작용에 상당한다. 이 정황에서 인간에서는 활성성분이 더 잘 흡수되기 때문에 더 적은 분량의 복용량이 요구된다는 것이 고려되어야 한다. 인간에서 측정되는 혈중 콜린 에스테라제 저해에 기반하여, 하루 두번 3 mg 의 복용은 필요한 보호 효과를 확실하게 하는 데는 충분한 양이라고 생각된다. 이 복용량은 알츠하이머 환자 치료를 위해 적용되는 양(하루 12 mg; Culter NR et al.: Dose-dependent CSF acetylcholin-esterase inhibition by SDZ ENA 713 in Alzheimer's disease. Acta Neurol. Scand., 1998, 97, 244-250) 보다 상당히 적다.

또 다른 예비 실험에서는 스코폴라민의 0.8 mg/kg/h 값의 정맥 내 주입이 새끼 돼지의 혈액 내에서 대략 150 pg/ml 의 평형 농도를 만드는 것으로 나타났다; 여기서 역시 이값은 예상치에 의하면 인간 내에서 도달해야할 값에 상응한다.

예방 효과에 대한 실험에서는 새끼돼지는 LD₅₀ 량의 (40μg/kg) 두 배의 양의 신경 전투 작용제 사린이 주입되었다; 이것은 새끼돼지 귀의 정맥 삽입에 의해 수행되었다. 비교를 위한 처치되지 않은 새끼돼지는 전투 작용제에 노출된 후 4 내지 6 분 후에 죽었다. 처치된 돼지(각각 약 12 kg) 는 6 mg 캡슐의 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 수소 타르타레이트이 투여되었다; 또한, 그 새끼돼지들은 노출 2시간 전에 0.8 mg/kg/h 의 스코폴라민이 주입되었다. 활성 성분 처치전 그리고 노출 직전에 혈액 샘플이 채골하정맥에서 추출 되었는데, 이는 스코폴라민의 측정과 콜린에스테라제 저해작용을 평가하기 위한 것이다.

다음 표에서 보는 바와 같이, 다섯 마리 새끼 돼지 모두가 생존하였다. 게다가, 그 돼지들이 똑바로 설수 있게 되는 평균 회복 시간은 신경전투작용제의 상대적으로 높은 량에도 불구하고 굉장히 짧다.(17분)

Table:

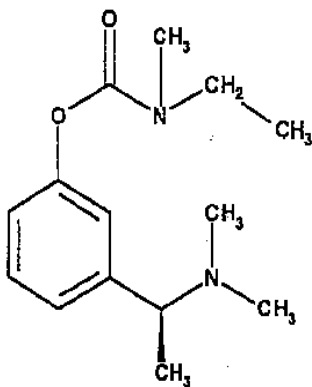
돼지들을 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 수소 타르타레이트 (경구투여) 과 스코폴라민 (주입) 의 예방 처치에 의한 사린(2 X LD₅₀)으로부터의 보호

생존 개체수	평균 회복 시간 (분)	평균 콜린 에스테라제 저해작용(%)	평균 스코폴라민 농도 [pg/ml]
5/5	17	28	240

(57) 청구의 범위

청구항 1.

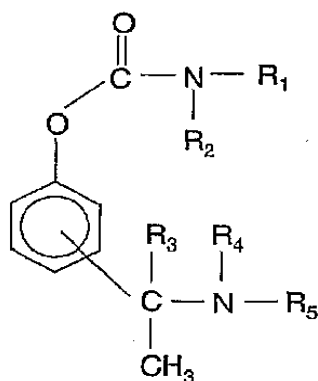
콜린에스테라제 억제제에 의해 야기된 중독으로부터 사람을 예방 보호하기 위한 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (1), 또는 상기 화합물 (1) 을 포함하는 약제의 용도.



화합물 (1)

청구항 2.

하기 일반식 (2) 를 갖는 하나 이상의 활성성분 또는 최소한 하나의 그러한 활성성분을 포함하는 약제의, 콜린에스테라제 억제제에 의해 야기된 중독으로부터 인간을 예방 보호하기 위한 용도.



일반식 (2)

상기식에서 R1 은 수소, 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬기 (1 내지 5 탄소 원자), 시클로헥실기, 알릴기 및 벤질기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고; R2 는 수소, 메틸기, 에틸기 그리고 프로필기로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고; R3는 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬기 (1 내지 5 탄소 원자) 및 수소로 이루어지는 그룹으로부터 선택되고; R4 와 R5 는 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬기 (1 내지 5 탄소 원자)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 이때 R4 와 R5 는 동일하거나 상이하며; R3, R4 그리고 R5 의 위치는 임의로 오르토, 메타, 파라에서 선택할 수 있다.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 (1) 또는 일반식 (2) 에 따른 최소한 하나의 활성 성분이 유리 염기로 존재하는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 (1) 또는 일반식 (2) 에 따른 최소한 하나의 활성 성분이 산 부가 염, 바람직하게는 수소 타르타레이트 또는 염산, 특히 바람직하게는 수소 타르타레이트로 존재하는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독성이 유기인 화합물, 특히 유기인산 에스테르 또는 유기 포스포닌산 (phosphonic acid) 에스테르; 상기 유기인산 에스테르의 유도체; 상기 유기 포스포닌산 에스테르의 유도체; 타르타레이트의 물질들로부터 하나 또는 그 이상을 섭취하여 일어난 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1) 또는 일반식 (2) 에 따른 최소한 하나의 활성 성분, 또는 화합물 (1) 또는 상기 활성 성분 (2) 를 포함하는 약제가 수확 보호제에 의한 중독으로부터 보호를 위한 예방제에 사용됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 7.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1) 또는 일반식 (2) 에 따른 최소한 하나의 활성 성분, 또는 화합물 (1) 또는 상기 일반식 (2)의 활성 성분을 포함하는 약제가 전투용 작용제나 신경 가스에 의한 중독으로부터 보호를 위한 예방제에 사용됨을 특징으로 하는 용도.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1) 또는 일반식 (2) 에 따른 하나의 활성 성분이 예방을 위한 유일한 활성 성분으로 사용되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 9.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (1) 또는 일반식 (2) 에 따른 하나의 활성 성분이 최소한 다른 하나의 활성 성분, 바람직하게는 부교감 신경 억제제 그룹으로부터의 활성 성분, 특히 바람직하게는 트로판 알칼로이드 그룹으로부터의 활성 성분, 가장 바람직하게는 스코폴라민과 조합하여 사용되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 10.

콜린에스테라제 억제제에 의해 야기된 중독을 예방하기 위한 약제로서, 활성 성분 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (1) 을 유리 염기로서 또는 약으로 쓰일 수 있는 형태로서 포함하고, 추가적으로 부교감 신경 억제제 그룹으로부터의, 바람직하게는 트로판 알칼로이드로부터의 그룹으로부터의 하나 또는 그 이상의 다른 활성 성분을, 특히 바람직하게는 스코폴라민을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 11.

콜린에스테라제 억제제에 의해 야기된 중독 예방을 위한 약제로서, 일반식 (2) 로부터의 최소한 하나의 활성 성분을 유리 염기로서 또는 약으로 쓰일 수 있는 형태로서 포함하고, 추가적으로 부교감 신경 억제제 그룹으로부터의, 바람직하게는 트로판 알칼로이드로부터의 그룹으로부터의 하나의 또는 그 이상의 다른 활성 성분을, 특히 바람직하게는 스코폴라민을 포함하는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 12.

제10항 또는 제11항에 있어서, 화합물 (1) 및/또는 일반식 (2) 에 따른 최소한 하나의 활성 성분이 산 부가 염으로서, 바람직하게는 염산형태 또는 수소 타르타레이트 형태로, 가장 바람직하게는 수소 타르타레이트의 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 약제.

청구항 13.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 경구, 직장, 또는 경피 복용 형태 또는 주사를 위한 액체로서, 바람직하게는 경피 치료 시스템 또는 필름 형태의 경구 복용 형태로 존재하는 약제.

청구항 14.

상기 항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (1) 또는 식 (2) 에 따른 페닐 카르바메이트 활성 성분 0.1 내지 100 mg, 바람직하게는 0.5 내지 20 mg 을 포함하여 이루어지는 약제.

청구항 15.

콜린에스테라제 억제제, 특히 유기인 억제제에의 노출에 의해 야기되는 중독의 예방 목적을 위해, 활성 성분 ((S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (1) 을 유리 염기로서 또는 약으로 쓰일 수 있는 형태로서 포함하는 약제가 보호되어질 사람에게 대해 투여되는 최소한 하나의 단계를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 사람에게 대한 예방 처치 방법.

청구항 16.

콜린에스테라제 억제제, 특히 유기인 억제제에의 노출에 의해 야기된 중독으로부터의 보호 목적으로, 활성 성분 일반식 (2)로부터의 최소한 하나의 활성 성분을 유리 염기로서 또는 약으로 쓰일 수 있는 형태로서 포함하는 약제가 보호되어질 사람에게 대해 투여되는 최소한 하나의 단계를 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 사람에게 대한 예방 처치 방법.

청구항 17.

제 15 항에 있어서, 활성 성분 ((S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (1) 을 유일한 활성 성분으로 하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 사람에 대한 예방 처치 방법.

청구항 18.

제15항 또는 제16항에 있어서, 추가적으로 부교감 신경 억제제그룹으로부터의, 바람직하게는 트로판 알칼로이드 그룹으로부터 하나 또는 그 이상의 활성 성분을, 특히 바람직하게는 스코폴라민을 처치 받을 사람에게 투여하는 것을 특징으로 하는 사람에 대한 예방 처치 방법.

청구항 19.

제 18 항에 있어서, 상기 활성 성분이 식 (1) 또는 식 (2) 로부터의 최소한 하나 이상의 활성 성분및 부교감 신경 억제제 그룹으로부터의 최소한 하나의 활성 성분을 포함하는 조합의 조제(preparation)에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 사람에 대한 예방 처치 방법.

청구항 20.

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 최소한 하나의 활성 성분이 경구 투여 경로 또는 경피 경로를 통해 투여되는 것을 특징으로 하는 사람에 대한 예방 처치 방법.

청구항 21.

제20항에 있어서, 첫 번째 처치 단계에서 필름모양의 구강 투여 형태(박판)가 사람의 구강에 도입되거나, 정제, 환, 캡슐 또는 코팅된 정제로서 상기 사람에게 투여되고; 최소한 하나의 다른 처치 단계에서 경피 치료 시스템이 그 사람의 피부에 적용되며, 이때, 상기 약제가 유리 염기로서 또는 약으로 쓰일 수 있는 염의 형태로서 존재하는, 활성 성분 (S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (1) 또는/그리고 일반식 (2) 에 따른 최소한 하나의 활성 성분을 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 사람에 대한 예방 처치 방법.

청구항 22.

제21항에 있어서, 상기 사람에게 투여되는 최소한 하나, 또는 바람직하게는 모든 약제가 부교감 신경 억제제 그룹으로부터의, 바람직하게는 트로판 알칼로이드그룹으로부터의 그룹으로부터의 하나 또는 그 이상의 약제를, 특히 바람직하게는 스코폴라민을 포함하는 것을 특징으로 하는 사람에 대한 예방 처치 방법.

청구항 23.

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 제10항 내지 제14항에 따른 하나 또는 여러 약제가 활성 성분을 투여하기 위해 쓰여 지는 것을 특징으로 하는 사람에 대한 예방 처치 방법.

청구항 24.

콜린에스테라제 억제제에 의해 야기된 중독으로부터 보호하기 위해 인간에 대한 예방 처치를 위한 약제를 생산하기 위한 활성 성분 ((S)-N-에틸-N-메틸-3-[1-[(디메틸아미노)에틸]-페닐 카르바메이트 (1) 및/또는 일반식 (2) 에 따른 최소한 하나의 활성 성분의 용도.