



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년01월14일
(11) 등록번호 10-0794891
(24) 등록일자 2008년01월08일

(51) Int. Cl.

A61K 31/7068 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7012966

(22) 출원일자 2002년09월28일

심사청구일자 2006년01월16일

번역문제출일자 2002년09월28일

(65) 공개번호 10-2003-0005248

(43) 공개일자 2003년01월17일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/003536

국제출원일자 2001년03월28일

(87) 국제공개번호 WO 2001/72288

국제공개일자 2001년10월04일

(30) 우선권주장

P200000765 2000년03월29일 스페인(ES)

(56) 선행기술조사문헌

Psychopharmacology(Renshaw et al., 1999,
vol.142:132-138)

국제특허공보 99/07385

한국특허공개공보 제10-1996-0706341호

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 김성길

(54) 씨디피-콜린 또는 그의 약학적으로 수용 가능한 염을 포함하는 알코올 금단 증후군의 치료용 약제 및 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 자유 씨디피-콜린의 0.5-2g과 동등한 일일량에서 알코올 금단 증후군 치료용 의약적 제품의 제조를 위한 씨디피-콜린 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

로자노, 라파엘

스페인바르셀로나E-08023베르트란45

아구트, 줄리안

스페인산트슈가트E-08190리에라13E

토레스, 제수스

스페인바르셀로나E-08017피에스티지.포라스테4비스

라가, 마누엘, 엠.

스페인바르셀로나E-08024소르스17-21

카스텔로, 조셉, 엠.

스페인바르셀로나E-08034프린세프트'오스트리스35
가

오르티즈, 조세, 에이.

스페인바르셀로나E-08037코르세가, 429 엠

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아, 몬테네그로, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

씨디피-콜린 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염을 포함하는 알코올 금단 증후군의 치료용 약제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

씨디피-콜린의 약학적으로 수용 가능한 염이 그의 알칼라인 또는 알칼라인 토류 염들, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산과 같은 무기산을 가지는 씨디피-콜린의 염들, 아세트산, 트리플루오르아세트산, 시트르산, 젖산, 말론산, 타르타르산, 아크릴산, 메타크릴산, 말산, 말레익산, 푸마르산, 벤조산, 살리실산, 신남산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 파라톨루엔술폰산 및 니코틴산과 같은 유기산을 가지는 씨디피-콜린의 염들이고, 무수화 또는 수화된 형태인 알코올 금단 증후군의 치료용 약제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

일일 투여량이 0.5 내지 2 g 범위의 자유 씨디피-콜린(free CDP-Choline)과 동등양인 알코올 금단 증후군의 치료용 약제.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 일일 투여량이 0.5 내지 1 g 범위인 알코올 금단 증후군의 치료용 약제.

청구항 5

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 알코올 금단 증후군의 치료를 위한 씨디피-콜린의 약제 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 중추 신경계에 대한 알코올의 독성 효과들은 기본적으로 신경(neuronal)막과 시냅스에 미친다(Leonard B. E., *Alcohol Alcohol.*, 1986: 21(4), 325-338). 신경구조의 조직학적인 변질들은 해마(hippocampus) 신경 세포들과 소뇌상피의 신경절 세포(푸르키네 세포, Purkinje's cell)들의 소 브랜칭(a lesser branching)에 있다. 건강한 대상들로부터의 뇌들과 알코올 중독 환자들의 그것들과의 비교는 상뇌 피질과 운동 피질에 있어서의 추체 신경 기저 수지상 돌기들(pyramidal neuronal basal dendrites)의 소 브랜칭을 보여준다(Ledig M. and Mandel P., *M S-Medicine Sciences*, 1988: 4(6), 352-357).
- <3> 만성적인 알코올 남용은 또한 도파민 수용체 민감성을 손상하는 것으로 보고되어 왔다. 이러한 효과는 아세틸콜린 재흡수 및 도파민 결핍의 감소뿐만 아니라 신경막 유동성(fluidity)에서의 변화들과 수용체들의 기능 및 수의 변화들과 아마도 관계되어 있을 것이다(Carlen P. L. and col., *Ann. Neurol.*, 1981: 9(1), 84-86).
- <4> 씨디피-콜린(싸이티딘 디포스페이트 콜린, 씨티콜린)은 신경막내에 현존하는 인지질들(phospholipids)의 합성에 있어서 중요한 중간체이고(Kenndy E. P. and Weiss S. B., *J. Biol. Chem.*, 1956; 222, 193-214) 인지질의 구조가 싸이티딘 및 콜린의 흡수(uptake)의 감소에 관계하는 내인성 또는 외인성 요인들에 의해 손상되는 때에 그의 형성 및 보수에 있어서 중요한 역할을 한다.
- <5> 씨디피-콜린의 투여는 콜린과 아세틸콜린의 뇌 수준들뿐만 아니라 도파민 합성과 방출을 향상한다(Martinet M. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 1981: 30(5), 539-541). 씨디피-콜린의 반복된 양의 투여는 뇌 인지질 수준들의 증가를 낳고, 이는 싸이티딘과 콜린 혈장(plasma) 수준들의 증가에 부수한다(Agut J. et al., *Ann. New York*

Acad. Sci., 1993: 695, 318-320).

발명의 상세한 설명

- <6> 놀랍게도, 출원인들은 씨디피-콜린을 알코올 중독 환자들에게 투여하는 것이 그들의 금단 증상들의 지속시간과 강도를 감소하고 현저한 비율의 환자에게 있어서 명백한 회복을 유도한다는 것을 발견하였다.
- <7> 본 발명에 따른 씨디피-콜린의 용도는, 알코올 금단 증후군을 치료하는 방법을 포함하여, 씨디피-콜린 또는 그의 약학적으로 수용가능한 염의 효과적인 양을 알코올 중독 환자에게 투여하는 것을 포함한다.
- <8> 본 발명에 따르면, 씨디피-콜린은 자유 화합물 또는 약학적으로 수용가능한 염으로, 무수화 또는 수화된 형태로, 편리하게 약학적 캐리어들 및/또는 촉진제와 혼합되어, 인간에게 자유 씨디피-콜린 0.5 내지 2 g 을 포함하는 일일량에서, 바람직하게는 0.5 내지 1 g 을 포함하는 일일량에서, 경구 또는 비경구로 투여된다. 씨디피-콜린의 약학적으로 수용가능한 염들은 금속을 가지는 그것의 산 부가 염들, 나트륨(sodium), 칼륨(potassium), 칼슘(calcium) 및 마그네슘(magnesium) 염들을 가지는, 그것의 알칼라인 또는 알칼라인 토류 염들, 염산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 황산(sulphuric acid), 인산(phosphoric acid)과 같은 무기산을 가지는 씨디피-콜린의 염들, 아세트산(acetic acid), 트리플루오르아세트산(trifluoroacetic acid), 시트르산(citric acid), 젖산(lactic acid), 말론산(malonic acid), 타르타르산(tartaric acid), 아크릴산(acrylic acid), 메타크릴산(metacrylic acid), 말산(malic acid), 말레익산(maleic acid), 푸마르산(fumaric acid), 벤조산(benzoic acid), 살리실산(salicylic acid), 신남산(cinnamic acid), 메탄술폰산(methane sulphononic acid), 벤젠술폰산(benzenesulphonic acid), 파라톨루엔술폰산(p-toluensulphonic acid) 및 니코틴산(nicotinic acid)과 같은 유기산을 가지는 씨디피-콜린의 염들을 포함한다.
- <9> 씨디피-콜린과 그의 염들은, 무수화 또는 수화된 물질들로서, 본 발명하에서 경구로서는 정제(tablets), 캡슐(capsules), 파우더(powder), 미립(granules), 카세트(cachets), 로젠지(lozenges), 액제(solution), 현탁액제(suspension), 유탁액제(emulsion), 시럽(syrup), 젤(gel) 및 그와 같은 것들의 형태로 투여되고; 비경구로 정맥 또는 근육내 주사용의 액제, 현탁액제, 유탁액제 또는 그와 같은 것으로 투여된다.

실시예

- <10> 본 발명은 다음의 실시예들에 의해 보여진다. 당해 기술 분야에서 숙련된 자들은 발명의 특이한 실시예가 변형되지 않는다면 어떠한 변화라도 가할 수 있을 것이며, 따라서 본 발명은 본 실시예들의 구체적인 사항들에 국한되지 않는다.

<11> [실시예 1: 500 mg 정제]

<12>	씨디피-콜린, 나트륨 염(CDP-Choline, sodium salt)	522.5 mg
<13>	활석(Talc)	30.0 mg
<14>	마그네슘 스테아레이트(Magnesium stearate)	3.0 mg
<15>	실리콘 다이옥사이드(Silicone dioxide)	2.5 mg
<16>	크로스카멜로스 나트륨(Croscarmellose sodium)	20.0 mg
<17>	옥수수 전분(Corn starch)	20.0 mg
<18>	마이크로크리스탈라인 셀룰로스 s.q.(Microcrystalline cellulose s.q.)	
<19>		780.0 mg

<20> [실시예 2: 25% 경구 액제]

<21>	씨디피-콜린, 나트륨 염(CDP-Choline, sodium salt)	26.12 g
<22>	70% 솔비톨(Sorbitol)	20.00 g
<23>	메틸 파라하이드록시벤조에이트(Methyl p-hydroxybenzoate)	0.16 g
<24>	프로필 파라하이드록시벤조에이트(Propyl p-hydroxybenzoate)	0.04 g
<25>	이나트륨 사이트레이트(Disodium citrate)	0.60 g

- <26> 사카린 나트륨(Saccharin sodium) 0.02 g
- <27> 스트로베리 에센스(Strawberry essence) 0.04 g
- <28> 레드 폰조 4R(Red punzo 4R) 0.50 mg
- <29> 무수화 시트르산(Anhydrous citric acid) 0.05 g
- <30> 증류수 s.q.(Purified water s.q.) 100.00 ml
- <31> [실시예 3: 주사용 액제]
- <32> 씨디피-콜린, 나트륨 염(CDP-Choline, sodium salt) 522.50 mg
- <33> 염산 pH 6.0-6.5 s.q.(Hydrochloric acid, pH 6.0-6.5, s.q.)
- <34> 주사용 물 s.q.(Water s.q.) 4.00 ml
- <35> [실시예4: 알코올 금단 증후군에서의 씨디피-콜린의 개방 임상 연구(open clinical study)]
- <36> 알코올 금단 증후군의 진행은 197 명의 환자들에서 수행된 개방 연구에서 측정되었다. 씨디피-콜린은 500 mg/d i.m. 또는 600 mg/d p.o.의 양에서 60일동안 투여되었다. 다음 치료의 30 및 60일에서, 현저한 차이들($p<0.001$)이 수행된 측정들에서 관찰되었다. 60일에, 55.83%의 환자들 알코올을 마시는 것을 포기했고 31.97%의 환자들 훨씬 적게 마셨다. 현저한 향상이 불안, 진전(tremor), 방향상실, 불면증, 구음장애(dysarthria), 자살 경향 및 신경염 진통들(neuritic pains)에서 관찰되었다.
- <37> [실시예5: 클로메티아졸(clomethiazole)과 비타민 B와 대비한 알코올 금단 증후군에서의 씨디피-콜린의 개방, 무작위(randomized), 비교 임상 연구]
- <38> 알코올 금단 증후군에 대한 종래의 치료 요법에 관한 개방, 무작위 및 비교 연구가 40명의 환자들에게서 수행되었다. 환자들은 무작위로 20명의 두 그룹들로 나뉘어 졌다. 한 그룹은 대조군으로 사용되었으며 클로메티아졸과 비타민 B₁, B₆ 및 B₁₂를 수여받았다. 이러한 치료 처방(regimen)은 8일 동안 유지되었고, 그 후 환자들에게는 치료가 끝날 때까지(60일) 디아제팜(diazepam)이 주어졌다. 다른 그룹의 환자들은 처음 30일 동안은 12시간 마다 씨디피-콜린 500 mg i.m.을 더한 동일한 치료 처방을 수여받았고 남은 30일 동안은 매 8시간마다 씨디피-콜린 200 mg p.o. 을 더한 동일한 치료 처방을 수여받았다. 종래의 치료 요법에 더하여 씨디피-콜린을 수여받은 환자들은 진전 발생(tremor incidence)($p<0.05$), 경련(cramps)($p<0.05$), 무기력증(asthenia)($p<0.05$), 감정의 불안정성(emotional lability)($p<0.01$), 신경과민($p<0.05$) 및 사회적 퇴화(social withdrawal)($p<0.05$)에 있어서 30일의 다음 치료에서 대조군과 대비하여 현저한 차이들을 보여주었다.
- 산업상 이용 가능성**
- <39> 본 발명은 알코올 금단 증후군의 치료를 위한 씨디피-콜린의 용도에 관한 것이다.