

본 발명은 니코틴 의존증의 치료에 사용될 수 있는 데옥시페가닌 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염에 관한 것이다. 상기 물질은 바람직하게는 연속적이고 제어된 방식으로 투여된다. 약학 투여형은, 예를 들면, 경구, 경피 또는 비경구 투여를 위한 또다른 경로로 제어된 방출을 가능하게 한다.

특허청구의 범위

청구항 1.

데옥시페가닌 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 구성된 군에서 선택된 활성 물질 하나 이상을 포함하는, 니코틴 의존증의 치료를 위한 약학 조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

데옥시페가닌을 0.1 내지 50중량%의 비율로 포함하는 조성물.

청구항 3.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

활성 화합물이 경구 투여형으로 존재하는 조성물.

청구항 4.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

활성 화합물이 비경구 투여형으로 존재하는 조성물.

청구항 5.

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

활성 화합물이 경피 투여형으로 존재하는 조성물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

제어된 방식으로 투여되는 조성물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

연속적인 방식으로 투여되는 조성물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서,

데옥시페가닌을 15중량%의 비율로 포함하는 조성물.

명세서

기술분야

본 발명은 니코틴 의존증의 치료를 위한 거의 공지되어 있지 않은 활성 화합물의 신규한 용도에 관한 것이다.

특히, 본 발명은 니코틴 의존증을 치료하기 위해 데옥시페가닌 또는 하나의 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 제 어된, 예컨대 연속적인 방식으로 전달하는 제형에서의 약학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

니코틴 의존증은 WHO에 의해 정의된 약물 의존증의 모든 기준을 만족시킨다:

- 강박적인 사용
- 정신 작용 효과
- 행동상의 영향
- 입체유형적 소비 습관
- 투여 중지시 급단 증후군 또는 내성 발달

그러므로, 흡연은 "나쁜 습관"이 아니며 자제심만으로는 모든 경우에 있어서 억제될 수 없다. 약물학자들은 수 많은 흡연가 들이 강한 동기 부여 및 우수한 정신적 의지에도 불구하고 반복하여 재발하는 사실에 대해 생물학적으로 설명되는 뇌 안의 니코틴 수용체를 발견했다.

이 발견은 1975년에 껌을 씹음으로써 니코틴을 공급하는 완전히 신규한 치료상 접근법을 도출해냈다. 이 시스템은 초기에 는 열광적으로 환영받았으나, 곧바로 약점을 나타내었다. 예를 들면, 쓴 맛과 껌을 씹는 것에 대한 낮은 사회적 수용도에서 결점이 발견되었다. 또한, 과도한 투여 때문에 이들 시스템의 오용이 제한적으로 일어났다.

모든 이들 단점이, 예를 들면, 독일 특허 제 36 29 304 호 및 미국 특허 제 4,597,961 호에 기술된 바와 같이 니코틴을 함 유하는 경피 시스템의 개발을 유도하였다.

니코틴의 경피 투여에 있어, 맛은 중요한 역할을 하지 않으며, 사용이 눈에 보이지 않고 실제적인 경구적 만족없이도 활성 화합물이 방출되고 혈장 피크를 피할 수 있다.

관찰된 부작용으로는 도포 부위에서의 피부 자극, 홍조화, 가볍게 부풀어 오름 및 가려움이 있는데, 이는 일부의 경우에서 치료를 포기하도록 만든다.

더욱이, 이 니코틴 치료의 단점은 이 유형의 치료에 있어 극도의 니코틴 독성이 고려되지 않는다는 점이다 .

그러므로, 니코틴의 독성과 비교할만한 독성을 갖는 활성 화합물의 치료 투여량 없이도 니코틴 의존성의 증후군을 안전하게 억제하는 약제가 필요하다.

이제까지, 하기 군의 물질이 니코틴 의존증의 치료에 사용되어 왔다:

- 질소 없는 천연 물질, 예를 들면, γ -피론, 시트르산, 아세트산, 캄포르, 글루코스, 비타민, 테르펜 등
- 상이한 작용 범위를 갖는 알칼로이드, 예를 들면, 로벨린, 카페인, 갈란타민 및 아포시나세아(Apocynaceae) 알칼로이드
- 삼중환 항우울제, 예를 들면, 플루옥세틴
- 클로니딘
- 피롤로피리미딘.

심지어는 치료법들의 상이한 성질로부터, 니코틴만큼의 독성이 없는 니코틴 의존증 치료에 효과적인 약제를 아직까지 발견하지 못했음을 알 수 있다.

발명의 상세한 설명

그러므로, 본 발명의 목적은 가급적 제어된 형태로 상기 약물을 방출하여 니코틴에 대한 열망이 감소하도록 보증하는 경구, 경피 또는 다르게는 비경구 제형인 약제를 제공하는 것이다. 그러므로, 비경구라는 용어는 경구 투여와는 다른 모든 투여형, 예를 들면, 직장, 혈관내, 근육내, 복강내 및 비강 투여를 포함한다.

본 발명의 목적은 니코틴 의존증의 치료를 위해 테옥시페가닌 및/또는 하나의 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 사용함으로써 본 발명에 따라 놀라운 방식으로 달성된다.

테옥시페가닌이 실제로 구 소련에서 자세하게 연구되어 왔고 이의 약리학적 작용이 집중적으로 연구되어 왔으나, 니코틴 의존증의 치료를 위한 테옥시페가닌 함유 제형의 본 발명에 따른 용도가 이제까지는 기술되어 있지 않았기 때문에 상기 달성은 모두 매우 놀라운 것이다.

테옥시페가닌은, 이의 약리학적 특성 때문에, 가역적으로 작용하는 콜린에스테라아제 저해제 군에 속하고, 이의 작용에 있어서 피소스티그민 및 네오스티그민과 밀접히 연관되나, 특히 특정한 특성에 의해 구별된다. 테옥시페가닌은 실제로 아세틸콜린에스테라아제 뿐만 아니라 모노아민 옥시다아제를 저해한다.

상기 장점은 중량의 단위를 기준으로 이의 다소 낮은 콜린에스테라아제 저해성 작용을 상쇄한다(피소스티그민과 비교하여).

네오스티그민과 상반되게, 테옥시페가닌은 뇌혈관 차단막을 가로질러 콜린성 독소의 대뇌 작용을 길항한다.

하멜 페가눔[페가눔 하말라(Peganum harmala)]으로부터 단리하거나 또는 합성에 의해 테옥시페가닌이 수득된다.

제어된 방식으로 활성 화합물을 방출하는 약학 형태가 종래 분야에 이미 공지되어 있다. 상기 제형에 의해 약학 활성 화합물이 경구, 경피 또는 다르게는 비경구 투여될 수 있다. 상기 유형의 약제에서, 테옥시페가닌은 그 자체로 또는 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 형태로, 예를 들면, 하이드로할라이드, 특히 하이드로클로라이드 또는 하이드로브로마이드, 또는 또다른 약학적으로 허용가능한 산의 염으로 존재할 수 있다. 또한, 이들 약제는 일반적으로 베헤클, 흐름 개선제, 용매 및 오일과 같은 부형제를 추가로 함유하는데, 이들의 특성 및 양이 현존 형태에 따라 달라진다. 일반적으로, 유리 테옥시페가닌으로 계산된, 약제중의 활성 화합물의 함량은 0.1 내지 50중량%, 바람직하게는 2 내지 15중량%이다.

본 발명의 내용에 적합한 일부 경구 투여용 제형이 간단히 기술될 것이다.

상기 제형에서, 약학 활성 화합물이, 예를 들면 셀룰로스 아세테이트의 반투과성막내에 캡슐화된다. 드릴 또는 레이저를 사용하여 캡슐 물질에 작은 구멍을 낸다. 치료중인 환자의 신체에서 캡슐 물질에 의해 물이 흡수된다. 약학 활성 화합물은 목적하는 점차적이고 일정하고 제어된 방식으로 삼투압에 의해 작은 개구를 통해 투입된다. 상기 시스템이 예를 들어 미국 특허 제 3,760,805 호 및 제 3,987,790 호에 기술되어 있다. 이들 시스템에서, 약학 활성 화합물이 고체형내에서 존재하거나 또는 이온 교환 수지상에서 흡수될 수 있다.

또다른 경구 투여용 시스템이 쉬쓰(Sheth) 및 리슨(Leeson)의 미국 특허 제 4,137,300 호에 기술되어 있다. 상기 특허는 왁스 매트릭스를 포함하는 제형을 기술하고 있다.

본 발명의 활성 화합물은 적당한 제형에 의해 적합하고 알맞은 방식으로 투여된다. 고체 활성 화합물은 용액중에서 또는 현탁액으로 투여될 수 있다. 용액 또는 현탁액 매질은 수성이거나 또는 유기물일 수 있다. 데옥시페가닌을 위한 적합한 용액 또는 현탁액 매질은, 예를 들면, 물, 실리콘 유체 또는 팜유이다.

상기 기술된 바와 같은 제형에 의한 화합물의 투여를 단순화하기 위해서, 흐름 개선제를 시스템에 첨가할 수 있다. 경구 제형을 위한 일부 적합한 흐름 개선제로는, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스 및 당이 포함된다.

본 발명에 따른 화합물의 경피 투여용 제형에서, 약학 활성 화합물은 목적하는 점차적이며 일정하고 제어된 방식으로 방출되는 매트릭스내에 함유될 수 있다. 화합물이 방출되는 동안의 매트릭스의 투과성은 확산에 기초한다. 상기 유형의 시스템이 독일 특허 제 33 15 272 호(미국 특허 제 4,769,028 호)에 기술되어 있다. 상기 시스템은 중합체 매트릭스로 만들어진 불투과성 지지층, 이와 관련되어 특별히 만들어진 과포화 활성 화합물 저장기, 저장기와 연관되고 활성 화합물에 투과성인 접촉-접착층, 및 접촉-접착층을 피복하고 있으며 사용을 위해 다시 제거될 수 있는 보호층으로 구성된다. 저장층이 높은 고유 점착성을 가져 동시에 접촉-접착층이 되는 시스템이 또한 가능하다.

독일 특허 제 38 43 239 호(미국 특허 제 5,089,267 호)는 상기 시스템을 기술하고 있다.

활성 화합물이 피부를 통해서 흡수되는 경우, 치료 환자는 상기 방식으로 활성 화합물을 제어된 소정의 양으로 공급받는다.

다른 적합한 경피 제형이 미국 특허 제 3,742,951 호, 제 3,797,494 호, 제 3,996,934 호 및 제 4,031,894 호에 기술되어 있다. 이들 제형은 기본적으로 표면중 하나인 지지층, 다른 표면인 활성 화합물에 투과성인 접착층, 및 마지막으로 표면을 형성하는 2개의 층 사이에 활성 화합물을 포함하는 저장기로 구성된다. 상기와는 다르게, 활성 화합물은 투과성 접착층내에 분포된 다수의 미세캡슐내에 함유될 수 있다. 각 경우에서, 활성 화합물은 저장기 또는 막을 통해 미세캡슐로부터 활성 화합물에 투과성인 접착층으로 연속적으로 방출되어 치료 환자의 피부 또는 점막과 접촉하게 된다. 미세캡슐의 경우, 캡슐 재료는 막으로서도 기능할 수 있다.

다르게는, 데옥시페가닌 및 그의 염을 비경구적으로 투여하는데 적합한 제형이 활성 화합물의 저장 작용을 가능케하는 제형이다. 상기 내용에서, 제형은 비수성 기재상에서 주사 용액으로 투여된다. 가능한 용매는 당분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 언급될 수 있는 예는 개별적인 약전이 처방되는 식물성 오일, 예를 들어 땅콩유, 올리브유, 아몬드유, 해바라기씨유, 대두유 및 참깨유가 있다. 캐스터유도 종종 약제에 대해 특히 우수한 가용성을 나타내며, 이외에 동물성 오일도 적합하다. 오일은 생리학적으로는 중요하지 않으며 매우 내성이 강하다. 이에 대한 필수 조건은 이들이 특별히 정제되며 낮은 산가 및 과산화물가를 가져야 한다는 것이다. 혈청과의 혼화성이 부족하고 폐색전증을 유도할 수 있기 때문에 정맥내 투여가 가능하지는 않으며, 근육내 및 피하 주사 제제로만 사용 가능하다. 오일성 용액 및 현탁액은 매우 긴 시간 동안(종종 1개월 이하) 투여 부위에 남아있고 장기간에 걸쳐 활성 화합물을 방출한다.

데옥시페가닌 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 투여량은 장기간 작용을 지속시킬 수 있을 만큼 높아야 하고, 개별적인 조정이 필요하다.

본 발명은 하기 실시예 의해 예시된다.

실시예

건강한 대상자의 흡연에 대한 데옥시페가닌의 영향

생체내에서 일일 약 50mg의 테옥시페가닌 하이드로클로라이드를 방출하는 테옥시페가닌 함유 제형을 시험하는데 있어서, 다른 대상자에 추가하여 2명의 흡연자를 또한 시험 대상으로 하는데, 이때 "흡연"은 이 시험에 있어 제외 기준이 아니었다. 놀랍게도, 2명의 흡연자에서 담배에 대한 열망이 확실하게 억제되는 현상이 나타났다. 투여 기간은 24시간이었다. 자료가 하기 표 1에 제시된다:

[표 1]

흡연자에 대한 테옥시페가닌 HCl의 영향		
	테옥시페가닌 투여 없는 담배 소비량	50mg의 테옥시페가닌 HCl/일의 투여 후 담배 소비량
남성 대상자	22 개피 (n=3의 x)/일	3 개피
여성 대상자	41 개피 (n=5의 x)/일	6 개피
(x=평균값)		

상기 표가 제시하는 바대로, 50mg의 테옥시페가닌/일을 단독으로 투여하면 담배 소비량에 있어 상당한 감소를 일으킨다.

이로써, 테옥시페가닌 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염이 니코틴 의존증의 치료에 사용될 수 있음을 확인할 수 있다. 이들 물질은 바람직하게는 연속적이고 제어된 방식으로 투여된다. 약학 투여형은, 예를 들면, 경구, 경피 또는 다르게는 비경구 투여를 가능케하는 제어된 방출을 한다.