(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0152875
(43) 공개일자 2024년10월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/405 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 31/198 (2024.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01) *A61P 25/24* (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/405 (2013.01)
A61K 31/165 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7030751
(22) 출원일자(국제) 2023년02월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월12일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/053129
(87) 국제공개번호 WO 2023/156275
국제공개일자 2023년08월24일
(30) 우선권주장
10 2022 103 658.8 2022년02월16일 독일(DE)

(71) 출원인
캄프라드 요아힘
독일 48431 라이네 드로스테-휠쇼프-스트라쎄 102
(72) 발명자
캄프라드 요아힘
독일 48431 라이네 드로스테-휠쇼프-스트라쎄 102
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **L-트립토판, L-5-하이드록시트립토판 및 말초 분해 억제제를 포함하는 약학 조성물 및 약제**

(57) 요 약

본 발명은 통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 중추신경계(CNS) 질환 또는 장애의 예방 및 치료를 위한 L-트립토판(L-Try) 및 L-5-하이드록시트립토판(5-HTP)과 말초 분해 억제제의 동시 사용에 관한 것이다. 이 약제의 모든 성분은 함께 방출되는 것으로 가정된다. 카르비도파 및/또는 벤세라지드가 트립토판 및 5-하이드록시트립토판에 대한 말초 분해 억제제로 사용될 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/198 (2024.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/04 (2018.01)
A61P 25/20 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

L-트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염,

L-5-하이드록시트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및

적어도 하나의 말초 분해 억제제(peripheral degradation inhibitor)

를 포함하는 약학 조성물 또는 약제.

청구항 2

제1항에 있어서,

L-트립토판 대 L-5-하이드록시트립토판의 중량비가 20:1 내지 1:1인, 약학 조성물 또는 약제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

(i) 지속 방출 투여 형태(sustained release dosage form)의 L-트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염; 및/또는

(ii) 지속 방출 투여 형태의 L-5-하이드록시트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염

을 함유하는 약학 조성물 또는 약제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

지속 방출 투여 형태의 L-트립토판 및 비-지속 방출 투여 형태의 L-5-하이드록시트립토판을 포함하는 약학 조성물 또는 약제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

트립토판과 L-5-하이드록시트립토판의 총 중량 대 말초 분해 억제제의 중량비가 20:1 내지 1:1인, 약학 조성물 또는 약제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

말초 분해 억제제는 (2S)-3-(3,4-디하이드록시페닐)-2-히드라지노-2-메틸프로피온산(카르비도파(carbidopa)), DL-세린-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)히드라지드 염산염(벤세라지드(benserazide)) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는, 약학 조성물 또는 약제.

청구항 7

제6항에 있어서,

카르비도파와 벤세라지드를 포함하는 약학 조성물 또는 약제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 비-지속 방출 투여 형태의 상기 말초 분해 억제제 중 적어도 하나; 또는

(ii) 지속 방출 투여 형태의 상기 말초 분해 억제제 중 적어도 하나

를 함유하는 약학 조성물 또는 약제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 결합제, 붕해제, 용매, 향미제, 마스킹제 및/또는 착색제를 추가로 포함하는 약학 조성물 또는 약제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 캡슐, 정제, 용액 또는 흡입제(inhalant) 형태이고/이거나

(ii) L-트립토판, L-5-하이드록시트립토판 및 상기 적어도 하나의 말초 분해 억제제를 동시에 섭취하기에 적합한 것인

약학 조성물 또는 약제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 CNS 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 약학 조성물 또는 약제.

청구항 12

L-트립토판 또는 약학적으로 허용되는 이의 염,

L-5-하이드록시트립토판 또는 약학적으로 허용되는 이의 염, 및

적어도 하나의 말초 분해 억제제

를 포함하는, 통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 CNS 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

조성물이

(i) 제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고/같거나,

(ii) L-트립토판, L-5-하이드록시트립토판 및 상기 적어도 하나의 말초 분해 억제제의 동시 섭취에 적합한 것인,

통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 CNS 질환 또는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 조성물.

청구항 14

대상체에서의 통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 CNS 질환 또는 장애의 예방 또는 치료 방법으로서,

이러한 치료가 필요한 대상체에게 L-트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, L-5-하이드록시트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 적어도 하나의 말초 분해 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

(i) 조성물이 제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고/같거나,

(ii) 방법이 L-트립토판, L-5-하이드록시트립토판 및 상기 적어도 하나의 말초 분해 억제제의 동시 섭취를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 L-트립토판 및 L-5-하이드록시트립토판과 말초 분해 억제제를 포함하는 약학 조성물 또는 약제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 중추신경계(CNS) 질환 또는 장애의 예방 및 치료를 위한, L-트립토판, L-5-하이드록시트립토판 및 적어도 하나의 말초 분해 억제제의 동시 사용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] L-트립토판(L-Try) 및/또는 L-5-하이드록시트립토판(5-HTP)은 다양한 성공률로 통증, 우울증 및 수면 장애를 치료하는 데 사용된다. L-트립토판 및/또는 L-5-하이드록시트립토판은 중추신경계(CNS)의 세로토닌 양을 증가시키기 위해 과도하게 투여된다. 그러나, L-트립토판 또는 L-5-하이드록시트립토판을 단독으로 효과적인 약제로 사용하려는 시도는 확실치 않다. 부분적으로 고용량임에도 불구하고 활성(높은 말초 분해/혈액-뇌 장벽에서의 경쟁/효소 유도(말초))이 불확실하고/하거나 상당한 부작용(예를 들어, 비-세로토닌성 뉴런에서조차도 높은 세로토닌 증가/저장)이 발생한다. 혈액-뇌 장벽에서 경쟁하는 중성 아미노산을 제거(경쟁적 대체)하는 식이 실험이 수행되었다.

[0003] 중추신경계(CNS)에서 정보의 처리 및 전달은 신경화학적 전달을 기반으로 이루어진다. 필요한 메신저(신경 전달 물질)는, 일반적으로 아미노산인 식품 성분으로부터 합성된 후, 해당 신경 구조에 사용할 수 있다. 많은 CNS 질병은 CNS에서 하나 이상의 신경 전달 물질이 결핍된 데 기인하거나, 신경 전달 물질의 생물학적 이용성이 부족하거나 결함이 있는 데서 비롯된다. 이러한 메신저의 예로는 세로토닌과 도파민이 있다.

[0004] 세로토닌은 자연에 널리 퍼져 있으며, 포유류에서 CNS(시상하부, 수도관 주위 회색질, 중심 회색질, 변연계), 폐, 소화관의 은친화성(argentaffinity)을 가진 세포에서 비교적 높은 농도로 발견된다.

[0005] 세로토닌은, 특히 호흡기와 위장관 혈관의 평활근에 대한 말초 효과(peripheral effect)를 가지고 있다. 세로토닌은 중추신경계에 특히 상당한 효과를 보인다. 여기서 세로토닌은 통증 조절, 기분 조절, 수면 조절 및 기타 세로토닌 의존적 기능에 참여한다. 도파민은 카테콜아민이며, 이는 특히 뇌, 부신 및 교감신경 말단에 많이 내포되어 있고, 뇌하수체 시상하부 부위의 신경 전달 물질이다. 파킨슨병에 걸린 경우, 도파민의 농도는 추체외로 운동계(extrapyramidal motoric system)의 핵에서 감소한다.

[0006] 세로토닌 및 도파민과 같은 신경 전달 물질은, 혈액-뇌장벽(BBB)을 잘 통과하지 못하고 또는 심각한 부작용을 가져 직접적으로 CNS에 전달될 수 없기 때문에, 일반적으로 생화학적 전구체가 사용된다.

[0007] 전구체 L-DOPA는, CNS, 특히 대뇌 기저핵(basal ganglia)에서의 도파민의 전신적 결핍을 보충하기 위하여, 일반적으로 파킨슨병의 치료에 투여된다. 그러나, L-DOPA는, 주로 말초 부위, 즉 혈액 뿐만 아니라 위장관 및 혈액-뇌장벽에서, 원하는 신경 전달 물질로 이미 상당히 분해되어, CNS에 거의 도달하지 못하거나 단지 불충분하게 도달한다. 도파민 자체는 혈액-뇌 장벽을 통과할 수 없기 때문에, 뇌의 주변부에는 풍부하지만 사실상 뇌로 들어가지 못한다. 따라서 메스꺼움, 구토, 심혈관 질환, 혈압 변화 등과 같은 공지된 말초 부작용을 일으킨다. 이러한 부작용을 줄이고 CNS에서 이용가능한 L-DOPA의 양을 늘리기 위해, L-DOPA는 말초 분해 억제제와 조합되는데, 그 이유는 L-트립토판과 유사하게 L-DOPA는 아미노산 데카복실라제(amino acid decarboxylase)에 의해 말초부에서 분해되기 때문이다. 결과적으로, L-DOPA는 혈장에서 풍부해지고 충분한 양으로 혈액-뇌장벽을 극복할 수 있게 된다. 따라서, L-DOPA는 원하는 대로 도파민으로 분해된다. L-DOPA의 말초 분해 경로는 부분적으로 L-트립토판의 말초 분해 경로와 일치한다.

[0008] 신경 전달 물질 세로토닌의 초기 전구물질은 L-트립토판으로서, 이는 대부분의 단백질에 1~2% 함유되어 있다. L-트립토판은 인간의 천연 식품에서 발견되며, 필수 아미노산이다. L-트립토판의 다양한 분해 경로가 알려져 있

다. 간에서의 트립토판-2-3-디옥시게나제(tryptophan-2-3-dioxygenase) 및 키누레니나제(kynureninase)에 의한 L-트립토판의 분해는 정량적으로 90% 초과로 가장 중요하다. 또한 L-트립토판은 5-하이드록시트립토판(5-HTP)을 거쳐 탈카복실 작용에 의해 5-하이드록시트립타민(5-HT=세로토닌)으로 말초 분해된다.

[0009] CNS 외부에서의 L-트립토판의 말초 분해는, 세로토닌이 오히려 부적절한 부위에서 풍부하게 하며, 이로 인해 혈압 위험, 만성 설사, 기관지 경련, 심장 질환, 위장 질환 등과 같은 원치않는 부작용이 초래된다. 단지 소량의 L-트립토판만이 말초 분해를 피하여 방해받지 않고 중추신경계에 들어갈 수 있으며, 그곳에서 원하는 신경 전달 물질로 분해될 수 있다. 가능한 한 많은 양의 L-트립토판을 투여하여 이 아미노산을 효과적으로 축적하려는 시도는, 그렇게 하면 나타나는 부작용과 세로토닌과 L-트립토판의 뇌내 및 뇌외 분해 증가로 인해 실패한다.

[0010] 대조적으로, L-5-하이드록시트립토판은 혈액-뇌 장벽을 더 빨리 극복하므로(직접 전구체), 적용이 더 어렵고 부작용이 더 많으며, 특히 말초 분해 억제제와 병용할 경우 그렇다.

[0011] L-DOPA 제제를 말초 아미노산 데카복실라제 억제제인 벤세라지드 및 카르비도파와 병용하거나, 엔타카폰을 O-메틸트랜스퍼라제 억제제(COMT 억제제)로 사용하여 파킨슨 환자를 치료하는 것은 알려져 있다.

[0012] L-DOPA와 특정 데카복실라제 억제제인 벤세라지드를 하이드로콜로이드 및 일부 기존 부형제와 함께 지속 방출 제제로 병용하는 것은 DE 3232873 A1에 설명되어 있다. 혈액에서 활성 성분이 비교적 빨리 분해되는 것은 불리한 영향을 미친다.

[0013] L-트립토판과 벤세라지드와 같은 특정 데카복실라제 억제제의 조합은 EP 344158 B1에 기술되어 있으며, 5-HTP와 카르비도파와 같은 특정 데카복실라제 억제제의 조합은 WO 9107960 A1에 기술되어 있다.

[0014] 혈액-뇌 장벽에서 L-트립토판의 영구적 제공을 보장하기 위해, L-트립토판의 투여는 고농도 또는 매우 짧은 간격으로 또는 지속 방출 형태로 지시된다. 미국 특허 제4 126 672호, 제4 140 755호, 제4 167 558호 및 상기 언급된 DE 3232873 A1로부터 경구 적용시 지속 방출을 나타내는 제형이 알려졌다. 이들은, 유체 역학적으로 균형이 잡혀 1 미만의 비(specific) 밀도를 가지고 위액 중에 1.0004 내지 1.010의 비 밀도로 부유하는 캡슐 또는 정제이다. 이러한 제형의 지속적인 약제 방출은 활성 성분과 하나 이상의 친수성 하이드로콜로이드의 혼합물을 기반으로 한다.

[0015] 통증 치료를 위한, 지속 방출 형태의 벤세라지드 및 카르비도파와 같은 말초 분해 억제제와 L-트립토판의 조합이 EP 0 344 158 B1에 기술되어 있다. 혈장에서의 벤세라지드와 카르비도파의 비교적 빠른 분해(짧은 혈장 반감기)가 알려져 있기 때문에, 특정 투여량 형태의 L-트립토판과 말초 분해 억제제의 지속 방출이 설명되어 있다. 여기에서, (지속 방출 형태에서) 혈액-뇌 장벽에의 L-트립토판의 영구적 제공은, 말초 분해 억제제(또한 지속 방출 형태의 벤세라지드 또는 카르비도파)의 영구적 제공에 의해 지원된다.

[0016] 부작용 감소, 내약성 개선 및 간소화된 제제학(galenics)을 기대하여, 말초 분해 억제제(벤세라지드 및 카르비도파)의 지속 방출은 EP 1 784 177 B1에서 생략되었으며, 따라서 이 특허 개시내용은 L-트립토판의 지속 방출 및 벤세라지드 및 카르비도파의 비-지속 방출과 관련된다.

[0017] L-트립토판 또는 L-5-하이드록시트립토판을 벤세라지드와 함께 사용하거나 관련된 저용량의 L-트립토판 또는 L-5-하이드록시트립토판을 사용하는 것은 문헌[F. Sicuteri, "Advances in Pain Research and Therapy" Vol. 1, 1976]에 기술되어 있다. 이러한 조합은 제제학 측면에서 심각한 단점이 있으며, 특히 L-트립토판과 벤세라지드를 함께 사용하면 진통 효과가 적어도 2주 동안 상당히 지연된다.

[0018] L-트립토판과 L-5-하이드록시트립토판(L-트립토판의 대사산물)을 투여하면 중추 세로토닌 대사와 중추신경계의 세로토닌 농도가 증가한다. 세로토닌 농도 증가는 특히 통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 중추신경계의 세로토닌-의존성 질환의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. L-트립토판은 수면 장애, 우울증, 통증 및 기타 세로토닌-의존성 질환이나 질병을 치료하는 데 사용할 수 있는 생리적 화합물(필수 아미노산)이다.

발명의 내용

[0019] 본 발명은, 통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 CNS 질환 또는 장애의 예방 및 치료를 위한 약제 조성물 또는 약제에 관한 것으로, 이는 L-트립토판(L-Try), L-5-하이드록시트립토판(5-HTP) 및 적어도 하나의 말초 분해 억제제를 함유하며, 이러한 조성물 또는 약제는 약 5일의 훨씬 더 빠른 진통 효과 개시를 제공한다.

[0020] 본 발명자의 발견을 근거로 할 때, 본 발명의 필수적인 특징은 트립토판 외에 L-5-하이드록시트립토판의 형태로 다른 활성 성분을 사용하는 것이다. L-5-하이드록시트립토판은 L-트립토판의 대사산물이며, 세로토닌의 직접적

인 전구체이다. L-트립토판과 대조적으로, L-5-하이드록시트립토판은 혈액-뇌 장벽(BBB)을 빠르게 극복할 수 있고, BBB에서 다른 중성 아미노산과 경쟁하지 않지만, 특히 벤세라지드나 카르비도파와 같은 말초 분해 억제제와 조합시 더 심각한 부작용 때문에, 취급하기가 어렵다. L-트립토판과 L-5-하이드록시트립토판 그 자체는 오랫동안 알려져 왔으며, 인간에게 약제로 사용되어 왔다. 또한, 벤세라지드와 카르비도파를 L-트립토판이나 L-5-하이드록시트립토판과 조합하여 사용하는 것도 알려져 있다. 또한, L-트립토판과 L-5-하이드록시트립토판은, 중추신경계로의 흡수 메커니즘이 다르기 때문에 서로 다른 속도로 작용하고, 부작용과 위험도 다르다는 것도 알려져 있다. L-트립토판은 중추신경계로 더 느리게 흡수되고, 더 느리지만 지속적인 모드로 작용하며, 말초 분해 억제제와 함께 사용할 때 더 안전하게 작용한다. L-5-하이드록시트립토판은 CNS로 더 빨리 흡수되고, 더 빨리 작용하며, 더 강력하지만, 더 위험하고, 말초 분해 억제제와 조합되어 사용하기가 더 어렵다. 그러나, L-트립토판, L-5-하이드록시트립토판 및 분해 억제제의 조합이 L-5-하이드록시트립토판이 없는 조성물보다 훨씬 더 일찍 진통 효과가 나타난다는 것은 예상치 못한 일이었다. 따라서 본 발명은 하기 구성을 제공한다:

[0021] (1) 통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 CNS 질환 또는 장애의 예방 및 치료에 사용하기에 특히 적합한, L-트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, L-5-하이드록시트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 적어도 하나의 말초 분해 억제제를 포함하는 약학 조성물 또는 약제;

[0022] (2) 통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 CNS 질환 또는 장애의 예방 및 치료에 사용하기 위한, L-트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, L-5-하이드록시트립토판 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 적어도 하나의 말초 분해 억제제를 포함하는 조성물; 또는

[0023] (3) 대상체에서의 통증, 우울증, 수면 장애 및 기타 세로토닌-의존성 CNS 질환 또는 장애의 예방 및 치료 방법으로서, 그러한 치료가 필요한 대상체에게 L-트립토판 또는 약학적으로 허용되는 이의 염, L-5-하이드록시트립토판 또는 약학적으로 허용되는 이의 염 및 적어도 하나의 말초 분해 억제제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.

[0024] 본 명세서에서 앞서 정의한 발명의 (약학) 조성물, 약제 또는 방법은, 바람직하게는 지속 방출 형태로, 통증, 우울증, 수면 장애 또는 기타 세로토닌-의존성 CNS 질환을 치료하기 위해, 벤세라지드 또는 카르비도파와 같은 적어도 하나의 말초 분해 억제제와 함께 L-트립토판과 L-5-하이드록시트립토판을 동시에 섭취하는 데 적합하다.

[0025] L-트립토판과 L-5-하이드록시트립토판을 예를 들어 벤세라지드나 카르비도파와 함께 동시에 사용하고, 또한 이들 다양한 성분의 대사 메커니즘이 서로 다르고 장단점이 있다는 사실로 인해, 이전에 사용된 투여 형태에 비해 효과가 향상되고 부작용이 적다는 점을 고려해야 한다. 또한, L-5-하이드록시트립토판을 동시에 사용하기 때문에 활성의 개시가 더 빠르다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 발명의 (약학) 조성물, 약제 또는 방법에서, L-트립토판 대 L-5-하이드록시트립토판의 중량비는 거의 모든 값으로 설정될 수 있다. 이하에서 L-트립토판 및 L-5-하이드록시트립토판을 언급할 때, 이는 상기 화합물의 각각의 약학적으로 허용되는 염, 예를 들어 나트륨 염을 포함한다. 그러나, 본 발명에 따르면, 특히 바람직한 것은 L-트립토판 대 L-5-하이드록시트립토판의 중량비가 20:1 내지 1:1인 (약학) 조성물 또는 약제이다. 본 발명에 따른 (약학) 조성물 또는 약제의 모든 성분은 가능하면 함께 방출되는 것으로 가정된다. 특히, 카르비도파 및/또는 벤세라지드는 트립토판 및 L-5-하이드록시트립토판에 대한 상기 말초 분해 억제제로 사용된다.

[0027] 지속 방출 형태(지연된 제형)의 L-트립토판과 트립토판의 말초 분해 억제제의 조합은 혈액-뇌 장벽을 통한 흡수 메커니즘 때문에 언급된 질병의 치료에 매우 중요하다. 바람직하게는 아미노산 데카복실라제 억제제 및/또는 키누레니나제 억제제 및/또는 트립토판-2-3-디옥시게나제 억제제가 본 발명에서 L-트립토판에 대한 말초 분해 억제제로 사용된다. 더 바람직하게는 벤세라지드 및 카르비도파가 사용된다.

[0028] 본 발명에 따르면, (약학) 조성물 또는 약제는 지속 방출 투여 형태의 L-트립토판을 포함하는 것이 특히 바람직하다. L-트립토판에 대한 지속 방출 투여 형태는 그 자체가 당업자에게 알려져 있다. L-5-하이드록시트립토판의 지속 방출이 동일한 방식으로 가능하다.

[0029] 대안적으로 또는 추가적으로, 본 발명에 따른 (약학) 조성물 또는 약제는 또한 지속 방출 투여 형태의 L-5-하이드록시트립토판을 포함할 수 있다. 따라서, 특히 바람직한 (약학) 조성물 또는 약제는 지속 방출 투여 형태의 L-트립토판과 지속 방출 투여 형태의 L-5-하이드록시트립토판을 포함한다.

[0030] 본 발명에 따르면, (약학) 조성물 또는 약제는 트립토판과 L-5-하이드록시트립토판과 말초 분해 억제제의 중량

비가 20:1 내지 1:1, 특히 3:1 내지 5:1인 것이 특히 바람직하다.

[0031] 본 발명에 따른 (약학) 조성물 또는 약제에서, 상기 말초 분해 억제제는 바람직하게는 (2S)-3-(3,4-디하이드록시페닐)-2-히드라지노-2-메틸프로피온산(카르비도파) 또는 DL-세린-2-(2,3,4-트리하이드록시벤질)히드라지드 염산염(벤세라지드) 및 이들의 혼합물로부터 선택된다. 따라서, 카르비도파 및 벤세라지드를 함유하는 본 발명에 따른 (약학) 조성물 또는 약제가 특히 바람직하다.

[0032] 본 발명에 따른 (약학) 조성물 또는 약제는 투여 형태에 따라 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 결합제, 붕해제, 용매, 향미제, 마스킹제, 착색제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[0033] 말초 분해 억제제 또는 억제제들은 또한 비-지속 방출 투여 형태 또는 지속 방출 투여 형태로 포함될 수 있다.

[0034] 제제의 투여 형태는 거의 모든 형태, 예를 들어 캡슐, 정제, 용액 또는 흡입제 형태로 실현될 수 있다.

[0035] 상기 말초 분해 억제제는 L-트립토판과 동시에 투여될 수 있다.

[0036] 본 발명은 다음의 실시예에서 추가로 설명되지만, 이는 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0037] 실시예

[0038] 실시예 1(비교예)

[0039] 본 발명에 따르지 않고 지속 방출형 L-트립토판과 지속 방출형 벤세라지드를 사용한 두 가지 연구가 수행되었다.

[0040] 첫 번째 연구: 독일 바트 제브루흐/블로토에 있는 베저란트-클리닉(Weserland-Klinik) 병원에서 수행.

[0041] 제목: 섬유근육통 환자를 위한 지속 방출형 진통제(말초 분해 억제제(여기서는 벤세라지드)와 조합된 L-트립토판), 2004.

[0042] 22명의 피험자(12명은 실제 약(verum), 10명은 위약), 이중 맹검, 무작위.

[0043] 결과: 2주 후 효과가 개시되고 4주 후 통증이 약 45% 감소.

[0044] 두 번째 연구: 독일 라인에 있는 야코비 크랑켄하우스(Jacobi Krankenhaus) 병원의 외래 통증과에서 수행.

[0045] 제목: L-트립토판과 벤세라지드(지속 방출형)로 구성된 복합 약제를 이용한 만성 통증 치료, 2001년.

[0046] 36명의 피험자(18명은 실제 약, 18명은 위약), 이중 맹검, 무작위.

[0047] 결과: 2주 후 효과가 개시되고, 4주 후 통증이 약 45% 감소.

[0048] 벤세라지드 3회 복용과 피험자 5명을 대상으로 벤세라지드의 비-지속 방출 섭취를 모델화하기 위해 또 다른 소규모 검사를 실시했다. 결과는 비슷했다.

[0049] 결과: 이 연구에서는 L-트립토판에 기인할 수 있는 우수한 진통 효과 외에도 최적의 효과와 지속적으로 높은 혈장 수치를 위해서는 L-트립토판을 지속적으로 투여(지속 방출 투여에 해당)해야 한다는 것을 보여주었다. 또한 이 연구에서는 벤세라지드의 지속 방출 투여가 효과를 얻는 데 유용하지만 필수는 아니라는 것을 보여주었다.

[0050] 단점으로, 불행히도 효과의 개시가 놀라울정도로 늦었다는 것이 발견되었다. 즉, 약 2주 후에야 나타났다.

[0051] 실시예 2

[0052] 제형:

[0053] (a) 1 캡슐/정제: L-트립토판 600mg과 벤세라지드 62.5mg(지연형), L-5-하이드록시트립토판 50mg(비-지연형).

[0054] 아침과 저녁에 각각 1~2캡슐/정제.

[0055] (b) 1 캡슐/정제: L-트립토판 600mg과 벤세라지드 62.5mg(지연형), L-5-하이드록시트립토판 50mg(지연형).

[0056] 연구: 아침과 저녁에 캡슐/정제를 각각 1~2개씩 복용시, 더 빠른 약 5일 후에 진통 효과가 개시되고, 2주 후에는 (a)와 (b) 제형 모두 (즉, L-5-하이드록시트립토판에 적용된 지연과는 무관하게) 통증이 약 45% 감소하는 것으로 나타났다.