(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
A61K 31/44 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년05월12일
(11) 등록번호 10-0579810
(24) 등록일자 2006년05월08일

(21) 출원번호 10-2000-7009692
(22) 출원일자 2000년09월01일
번역문 제출일자 2000년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/EP1999/001225
국제출원일자 1999년02월25일
(65) 공개번호 10-2001-0034547
(43) 공개일자 2001년04월25일
(87) 국제공개번호 WO 1999/44595
국제공개일자 1999년09월10일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 북한, 대한민국, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 러시아, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

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

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

(30) 우선권주장 MI98A000443 1998년03월05일 이탈리아(IT)

(73) 특허권자 니콕스 에스. 에이.
프랑스 에프-06906 소피아 안티폴리 바티몽 Ⅰ 에스빠스 가이아 Ⅱ 루뜨 데 돌린느 2455

(72) 발명자 델솔다토피에로
이탈리아공화국 I -20052몬자비아토티22

(74) 대리인 조의제

심사관 : 신진섭

(54) 궤양용 약학 조성물

요약

다음의 성분 a) 및 b)를 필수성분들로 포함하는 궤양 및 소화불량 재발의 치료 및 예방을 위한 약제 조성물들.

성분 a): 종래의 항-궤양 생성물들로부터 선택되는 1이상의 성분들;

성분 b): NO 산화질소 도너들이라는 것을 특징으로 하는, $-ONO_2$기능단을 함유하는 유기화합물들 또는 -NO기를 함유하는 무기화합물들.

색인어

궤양, 소화불량, 약학 조성물

명세서

기술분야

본 발명은 일반적 소화불량 및 궤양재발의 치료 및 예방에 사용되는 조성물들에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 본 발명은 과도한 산분비 억제활성과 결합된 향상된 위보호적 활성을 가지는 조성물들에 관한 것이다.

배경기술

당해 기술분야에서 알려진 생성물들 및 궤양치료에서 상업화되어 사용되는 생성물들은 항-분비 활성(산 분비 억제)를 수행하는 화합물들이다. 영국 의학협회. 에디터, 1997, 페이지 108-109의 "약 및 약물들에 대한 새지침"에 기재되어 있다. 더 높은 치료효율을 가지는 공지생성물들은 높은 항-분비 활성을 보이고, 급성 및 장기(6개월이상) 치료에 모두 사용된다. 이 생성물들의 단점은 존재시 낮은 위보호 활성을 가진다는 것이다. 임상의 관점에서, 이것은 위보호가 최적이 아니고, 특히 장기 치료에서 불편함을 초래한다는 것을 의미한다. 이 경우, 위점막의 쇠약 때문에 빈번한 재발들이 나타남이 보고된다.

이들 불편함을 극복하기 위해, 프로스타글란딘들, 비스무트염들(예를들어 비스무트 싸이트레이트) 및 항생제들과 같은 위보호작용을 가지는 다른 항-궤양 약제들을 상기 약제들에 첨가하는 것이 당해 기술분야에서 알려져 있다. 그런 방법으로, 궤양성 병리가 제거된다. 그러나, 이들 결합들은 일반적으로 그들의 양호함(tolerability)에 관해서는 만족할 만하지 않다. 예를 들어 프로스트글란딘들은 장관에 대하여 부작용들(설사)을 발생시키고; 비스무트염들은 종종 구역과 가슴앓이를 발생시킨다. 항생제들은 바람직하지 않는 위장효과들을 발생시킨다.

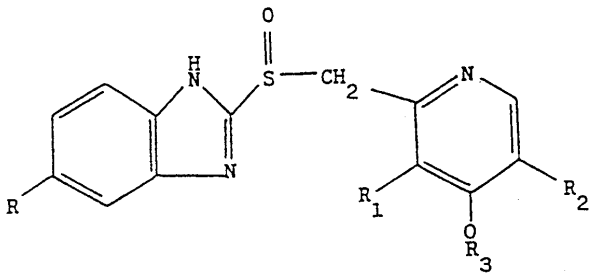
특히 높은 항-분비활성과 결합된 향상된 위보호활성을 가지며, 일반적 및 국소적으로 향상된 치료특성을 가지는 궤양 및 위소화불량 치료에서 활성인 이용가능한 조성물들을 가지는 것이 요구되어 왔다.

발명의 상세한 설명

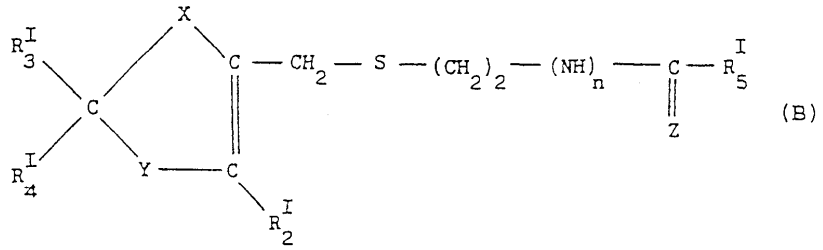
출원인은 향상된 치료 활성 및 양호함을 가지는 항-궤양 약학 조성물들을 예기치 않게 발견하게 되었다.

본 발명의 목적은 필수성분들로서 다음을 포함하는 약학 조성물들이다:

성분 a) 다음 클래스로부터 선택되는 1이상의 성분들:



(A)



(B)

(A) 클래스 화합물들에서

R = H, OCH_3, $OCHF_2$;

R_1 = CH_3, OCH_3;

R_2 = H, CH_3;

R_3 = CH_3, CH_2-CF_3, $(CH_2)_3$-OCH_3 ;

(B) 클래스 화합물들에서:

서로 같거나 다른 R^I_3, R^I_4은 각각 자유원자가, 수소, -N ==== $C(NH_2)_2$, -CH_2-$N(CH_3)_2$;

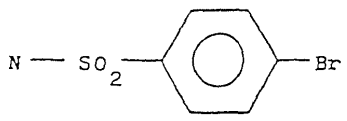
Y=S, N-R^I_6, $CR^I_7R^I_8$;

X = O, S, N-R^I_1;

R^I_2 = H, CH_3;

n = 0, 1;

Z = N-CN, N-SO_2NH_2, CH-NO_2 또는



(VII$_A$)

R^I_5 = H, -NH-CH_3, NH_2;

서로 같거나 다른 R^I_6, R^I_7, R^I_8, R^I_1은 수소, 자유원자가이다;

성분(b): -ONO_2기능단을 함유하는 1이상의 유기화합물들 또는 -NO기를 함유하는 1이상의 무기화합물들 또는 그들의 혼합물, 상기 화합물들은, 예를 들어 이하에서 상세하게 설명될 사용된 특정 실험에 의해 보여진 대로 도관내피세포들, 혈소판들과 시험관내에서 접촉할 때 그리고, 37℃의 온도에서 5분간 배양한 후, NO를 배출하고 cGMP 합성(구아노신 싸이클 3',5'-(하이드로젠 포스페이트))을 활성화시킬 수 있는 NO 산화질소 도너들인 것을 특징으로 함.

본 발명의 조성물들은 성분 a) 및 b)을 직접 혼합하여 얻을 수 있다.

성분 a)와 b)의 몰비는 1 : 0.1에서 1 : 5까지, 바람직하게는 1 : 0.5에서 1 : 2까지 넓은 범위내에서 변화할 수 있다.

성분 a)에 관해서, 바람직한 (A)화합물들은 다음과 같다.

R = OCH_3, R_1 = CH_3, R_2 = CH_3, R_3 = CH_3일때, 오메프라졸 잔기(Omeprazole residue);

오메프라졸에서와 같으나, R = $OCHF_2$, R_1 = OCH_3, R_2 = H인 판토프라졸 잔기(Pantoprazole residue);

오메프라졸에서와 같으나, R = H, R_2 = H, R_3 = $(CH_2)_3$-OCH_3인 라베프라졸 잔기(Rabeprazole residue);

라베프라졸에서와 같으나, R_3 = CH_2-CF_3인 란소프라졸 잔기(Ransoprazole residue);

성분 a)에서 화학식 (B)의 바람직한 화합물들은 다음과 같다:

화학식 (B)에서 자유원자가 R^I_1 인 X = N-R^I_1, R^I_6 = H인 Y = N-R^I_6 , R^I_3 = H, R^I_4 는 자유원자가이고 R^I_1 와 이중결합을 형성할 때, R^I_2 = CH_3, n = 1, R^I_5 = -NH-CH_3, Z = N-CN인, 씨메티딘 잔기(Cimetidine residue);

자유원자가 R^I_1 인 X = N-R^I_1, Y = S,

R^I_3 = -N ==== $C(NH_2)_2$일때, R^I_4는 자유원자가이고 R^I_1 과 이중결합을 형성할 때, R^I_2 = H, n = 1, R^I_5 = H, Z = (VII_A) , 에브로티딘 잔기(Ebrotidine residue);

에브로티딘에서와 같으나, n = 0, R^I_5 = NH_2 및 Z = N-SO_2NH_2 인 파모티딘 잔기(Famotidine residue);

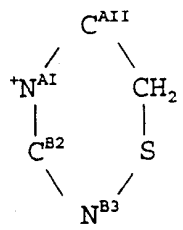
에브로티딘에서와 같으나, R^I_3 = -CH_2-$N(CH_3)_2$, R^I_5 = -NH-CH_3 및 Z = CH-NO_2 인 니자티딘 잔기(Nizatidine residue);

니자티딘 잔기에서와 같으나, X = 산소, 수소 R^I_7 및 자유원자가 R^I_8 인 Y = $CR^I_7R^I_8$, R^I_4가 자유원자가이고 R^I_8과 이중결합을 형성하는, 라니티딘 잔기(Ranitidine residue).

본 발명의 조성물들의 제조에서는 각 성분의 1이상의 화합물의 이성체들이 사용될 수도 있다.

(A) 및 (B) 클래스에 속하는 성분들은 여기서 인용번호와 결합된 "The Merck Index 12 Ed."(1996)에 기술된 방법들에 의해 제조된다.

성분 a)의 화학식(A) 화합물에서도, 산 수용액 매질에서 전구체들을 처리하여 얻어질 수 있는(참조 "약물설계 및 개발의 교과서" 하우드 아카데미 출판사, 1991, 페이지 140) 다음 분자내 고리(intramolecular ring)를 가지는 화합물들이다.



여기서 N^{AI} 및 C^{AII}은 화학식 (A)의 피리미딘 고리의 1 및 2 위치에 각각 질소 및 탄소원자이고, C^{B2} 및 N^{B3}는 이미다졸 고리(이미다졸 고리의 1위치는 프로톤니트로젠이다)의 2 및 3 위치에서 각각 탄소 및 질소 원자이다.

성분 a)의 화학식 (A) 및 (B) 화합물들 대신에, 당해 기술분야에서 당업자에게 알려진 반응들에 의해 얻을 수 있는 유기 및 무기 염들과 해당 염들이 사용될 수 있다. 사용가능한 무기이온들의 예들은 다음과 같다: 하이드로클로라이드, 나이트레이트, 설페이트, 포스페이트 등 ; 말레이트, 옥살레이트, 아세테이트, 석시네이트 등 유기염 중 하나가 언급될 수 있다. 나이트레이트를 함유하는 조성물이 바람직하다.

성분 a)의 바람직한 화합물을 가진 염들은 화학식 (A) 또는 (B)의 바람직한 화합물들에 해당하는 염들이다.

본 발명에 따른 조성물에서, 상기 화학식의 화합물의 염들은 적어도 1 음이온 몰/화합물 몰을 함유한다. 음이온 및 화합물 몰 사이의 바람직한 비율은 단위적(unitary)이다. 더 높은 몰비를 가지는 염들은, 분자내에서 다른 염화된 기본적 충분한 아민기(aminic group)들이 나타날 때 얻어진다.

예를 들어, 질산과의 클래스 (A) 및 (B) 화합물의 염들이 다음 방법들에 의해 제조된다.

염화된 물질은 유기용매에 용해될 수 있는 자유염기 또는 해당 염으로서 이용될 수 있고, 이것은 예를 들어 아세토니트릴, 에틸아세테이트, 테트라하이드로푸란, 등과 같이 하이드록시기들을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 염은, 그 화합물에 존재하는 염화될 수 있는 아민기들의 몰에 해당하는 농축된 질산의 양을 첨가하여, 바람직하게 10% w/v와 동일하거나 더 높은 농도에서 그 물질을 용매에 용해하여 제조된다. 질산은 동일한 용매로 희석되는 것이 바람직하다. 첨가하는 동안 또는 첨가한 후, 혼합물이 20℃-0℃의 범위의 온도로 냉각되는 것이 바람직하다. 생성물은 일반적으로 여과에 의해 회수되고, 용매로 세척된다.

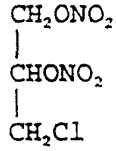
반대로 물질이 매우 용해성이 낮거나, 상술한 용매들에서 매우 용해성이 낮은 염으로 이용가능할 때, 하이드록시된 용매들과의 해당 혼합물들이 사용될 수 있다. 그런 용매들의 예로서는, 메틸알콜, 에틸알콜 및 물이 있다. 침전은, 질산의 첨가후 비극성 용매(apolar solvent)와의 얻어진 혼합물을 희석하여 촉진된다.

출발물질은 염화수소산으로 염화될 때, 용액에 질산은을 직접 첨가하여 질산염(nitric acid salt)을 제조할 수 있다. 염화은을 여과한 후, 용액은 질산염(nitrate salt)을 회수하기 위해 상기 개시된 대로 농축되고 처리된다.

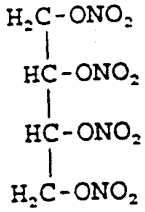
출발물질이 염일 때, 이탄산 또는 탄산 나트륨 또는 칼륨 포화용액으로, 또는 수소나트륨 또는 수소칼륨 희석용액으로 처리되어 해당 염기를 유리할 수도 있다. 그런다음 이 염기는 적절한 유기용매(예를들어 할로겐화 용매들, 에스테르들, 에테르들)에 의해 추출되고, 그후 건조된다. 유기 용액은 증발되고, 앞의 제조방법들에 따라 아세토니트릴 또는 다른 상술한 용매들에 염기를 용해하여 진행된다.

성분 b)에 대하여, 사용될 수 있는 $-ONO_2$기들을 함유하는 유기화합물들은, 예를 들어 다음과 같은데, 이것은 The Merck Index 11th Ed. 1989에 보고되어 있고, 예를 들어 여기서 참조번호에 의해 구체화되어 있는, 동일한 인용문헌에 언급된 공지의 방법에 의해 제조되었다:

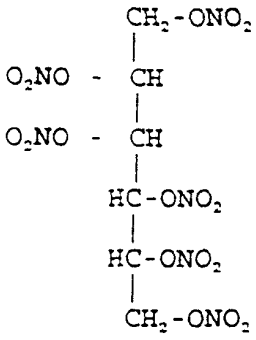
화학식 $C_3H_5ClN_2O_6$ 및 다음 구조식을 가지는 클로니트레이트(3-클로로-1,2-프로파네디올 디니트레이트)(Chlonitrate (3-chloro-1,2-propanediol dinitrate)(Merck No. 2390)



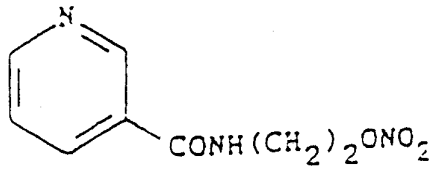
화학식 $C_4H_6N_4O_{12}$ 및 다음 구조식을 가지는 에리스리틸테트라니트레니트(1,2,3,4 부탄테트롤테트라니트레이트) (erythrityltetranitrate(1,2,3,4 butantetroltetranitrate)(Merck No.3622)



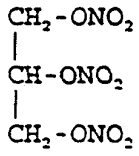
화학식 $C_6H_9N_6O_{18}$ 및 다음 구조식을 가지는 마니톨 헥사니트레이트(mannitol hexanitrate)(Merck No.5630)



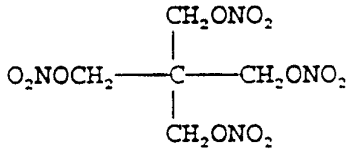
화학식 $C_8H_9N_3O_4$ 및 다음 구조식을 가지는 니코란딜(N-[2-(니트록시)에틸]-3-피리딘-카르복스아미드)(nicorandyl (N-[2-(nitroxy)ethyl]-3-pyridine-carboxamide)(Merck No.6431)



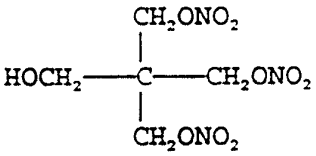
화학식 $C_3H_5N_3O_9$ 및 다음 구조식을 가지는 니트로글리세린(1,2,3 프로파네트리올 트리니트레이트)(nitroglycerin(1,2,3 propanetriol trinitrate)(Merck No.6528)



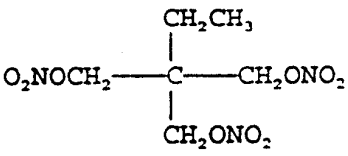
화학식 $C_5H_8N_4O_{12}$ 및 다음 구조식을 가지는 펜타에리쓰리톨테트라니트레이트(2,2-비스[(니트록시)-메틸]-1,3-프로파네디올디니트레이트)(pentaerythritoltetranitrate(2,2-bis[(nitroxy)-methyl]-1,3-propanedioldinitrate)(Merck No.7066)



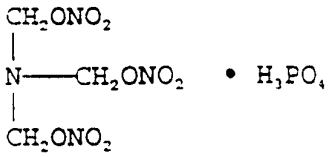
화학식 $C_5H_9N_3O_{10}$ 및 다음 구조식을 가지는 펜트리니트롤(2,2-비스[(니트록시)메틸]-1,3-프로파네디올모노니트레이트)(pentrinitrol(2,2-bis[(nitroxy)methyl]-1,3-propanediolmononitrate)(Merck No.7094)



화학식 $C_6H_{11}N_3O_9$ 및 다음 구조식을 가지는 프로파틸니트레이트(2-에틸-2-[(니트록시)메틸]-1,3-프로파네디올디니트레이트)(propatylnitrate(2-ethyl-2-[(nitroxy)methyl]-1,3-propanedioldinitrate)(Merck No.7821)



화학식 $C_6H_{18}N_4O_{17}P_2$ 및 다음 구조식을 가지는 트롤니트레이트포스페이트(2,2',2"-니트릴트리스에탄올트리니트레이트 포스페이트)(1:2 염)(trolnitratephosphate(2,2',2"-nitryltrisethanoltrinitrate phosphate) (Merck No.9682)



사용될 수 있는 $-ONO_2$기를 함유하는 다른 화합물들은 출원인 이름의 PCT/EP 출원 98/03645에서 기술된 프로스트글란딘 니트로유도체들이다. 이 특허출원은 여기서 화합물과 제조방법에 대한 참조번호에 의해 구체화되어 있다.

-NO기를 함유하는 무기화합물들중에서 언급될 수 있다:

- 예를 들어 질산알루미늄, 질산나트륨 및 질산칼륨과 같은 알칼리, 알칼리토금속 또는 III족금속들의 질산염이 바람직하다;

-예를 들어 화학식 $Na_2[Fe(CN)_5NO]$을 가지는 소디움니트로푸르시에트(펜타키스(시아노-C)니트로실페레이트(2-)디소디움)(sodiumnitroprussiate(pentakis(cyano-C)nitrosylferrate(2-)disodium)(Merck No.8600).

이미 언급된 대로, 발명의 결과를 내는 $-ONO_2$기들 또는 -NO기를 함유하는 본 발명 성분 b)는 이하에서 상세하게 기술되는 실험실의 실험을 만족시켜야 한다.

상세하게는, 내피세포들(Endothelial cells)(방법 a) 또는 혈소판(Platelets)(방법 b)에 놓였을 때, 본 발명에서 기술된 대로 예를 들어 니트로글리세린, 니코란딜, 니트로프루시에트 등 중 NO-도너들에서 산화질소발생과 관련되어 있다.

a) 내피세포들

10^3세포들/플레이트 농도로 플레이트에 발라진 인간배꼽정맥의 세포들은 5분 동안 NO-도너(1-100㎍/ml)의 스칼라(scalar) 농도들로 배양되었다. 그런 다음, 배양배지(예를들어 티로이드와 같은 생리적 용매)가 다음에 의해 NO을 발생시킬 수 있는 능력을 정량(determination)하기 위해 분석되었다:

1) 화학발광에 의해 발견된 산화질소:

2) cGMP 정량(상술한 Merck의 회로 GMP No. 2715).

화학발광 분석에 관해서, 100㎕에 상당하는 양이, 빙초산 및 요오드화 칼륨을 함유하는 화학발광 분석기의 반응실에 주입된다. 이들 조건하에서 배지에 존재하는 나이트라이트/나이트레이트(nitrites/nitrates)가 오존과의 반응후 연속되는 광발생으로 정량되는 NO로 전환된다. 항상 화학발광을 측정하는 장치들에서 발생하기 때문에, 발생된 발광은 발생된 NO레벨에 직접적으로 비례하고 화학발광분석기의 적절한 광전자증배관(photomultiplier) 장치에 의해 측정될 수 있다.

광전자증배관은 투사광을 전압으로 전환하고, 그런 다음 양적으로 기록한다. 스칼라 나이트라이트 농도로 만들어진 검정곡선(calibration curve)를 기초로, 발생된 NO농도를 양적으로 정량할 수 있다. 예를 들어, 100μM 니코란딜의 배양으로부터 약 10μM의 NO가 발생된다.

cGMP 정량에 관하여, 배양배지(100㎕ 상당)는 20초당 1000회전으로 원심분리된다. 상층액은 분리되고 침전물은 냉각된 포스페이트버퍼(pH7.4)로 처리된다. 제조된 cGMP 레벨은 특정 면역-효소 반응물에 의해 시험된다. 이런 실험들로부터 이들 실험조건들하에서 여러종류의 실험된 NO-도너들 중 하나와의 배양으로 NO 도너가 없이 얻어진 값에 비해 의미있는 cGMP를 증가시키는 결과가 나타났다. 예를 들어, 100μM의 소디움니트로프루시에트와의 배양후, NO도너 없는 매개체만의 배양으로 얻어진 값의 약 20배의 증가가 기록되었다.

b) 혈소판들

라돔스키 등(Radomski et al)(Br.J.Pharmacol. 92, 639-1987)에 의해 기술된 것과 유사하게 제조되고 세척된 인간 혈소판들이 사용된다. 0.4ml 엘리쿼트(aliquots)는 5분동안 스칼러 NO-도너농도(1-100μg/ml)로 배양되었다. 그런 다음 배양배지(예 티로드)는, 내피세포에 대해 수행된 분석을 위해 전 단락에서 기술된 양식으로 화학발광 및 cGMP에 의한 산화질소를 정량하여 NO를 발생시킬 수 있는 능력을 정량하기 위해서 분석되었다. 이 경우에도 스칼러 나이트라이트 농도들로 만들어진 보정곡선을 기초로 정량되기 때문에, 발생된 NO농도를 양적으로 결정하는 것이 가능하다. 예를 들어, 100μM의 니코란딜의 배양후, 35μM 상당의 NO가 발생되었다.

cGMP 정량에 관하여, 이들 실험조건에서도, NO-도너 없이 얻어진 값에 대하여 시험된 여러 NO-도너들 중 하나와의 배양으로 cGMP의 유의한 증가를 발생시키는 결과가 나타났다. 예를 들어, 100μM의 소디움 니트로푸르시에트와의 배양후, NO-도너 없는 부형제(vehicle)만의 배양으로 얻어진 값의 약 30배의 증가가 기록되었다.

결과적으로, 상기 시험들로부터 본 발명에 따른 모든 NO-도너들은 5분동안 내피세포층 세포들 또는 혈소판들과의 배양후, 사용된 특정 시험들에 의해 결정된 대로 농도-의존(concentration-depending) 방법으로 NO를 발생시킬 수 있고, cGMP 합성을 촉진시킬 수 있다.

공지의 상술된 조합과 비교해, 본 발명의 조성물들은, 향상된 위보호활성으로 궤양 및 위소화불량증 치료에서 치료적 효과 및 그들의 일반적 및 국소적 양호함을 증가시키는 성분 a)를 형성하는 화합물의 전체 약학-독성학적 특성을 향상시킬 수 있다는 것이 놀랍게도 발견되었다.

본 발명의 조성물들은 종래의 첨가제(excipients)와 함께 그 분야에서 널리 알려진 기술에 의해 당해 약학 조성물로 조제된다; 예를 들어 "레밍턴의 약제학(Remington's Pharmaceutical Sciences) 15a Ed." 에 기재되어 있다.

본 발명 조성물들은 경구적, 비경구적, 피부를 통한(transdermic) 방법으로 투여된다. 일반적으로 성분 b)는 성분 a)와 동시에, 연속해서, 이전에 투여될 수 있다. 성분 a) 의 (A) 및 (B) 화합물 투여량은 이들 화합물들에 대한 종래의 투여량이다.

본 발명의 다른 목적은, 종래의 위보호제들과 본 발명에 따른 약학 조성물들을 결합하여 얻을 수 있는 조성물들이다. 예를 들어, 프로스타글라딘들, 비스무트염들, 위장점막의 병원성 미생물들에 대한 활성항생제들이 언급될 수 있다.

본 발명 조성물의 위보호 활성도가 매우 높다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 이로 인해, 공지의 위보호제가 본 발명의 화합물들 또는 포뮬레이션과 결합해서 사용될 때 공지의 위보호제의 바람직하지 못한 효과들을 피할 수 있게 된다. 본 발명의 결합에서 공지의 위보호제의 양은 공지된 것에 비해 낮고 바람직하지 않은 부작용들을 일으키지 않는다. 이 분야의 숙련자는 본 발명의 약학 조성물과 결합된 종래의 위보호조성물들의 최대양을 용이하게 결정할 수 있는데, 이는 공지의 위보호제들의 전형적 부작용들의 없는 것과 일치하기 때문이다. 어떤 경우에도, 결합에 사용되는 종래의 위보호제들의 양은 당해 기술분야에서 설명된 결합에서 사용된 것 보다 낮다.

실시예

다음 예들은 본 발명의 설명하기 위한 목적을 가지며, 본 발명의 제한으로서 여겨져서는 안된다.

실시예 1

약학 조성물.

성분 a) 시메티딘 50g와

성분 b) KNO_3 20g로 제조된 혼합물

그런 다음, 동물에 투여되는 70mg/kg 또는 배수(multiples)에 해당하는 상기 화합물의 양을 계량한다.

실시예 2

급성독성

각 20g의 무게의 쥐 10마리의 그룹에 280mg/kg에 상당하는 단일 투여량의 실시예 1 조성물이 2% w/v 카르복시메틸셀루로우즈의 수용현탁액으로 경구투여된다.

동물들은 14일동안 계속 관찰되었다. 그 그룹동물들 중 어느 하나에서도 독성반응이 나타나는 것이 발견되지 않았다.

실시예 3

항-궤양 활성도

항-궤양 활성도는, 위장병학 77, 433-43 1979의 "쥐에서의 프로스타글라딘에 의한 세포보호. 알콜, HCl, NaOH, 고장의 NaCl 및 열상(thermal injury)에 의해 발생되는 위괴사 예방"에 관한 A. 로버트 등의 논문에 기술된 실험모델에 따라 평가된다.

전날 밤 이후로 위가 빈 상태인 각각 10마리 쥐들의 3그룹에 대해, 무수 에탄올의 투여(1ml) 15분 전에 다음이 경구 투여된다:

- 2%의 카르복시메틸셀루로오즈 수용현탁액 5ml/Kg

- 2%의 카르복시메틸셀루로오즈 수용현탁액 5ml/Kg에 시메티딘 50mg/Kg

- 2%의 카르복시메틸셀루로오즈 수용현탁액 5ml/Kg에 실시예 1 조성물 70mg/Kg

1시간 후에 동물들은 희생되고, 위병변 발생빈도가 평가된다. 그 결과들은 표 1에 기록되어, 시메티딘 및 포타슘 나이트레이트가 시메티딘에 비해 향상된 위보호활성도를 나타낸다는 것을 보여준다.

표 1

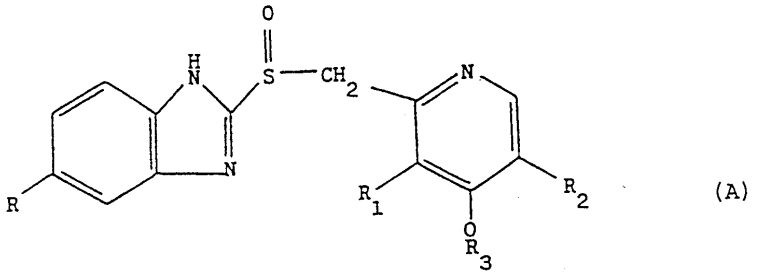
처치 (treatment)	위의 손상 (%)
부형제(Vehicle)	100
시메티딘 5mg/Kg	100
실시예 1 조성물 70mg/Kg	60

(57) 청구의 범위

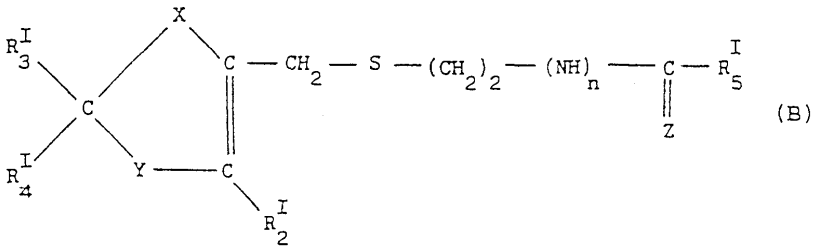
청구항 1.

다음의 성분 a)와 b)를 몰비 1 : 0.1 내지 1 : 5로 함유하는 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물:

성분 a) 다음 클래스들로부터 선택되는 1이상의 성분들:



(A)



(B)

화학식 (A)에서

R = H, OCH_3, $OCHF_2$;

R_1 = CH_3, OCH_3;

R_2 = H, CH_3;

R_3 = CH_3, CH_2-CF_3, $(CH_2)_3$-OCH_3;

(B) 클래스 화합물들에서:

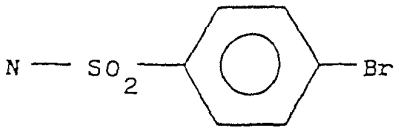
서로 같거나 다른 R^I_3, R^I_4은 각각 자유원자가, 수소, -N=C$(NH_2)_2$, -CH_2-N$(CH_3)_2$; Y=S, N-R^I_6, C$R^I_7R^I_8$;

X = O, S, N-R^I_1;

R^I_2 = H, CH_3;

n = 0, 1;

Z = N-CN, N-SO_2NH_2, CH-NO_2 또는



(VII$_A$)

R^I_5 = H, -NH-CH_3, NH_2;

서로 같거나 다른 R^I_6, R^I_7, R^I_8, R^I_1은 수소, 자유원자가;

성분 b) : 클로니트레이트, 에리트리틸테트라니트레이트, 마니톨 헥사니트레이트, 니코란딜, 니트로글리세린, 펜타에리쓰리톨테트라니트레이트, 펜트리니트롤, 프로파틸니트레이트 트롤니트레이트포스페이트, 프로스타글란딘 니트로유도체 중에서 선택되는 -ONO_2기를 함유하는 1이상의 유기화합물들 또는 알칼리, 알칼리토금속 , III족 금속들의 질산염들(nitrate salts) 및 니트로푸루시에트 염들중에서 선택되는 -NO기를 함유하는 1이상의 무기화합물들 또는 그들의 혼합물, 상기 화합물들은 시험관내에서 도관내피 세포들, 혈소판과 접촉되는 경우, 37℃의 온도에서 5분간 배양한 후, NO를 해리할 수 있고 cGMP 합성(구아노신 싸이클릭 3', 5'(하이드로젠 포스페이트))을 활성화할 수 있는 NO 산화질소 도너들인 것을 특징으로 함.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 성분 a)에서 화합물들은 다음과 같은 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물;

- 화학식 (A) :

R = OCH_3, R_1 = CH_3, R_2 = CH_3, R_3 = CH_3인, 오메프라졸 잔기;

오메프라졸에서와 같으나, R = $OCHF_2$, R_1 = OCH_3, R_2 = H인 판토프라졸 잔기;

오메프라졸에서와 같으나, R = H, R_2 = H, R_3 = $(CH_2)_3$-OCH_3인 라베프라졸 잔기;

라베프라졸에서와 같으나, R_3 = CH_2-CF_3인 란소프라졸 잔기;

- 화학식 (B):

자유원자가 R^I_1 인 X = N-R^I_1, R^I_6 = H인 Y = N-R^I_6 , R^I_3 = H, R^I_4 는 자유원자가이고 R^I_1 와 이중결합을 형성하고, R^I_2 = CH_3, n = 1, R^I_5 = -NH-CH_3, Z = N-CN인 씨메티딘 잔기;

화학식 (B)에서 자유원자가 R^I_1 인 X = N-R^I_1, Y = S, R^I_3 = -N=C$(NH_2)_2$, R^I_4는 자유원자가이고 R^I_1 과 이중결합을 형성할 때, R^I_2 = H, n = 1, R^I_5 = H, Z=(VII_A)인 에브로티딘 잔기;

에브로티딘에서와 같으나, n = 0, R^I_5 = NH_2 및 Z = N-SO_2NH_2 인 파모티딘 잔기;

에브로티딘에서와 같으나, R^I_3 = $-CH_2-N(CH_3)_2$, R^I_5 = $-NH-CH_3$ 및 Z = $CH-NO_2$ 인 니자티딘 잔기;

니자티딘잔기에서와 같으나, X = 산소, 수소 R^I_7 및 자유원자가 R^I_8 인 Y = $CR^I_7R^I_8$, R^I_4가 자유원자가이고 R^I_8과 이중결합을 형성하는 라니티딘 잔기.

청구항 4.
삭제

청구항 5.
삭제

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 성분 a)의 화학식 A) 및 B)의 화합물 대신에, 해당 유기 또는 무기산염들이 사용될 수 있는 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 7.

제6항에 있어서, 질산염들을 포함하는 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 8.

제3항에 있어서, 상기 성분 a)의 화학식 A) 또는 B)의 화합물들의 해당염들을 함유하는 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 9.
삭제

청구항 10.

제1항, 제3항, 제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 b)에서 사용가능한 $-ONO_2$기들을 함유하는 유기화합물들이, 클로니트레이트, 에리트리틸테트라니트레이트, 마니톨 헥사니트레이트, 니코란딜, 니트로글리세린, 펜타에리쓰리톨테트라니트레이트, 펜트리니트롤, 프로파틸니트레이트 트롤니트레이트포스페이트, 프로스타글란딘 니트로유도체에서 선택되는 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 11.

제1항, 제3항, 제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 성분 b)의 -NO기를 함유하는 무기화합물들은, 알칼리, 알칼리토금속 또는 III족 금속들의 질산염들(nitrate salts) 및 니트로푸루시에트 염들에서 선택되는 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 12.

제1항에 있어서, 질산염들이 질산나트륨 및 질산칼륨인 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 13.

제1항, 제3항, 제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 경구적, 비경구적, 피부를 통한(transdermic) 투여를 위해 조제되는 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 14.

제13항에 있어서, 성분 b)가 성분 a)와 동시에, 연속해서 또는 이전에 투여되는 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

제1항에 있어서, 성분 a)의 (A) 및 (B) 화합물투여량은 상기 화합물들의 치료에 사용되어지는 투여량인 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 18.

프로스타글란딘들 및 비스무트염들중에서 선택되는 종래의 위보호제들과 제1항, 제3항, 제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 조성물들을 결합하여 얻을 수 있는 궤양 또는 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

제1항에 있어서, 성분 a)와 b)를 몰비 1 : 0.5 내지 1 : 2로 함유하는 것을 특징으로 하는 궤양 및 소화불량 재발치료 및 예방용 약학 조성물.