(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0084158
(43) 공개일자 2013년07월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/35 (2006.01) *A61K 31/352* (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0004965
(22) 출원일자 2012년01월16일
심사청구일자 2012년01월16일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
오세관
서울시 강서구 염창동 288 현대아파트 101동 703호
정재철
충청남도 천안시 서북구 쌍용동 주공9단지아파트 406동 1405호
(74) 대리인
손민

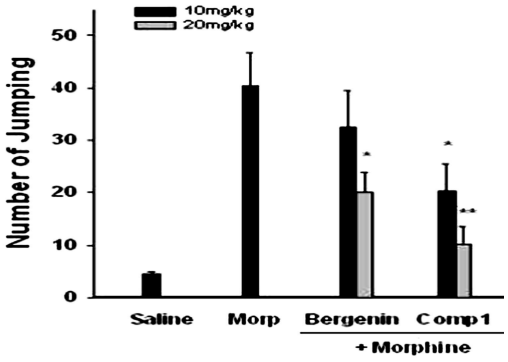
전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 **베르게닌 또는 베르게닌 유도체를 포함하는 마약중독 치료용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 마약중독 치료에 유용하게 사용할 수 있는 베르게닌 및 베르게닌 유도체에 관한 것으로, 본 발명에 따른 조성물은 마약 및 향정신성 약물중독의 치료효과가 있을 뿐만 아니라 부작용도 적으므로 마약중독의 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도1



*p<0.05, **p<0.01 in comparison with morphine only group.

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

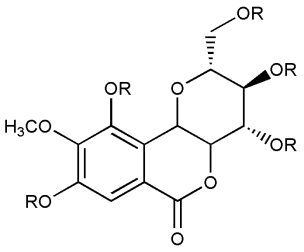
과제고유번호	1345126381
부처명	교육과학기술부
연구사업명	선도연구센터지원
연구과제명	스핑고지질 대사조율을 통한 조직손상 치유 기전연구
주관기관	이화여자대학교 산학협력단
연구기간	2010.09.01 ~ 2011.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 마약 및 향정신성 약물중독 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 식에서, R은 수소 또는 아세틸이다.

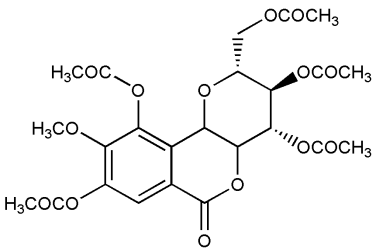
청구항 2

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

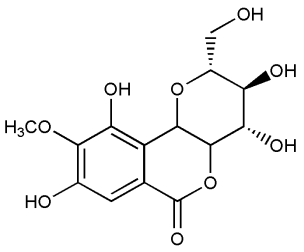
청구항 3

하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법:

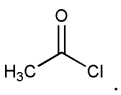
[화학식 2]



[화학식 3]



[화학식 4]



청구항 4

제3항에 있어서, 다이클로로 메탄, 피리딘 또는 이들의 혼합물을 용매로 사용하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 반응온도는 0℃ 내지 30℃인 것을 특징으로 하는 제조방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 마약중독 치료에 유용하게 사용할 수 있는 베르게닌 및 베르게닌 유도체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 일반적으로 "마약(narcotics)"은 아편 및 이의 유도체와 유사한 효과를 갖는 화합물을 의미하고, 사전적으로는 모르핀, 코데인, 노스카핀, 파파베린, 테바인, 헤로인 등의 습관성 또는 중독성 약물을 포함하는, 양귀비 식물로부터 유래된 자연 배합물인 아편성 약물 또는 아편 유사 약물로 정의된다(Stedman's Medical Dictionary, 26th edition, Williams & Wilkins Publ., 1995). 특정 화합물이 마약으로 분류되기 위해서는 "감정 및 행동의 중대한 변화"를 유발할 수 있어야 하고, "혼수의 무통"의 상태를 유발할 수 있어야 하며, 의존성, 내성 및/또는 중독과 같은 심각한 위험을 나타낼 수 있음을 입증하여야 한다.

[0003] 대부분의 마약 중독자들은 처음에는 진통을 목적으로 마약성 물질을 투여하게 되지만, 점차적으로 마약성 물질에 중독되면서 좀 더 강력한 마약을 찾게 된다. 이들 마약 중독자들의 공통적인 병리학적 증세로는 피로, 정서적 불안정, 반-혼수 상태, 구토 등을 예로 들 수 있고, 상기 증세가 심화되면 반사회적, 반윤리적인 행동을 취하게 되어, 결과적으로는 사회적인 문제를 발생시킨다. 이에, 마약 중독자를 치료하기 위한 노력이 범국가적인 차원에서 수행되고 있으나, 대다수의 마약 중독자들이 완전히 치료되지 않고 있는 실정이다. 이는 마약류의 중독기전이 복잡하고, 환경, 유전, 인종, 투약 형태, 약물 종류 등의 다양한 요인이 관여하기 때문이다.

[0004] 마약 중독을 치료하기 위해서, 금단 증상의 완화 및 재투약의 억제가 필수적인데, 금단 증상은 특별한 치료약이 없고 대증요법을 실시하는 형편이다. 또한, 재투약을 완화시키는 치료의 측면에서는 중독의 생리적인 기능의 이해가 중요하다. 중독이라는 상태가 나타나는 원인에 대해서는 여러 가지 이론이 있지만, 가장 일반적으로 받아들여지는 것은 섭취 욕구(craving)의 증가이다. 이는 마약 중독의 주요한 현상이고, 단약을 하고 수년이 지난 뒤에도 쉽게 재투약을 하는 원인이기 때문에 치료의 주목표가 되고 있다.

[0005] 마약류의 지속적인 투여로 뇌 보상계(brain reward system: 특히 도파민 신경계)의 활성화가 일어나고, 약물의 중단으로 갑작스런 도파민 신경계 자극 물질의 부재로 인한 중추신경계 도파민 신경계의 억제가 일어난다. 이러한 이중성 때문에 기존의 마약 중독 치료 시에 도파민 신경계 효능약이나 길항약이 이용되었다. 구체적으로, 도파민 수용체 효능약들은 단약 후 기면증이나 불쾌감 등은 완화하지만, 하나의 조건 자극(마약을 투약할 때와 비슷한 시간, 장소, 스트레스 등에 노출되면 중독자들은 약물의 섭취욕구가 증대된다)과 같은 작용이 있어서 약물 투여의 재발을 일으킬 위험이 있고, 그 치료약 자체가 중독의 위험이 있다. 반면, 도파민 수용체 길항약들은 조건 자극에 대한 반응과 마약 자체의 보상(rewarding) 성질은 줄지만, 감정의 무딤, 불쾌감, 파킨슨씨병이나 만발성 운동 이상증 등 전형적인 도파민 신경계 억제 증상들인 부작용을 나타내기 때문에, 이러한 단점을 극복할 수 있는 치료제를 개발하려는 노력이 계속되고 있으나, 아직까지는 별다른 성과가 없는 실정이다.

[0006] 상기와 같이, 종래에 개발된 도파민 신경계 효능약이나 길항약이 심각한 부작용을 유발시키기 때문에, 치료 효과가 저하되더라도 부작용을 최소화할 수 있는 치료제에 대한 필요성에 따라, 천연물로부터 추출된 추출물 또는 이들의 혼합조성물에 대한 연구도 진행되고 있다.

[0007]

[0008] 일례로, 대한민국 공개특허 제10-1988-0001296호에는 계지, 생강, 대추, 작약, 시호, 반하, 복령, 황금, 인삼, 대황, 감초, 교태, 모려 및 용골을 혼합한 후, 열수추출 및 농축하여 제조한, 습관성 마약 뿐만 아니라, 담배, 커피 등의 중독을 완화시킬 수 있는 조성물의 제조방법이 개시되어 있고, 대한민국 공개특허 제10-1990-0002793호에는 부자, 계피, 박하, 길초근, 감초, 후추, 작약, 백단, 백지, 현호색, 복령, 익모초, 현초 및 인삼을 혼합한 후, 이를 열수추출 및 농축하여 제조한, 부작용이 없는 마약해독제가 개시되어 있다. 또한, 대한민국 공개특허 제10-1992-0003986호에는 유황, 부자분말, 가리운모분말 및 백반분말의 혼합물을 장시간 동안 고온으로 가열한 다음, 물에 침지 및 여과하여 여과액을 수득하고, 이를 건조시켜서 건조분말을 수득한 다음, 감초분말, 인삼분말 및 용례와 혼합하여 제조된 마약 중독증 치료제 및 그의 제조방법이 개시되어 있으며, 대한민국 특허 제10-0054246호에는 산자고, 산두근, 대극, 속수자, 천산갑, 당귀, 천궁, 지황 및 백작약의 분말혼합물의 에탄올 추출물, 인삼 분말 및 산조인 분말을 혼합하여 제조한 약물 중독 해독제가 개시되어 있다. 또한, 대한민국 특허 제10-0313454호에는 강호리, 인삼, 현호색, 부자, 마, 으아리, 천마싹, 황기, 인동덩굴, 게루기, 흰삼주, 계피 및 박하의 혼합물로부터 수득한 마약, 알콜 및 담배에 대한 금단증세를 억제하는 조성물 및 그의 제조 방법이 개시되어 있다. 그러나, 상기와 같은 천연물로부터의 추출물 또는 이들의 혼합 조성물은 안전성이 우수하고 치명적인 부작용을 나타내지는 않지만, 마약 중독을 치료하는 효과는 극히 미약하기 때문에 실질적인 마약 중독에 이용되지 못하고 있는 실정이다.

[0009] 또한, 대한민국 등록특허 10-0715939에서는 천연물로부터 추출한 물질들을 가지고 마약중독의 억제효과를 실험하였고, 이러한 실험에 의해서 황금추출물, 베타인 또는 이들의 혼합물이 몰핀과 날부핀의 병용투여에 의하여 형성되는 장소의존성, 도파민 수용체의 과민형 형성 및 기어오르기 행동을 억제한다고 개시되어 있다. 다만, 기어오르기 행동의 대조군으로 베르게닌을 사용하였으나, 이러한 실험의 결과가 생리식염수만을 투여한 군과 비교하여 기어오르기 횟수를 0.5회 정도 밖에 감소시키지 못하여 이를 통해서는 마약중독 억제효과가 있다고 볼 수 없는 실정이었다.

[0010] 베르게닌은 천연물로부터 추출할 수 있는 화합물인바, 화합물이 인체에 사용될 경우에는 그 안정성이 매우 높고 부작용이 적다(Malaysianol A, a new trimer resveratrol oligomer from the stem bark of Dryobalanops aromatica. Wibowo A, Ahmat N, Hamzah AS, Sufian AS, Ismail NH, Ahmad R, Jaafar FM, Takayama H. Fitoterapia. 2011 Jun, 82(4), pages 676-81). 즉, 베르게닌은 암백채, 노루풀 또는 예덕나무 등의 자연원으로부터 분리할 수 있으며, 또는 화학적으로 합성될 수 있다(Lim et al.,J Ethnopharmacol. 70(1):69-72 2000 Apr).

[0011] 이러한 베르게닌의 안정성 및 경구 투여 가능성을 이용하여 약품을 제조하기 위해서 베르게닌의 다양한 생리활성에 대한 효능 연구가 지속되고 있다. 지금까지 연구된 바에 따르면, 베르게닌은 항산화, 항염증 및 항암효과 등 다양한 생리효능이 있는 것으로 알려져 있고(Nighat Nazir, Surrinder Koul, Mushtaq A. Qurishi., etc., 2007. Journal of Ethnopharmacology 112, 401-405), 치료할 수 있는 질병으로 위궤양, 관절염 등이 알려져 있고 간 기능개선 효과에 대해서 알려져 있다(1) Immunomodulatory effect of bergenin and norbergenin against adjuvant-induced arthritis-A flow cytometric study Nighat Nazira, Surrinder Koulb, Mushtaq A. Qurishia, Sachin C. Tanejab, Sheikh F. Ahmadc, Sarang Banic and Ghulam N. Qazi, Journal of Ethnopharmacology, 112 (2007), 401-405, 2) Antiulcer activity of naturally occurring pyrano-coumarin and isocoumarins and their effect on prostanoid synthesis using human colonic mucosa, R K Goel, R N Maiti, M Manickam, A B Ray, Indian journal of experimental biology (Indian J Exp Biol) Vol. 35 Issue 10 pg. 1080-3, 3) In vitro inhibitory effects of bergenin and norbergenin on bovine adrenal tyrosine hydroxylase, Yong-He Zhang, Lian-Hua Fang, Myung-Koo Lee, Bao-Shan Ku, Phytotherapy research : PTR

(Phytother Res) Vol. 17 Issue 8 pg. 967-9). 그러나 마약 중독 치료와 관련되는 효과에 대해서는 알려진 바가 없으며 베르게닌 유도체를 이용하는 것에 대해서도 연구가 미진한 실정이다.

[0012] 이에, 본 발명자들은 베르게닌 유도체들에 대한 다양한 약리효능을 연구하던 중, 베르게닌 및 베르게닌 유도체가 마약 중독에 대한 탁월한 저해 활성을 나타낸다는 것을 확인하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

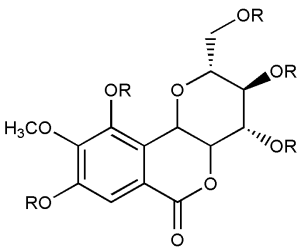
해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 마약 중독의 치료 효과가 우수하며 그 부작용 또한 적은 마약 중독의 치료에 유용하게 사용될 수 있는 베르게닌 및 베르게닌 유도체 화합물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0014] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 마약 및 향정신성 약물중독 치료용 약학적 조성물을 제공한다:

[0015] [화학식 1]

[0016] 

[0017] 상기 식에서, R은 수소 또는 아세틸이다.

[0018]

[0019] 또한, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다.

[0020] 본 발명에서 사용되는 용어 "마약" 및 "향정신성 약물"은 아편 및 이의 유도체와 유사한 효과를 갖는 화합물을 의미하고, 사전적으로는 모르핀, 코데인, 노스카핀, 파파베린, 테바인, 헤로인 등의 습관성 또는 중독성 약물을 포함하는, 양귀비 식물로부터 유래된 자연 배합물인 아편성 약물 또는 아편 유사 약물로 정의된다(Stedman's Medical Dictionary, 26th edition, Williams & Wilkins Publ., 1995). 특정 화합물이 마약으로 분류되기 위해서는 "감정 및 행동의 중대한 변화"를 유발할 수 있어야 하고, "혼수의 무통"의 상태를 유발할 수 있어야 하며, 의존성, 내성 및/또는 중독과 같은 심각한 위험을 나타낼 수 있음을 입증하여야 한다.

[0021] 본 발명에서 사용되는 용어 "마약 중독" 및 "향정신성 약물중독"은 마약 또는 향정신성 약물의 장기간 사용으로 마약을 사용하지 않고서는 정상적인 생활을 영위할 수 없는 상태를 의미한다. 마약 중독의 증상은 마약의 종류에 따라 약간의 차이가 있으나 세계보건기구(WHO)는 공통된 특징을 다음과 같이 정의하고 있다. 첫째, 약물을 계속 사용하려고 하며 어떠한 수단을 써서라도 약물을 얻으려는 강력한 욕망을 갖게 된다. 둘째, 용량을 계속 증가하려는 경향이 있다. 셋째, 약물에 대한 정신적·신체적 의존 경향이 있다. 넷째, 개인뿐 아니라 사회에도 해를 끼친다.

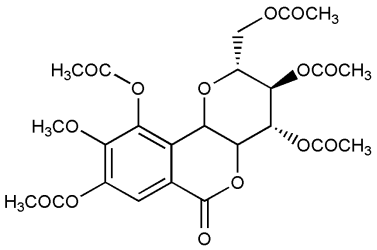
[0022] 본 발명에서, "치료"란 조성물의 투여에 의해 마약 중독 및 향정신성 약물중독에 의한 증세가 호전되거나 이롭

게 변경되는 모든 행위를 의미한다.

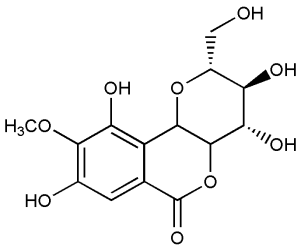
[0023] 본 발명에 따른 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염은 마약 중독의 치료효과 여부의 지표가 되는 마우스에 날록손을 투여 한 후 측정하는 점핑 횟수를 감소시킬 수 있으므로, 마약 중독의 치료에 유용하게 사용할 수 있다. 기존의 마우스의 기어오르기 횟수를 측정하는 실험은 도파민 기능을 측정하기 위하여 주로 쓰이는 방법이고, 약물중독에 도파민 기능이 관련되기는 하지만 도파민의 기능변화가 온다고 하여 약물중독을 억제한다고 평가할 수는 없다.

[0024] 또한, 본 발명은 용매 중에서 하기 화학식 3의 화합물을 하기 화학식 4의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 2의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

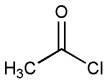
[0025] [화학식 2]

[0026] 

[0027] [화학식 3]

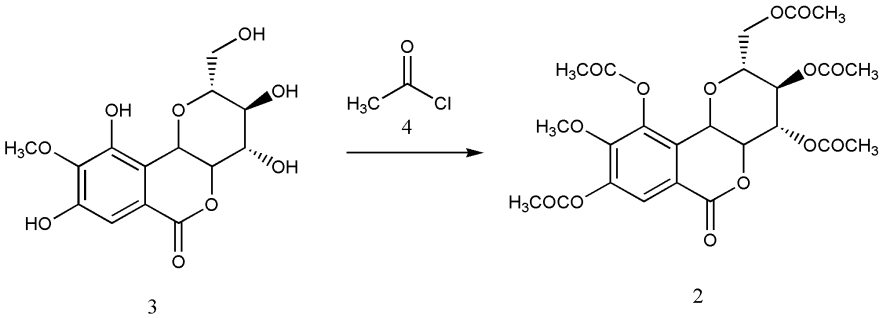
[0028] 

[0029] [화학식 4]

[0030] 

[0031] 본 발명에 따른 제조 방법을 개략적으로 하기 반응식 1에 도시하였다.

[0032] [반응식 1]

[0033] 

3 4 2

[0034] 본 발명에 따른 상기 화학식 2의 화합물은 상기 화학식 3의 베르게닌 화합물과 상기 화학식 4의 아세틸클로라이드의 축합반응을 통하여 한 단계반응으로 제조할 수 있다.

[0035] 상기 화학식 3의 베르게닌 화합물의 제조방법에 대해서는 여러 문헌에 공지되어 있는바, 공지의 방법에 의해서

베르게닌을 제조하여 사용하거나 구매하여 사용할 수 있다(Takahashi et al., Bioorg. Med. Chem.11:1781-1788, 2003; Jung et al., Chem. Bio. Drug Des. 78:725-729, 2011).

[0036] 상기 화학식 3의 베르게닌 화합물과 아세틸클로라이드 화합물을 1:1의 당량비로 반응시키는 것이 바람직하며, 이때 사용할 수 있는 유기용매로는 다이클로로메탄, 클로로포름, 아세토나이트릴, 피리딘, 다이메틸폼알데하이드, 다이메틸설폭사이드 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 다이클로로메탄 또는 피리딘을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 상기 반응은 0℃ 내지 90℃에서 1 내지 72 시간 동안 수행되는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 상기 반응은 0℃ 내지 30℃의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

[0037] 상기 반응이 완결되면 반응 혼합액으로부터 화학식 2의 화합물을 당해 분야에서 널리 알려진 통상의 방법, 예를 들어 컬럼 크로마토그래피법, 고체석출법, 재결정법 등을 사용하여 회수할 수 있다. 이 중 컬럼 크로마토그래피법은 가장 일반적이고 회수율이 높고, 고체석출법 또는 재결정법은 경제적으로 유용한 회수방법이다.

[0038] 상기 제조방법에 따르면 한 단계 반응으로 반응이 일어나고 온화한 반응조건을 사용하는 장점이 있으며, 고순도 및 고수율로 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있는 장점이 있다.

[0039] 본 발명에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하며, 이러한 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 약리학적 또는 생리학적으로 허용되는 다음 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이것으로 한정되지는 않는다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함할 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 또는 칼륨, 알칼리 토금속, 예를 들어, 마그네슘을 포함할 수 있다.

[0040] 본 발명의 마약 중독 치료용 조성물은 제형의 제조에 있어서, 활성성분을 담체와 함께 혼합 또는 희석하거나, 용기 형태의 담체 내에 봉입시키는 것이 바람직하다. 또한 본 발명의 마약 중독 치료용 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는, 제형화할 경우 통상 사용하는 충진제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘 카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0041] 본 발명의 마약 중독 치료용 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0042] 본 발명의 마약 중독 치료용 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀젼, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용할 수 있다. 상세하게는, 제형화할 경우 통상 사용하는 충진제, 중량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또

는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제로는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 고형제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로오스, 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 첨가하여 조제될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제를 포함한다. 비수성 용제 및 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 에틸올레이트와 같은 주사가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.

[0043] 본 발명의 마약 중독 치료용 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[0044] 또한 바람직하게는 본 발명의 조성물은 포유동물에 투여된 후 활성성분의 신속, 지속 또는 지연된 방출을 제공할 수 있도록 잘 알려진 방법을 사용하여 제형화 될 수 있다. 본 발명의 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 같은 활성성분의 투여량은 처리되는 대상, 질병 또는 상태의 심각도, 투여의 속도 및 처방 의사의 판단에 따른다. 유효성분으로서 화학식 1로 표시되는 화합물은 사람을 포함하는 포유동물에 대해 하루 1 내지 100 mg/kg(체중), 바람직하게는 5 내지 50 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부의 경우에 있어서, 상기 언급된 범위보다 적은 투여량이 보다 적합할 수 있고, 해로운 부작용을 일으키지 않으면서도 보다 많은 양이 사용될 수도 있으며, 보다 많은 투여량의 경우는 하루에 걸쳐 수회의 적은 분량으로 분배된다.

[0045] 본 발명의 상기 화학식 1의 화합물은, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 뿐만 아니라 이로부터 제조될 수 있는 가능한 용매화물 및 수화물을 모두 포함한다. 상기 화학식 1의 화합물의 용매화물 및 수화물은 통상적인 방법들을 사용하여 화학식 1의 화합물로부터 제조하여 사용할 수 있다.

[0046] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 결정 형태 또는 비결정 형태로 제조될 수 있으며, 화학식 1의 화합물이 결정 형태로 제조될 경우, 임의로 수화되거나 용매화 될 수 있다. 본 발명에서는 화학식 1의 화합물의 화학양론적 수화물 뿐만 아니라 다양한 양의 물을 함유하는 화합물이 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 용매화물은 화학양론적 용매화물 및 비화학양론적 용매화물 모두를 포함한다.

발명의 효과

[0047] 본 발명에 따른 베르게닌 및 베르게닌 유도체를 유효성분을 포함하는 약학적 조성물은 마약 및 향정신성 약물중독의 치료효과가 있을 뿐만 아니라 부작용도 적으므로 마약중독의 치료제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0048] 도 1은, 본 발명의 일 실시예에 따른 화합물 베르게닌 또는 펜타-O-아세틸 베르기닌(Com 1)을 투여함으로써 모르핀 중독 마우스에 날록손을 투여한 후 측정하는 점핑 횟수가 저하되는 마약중독 억제 효과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 더욱 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의하여 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0050] 실험에서 사용한 베르게닌은 Sigma-Aldrich (USA)로 부터 구매하여 사용하였다.

[0051] **실시예 : 펜타-O-아세틸 베르기닌의 합성**

[0052] (2R,3S,4S)-3,4,8,10-tetrahydroxy-2-(hydroxymethyl)-9-methoxy-2,3,4,4a-tetrahydropyrano[3,2-c]isochromen-6(10bH)-one 화합물(1 g, 3.05 mmol, bergenin, Sigma Chem. Co., USA)을 피리딘 (10 mL)에 용해한 후 아세틸클로라이드(16.0 mmol)를 0℃에서 첨가하여 상온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응액에 냉각수(20 mL)를 넣은 후 에틸아세테이트(ethyl acetate; 20 mL)를 넣어 유기층을 분리하고, 여기에 포화소금물(brine; 20 mL)로 세척한 후 유기층을 분리, 건조하고 감압하에 용매를 제거한 후 잔사를 관 크로마토그래피법으로 분리정제하여 표제화합물을 얻었다(수율: 71%).

[0053] IR ν_{max} (KBr) 3024, 2950, 1755, 1748, 1732, 1609, 1486, 1455, 1428, 1372, 1328, 1196, 1091, 1032, 962, 892 cm^{-1}; ^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 (s, 1H), 5.48 (t, J = 9.48 Hz, 1H), 5.13 (t, J = 9.64 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 10.74 Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.14 (dd, J = 12.64, J = 3.79 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 2.34 (d, J = 2.53 Hz, 6H), 2.11-2.07 (m, 9H) ; ^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 170.5, 170.0, 169.7, 168.3, 167.7, 161.7, 150.2, 144.4, 141.5, 129.7, 124.1, 118.8, 77.7, 77.2, 76.8, 76.7, 73.0, 72.3, 68.5, 62.0, 61.6, 20.8, 20.7; MALDI-Toff-MS calcd. for $C_{24}H_{26}O_{14}$ 561.1215 $[M+Na]^+$, found: 561.3566

[0054] **실험예: 마약중독 억제 효과 측정**

[0055] **단계 1) 실험 동물 준비 및 약물 처치**

[0056] 모든 행동 실험은 C57BL/6 8주령의 수컷 마우스로 진행하였다. 모르핀 중독을 유도하기 위해 7일 동안 매일 10 mg/kg 모르핀을 복강내에 투여하였다(각 실험군은 10마리로 하였다). 비교 대조군으로, 생리 식염수만 주사한 정상군과 모르핀만을 투여한 군을 사용하였다.

[0057] 실시예에서 제조된 화합물을 10 mg/kg로 복강내 주사 방법으로 투여하였으며, 모르핀과 함께 투여한 군은 모르핀 처치 30분 전에 미리 투여하였다.

[0058] **단계 2) 동물 행동**

[0059] 모르핀 금단 증상을 유도하기 위해, 매일 7일 동안 모르핀 및 본 발명의 화합물을 투여한 마우스에, 날록손 5 mg/kg을 복강내 주사 방법으로 투여하였다. 날록손은 모르핀 중독에 주로 관여하는 μ-오피오이드 수용체 길항제이다.

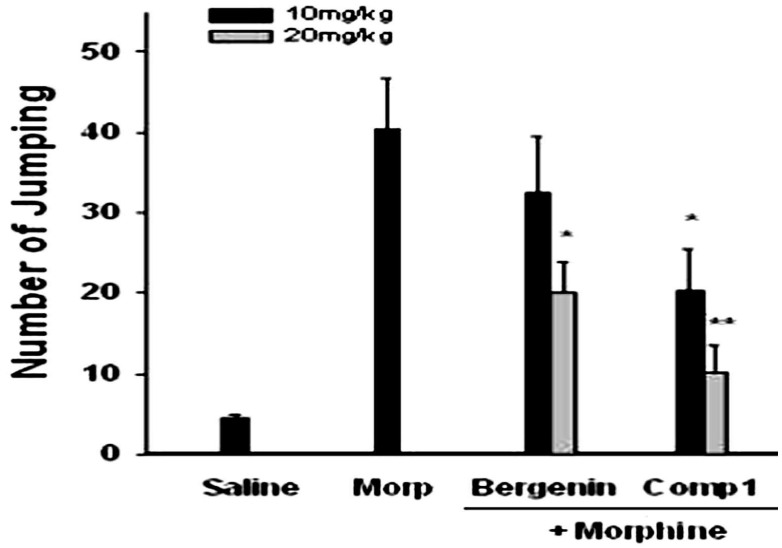
[0060] 7일째 되는 날, 모르핀 및 실시예 1 내지 3 화합물을 투여하고, 6시간 후 날록손을 투여한 후 금단 증상에 의해 야기되는 투명 원통 내의 마우스 점핑 반응의 횟수를 30분 동안 측정하였다. 점핑 횟수가 높을수록 마약 중독이 심한 것을 의미한다.

[0061] 각각의 화합물에 대한 마우스 점핑 반응의 횟수를 도 1에 나타내었다. 도 1에 나타난 바와 같이, 베르게닌 또는 펜타-O-아세틸 베르기닌 화합물을 모르핀과 함께 투여한 경우에는, 매우 우수한 모르핀 중독 억제 효과가 나타

남을 확인할 수 있었다.

도면

도면1



*p<0.05, **p<0.01 in comparison with morphine only group.