

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

| | | |
|--|----------------------------|----------------------------|
| (51) Int. Cl. ⁶ A61K 33/04 | (11) 공개번호 특 1998-014498 | (43) 공개일자 1998년 05월 25일 |
| (21) 출원번호 특 1996-033496 | | |
| (22) 출원일자 1996년 08월 13일 | | |
| (71) 출원인 주식회사 골인제약 권재우 | | |
| (72) 발명자 권재우 | 서울특별시 동대문구 제기동 962번지 | |
| (74) 대리인 김용호 | 서울특별시 동대문구 제기동 962번지 | |

심사청구 : 있음

(54) 부자-유황 복합제제

요약

본 발명은 부자-유황 복합제제(製濟)에 관한 것으로 정제(精製)된 결정유황(sulfur-precipitatum) 75-80%, 가열처리된 운모(mica) 5-7%, 규산염인 백반 0.8-1.2%, 무독성 가공부자(加工附子)(aconitine-tuber) 0.7-0.9%, 중량%로 배합하고 이에 점결제로서 전분 10-13중량%를 약간의 물과 혼합하여 소정의 크기의 알약으로 정제(錠製)하여, 심기능(心機能)에 대한 독성이 현저하게 저하된 가공부자의 미량의 알카로이드 아코니친(alkalode aconitine)에 의한 중추신경계통의 진정(鎮靜)작용과 배합성분의 보조적 작용에 의하여 2차적인 중독현상이나 부작용이 없이 각종 마약류 및 알코올 중독자의 약물중 및 금단치료에 유효한 구강투여 한약제이다.

대표도

도 1

명세서

[발명의 명칭]

부자-유황복합제제

[도면의 간단한 설명]

도 1은 본 발명의 마약류 중독자의 금단치료기간을 표시한 그래프.

[발명의 상세한 설명]

[발명의 목적]

본 발명은 몰핀, 헤로인, 필로폰, 코카인 등의 마약류 및 향정신성 약물의 남용에 의한 약물중독, 습관적인 과음으로 인한 알코올중독 및 금단증상에 대하여 중독자에 부작용이 없이 단기간에 완치할 수 있고 재발하지 않는 중독자 치료에 유효한 가공부자, 결정유황, 운모, 백반 등의 배합으로 된 부자-유황복합제제의 구강투여 한방약제를 제공하려는데 있다.

[발명이 속하는 기술분야]

본 발명은 각종 마약류, 알코올중독 및 환자의 금단치료에 사용되는 한방약제인 부자-유황의 복합제제에 관한 것이다.

[종래의 기술]

각종 마약류 예컨대 morphine, heroin, philophone, cocain 등의 중독자 문제는 세계적인 사회문제이다. 마약류 중독자는 개인적인 문제와, 사회환경적인 문제의 복합적인 문제로 대두되고 있어 이를 근절하려면 사회의 법률적인 대책과, 정신적인 치료 및 약물치료의 대책이 필요하다.

이들 중독환자들에 대한 의학적인 측면에서 볼때 이들 중독자들이 마약류를 끊지 못하는 것은 단순한 쾌감을 증대시키려는 의도보다는 그 약을 끊었을 때 오는 금단증상(withdrawal syndrome)에 고통을 받게 되어 이를 피하려고 마약류를 계속하여 복용하는 경우가 많다.

따라서 종래의 금단증상의 치료법으로서는 복용량을 점차적으로 줄이는 점감법(漸減法), 같은 마약인 메타돈(methadone)으로 대체하는 방법, 항(抗)정신병약(藥)인 클로프로마진(chlorpromazine)으로 진정시키는 방법 등이 널리 사용되고 또 지속수면(睡眠)요법, 격(擊)요법, 스트레오드(streod)치료법 등이 실시되고 있다.

[본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제]

상기한 종래의 마약류 중독자의 치료에 있어서, 메타돈으로 대체하는 방법은 메타돈 자체가 심한 중독성을 가지고 있어, 치료제로서 적당하지 못하며, 진정제인 클로프로마진은 중독자의 금단증상을 다소 완화시킬 수는 있으나 그 효과가 높지 못할 뿐 아니라 추최외로증상(extra pyramidal symptom) 등의 부작용이 있으며, 오심(惡心), 구토 등을 수반하거나 불면증에 걸리기도 하며, 치료기간이 길고 중단후에 재발하는 경우가 많은 문제점이 있었다.

본 발명은 종래의 중독치료제와는 달리, 한방약제인 부자를 가열가공하여 아코니친계 알카로이드의 독성을 현저하게 감소시킨 미량의 가공부자(aconite tuber)와 화학처리된 운모(mica), 결정유황(sulfur-precipitatum), 규산염인 백반(alumen) 약간을 배합하여, 전분을 점결제로 사용하여 알약으로 정제(錠製)하여서, 복용하기 쉽고 부작용이 거의 없으며, 중독 및 금단의 치료기간이 매우 짧고 치료후 의학적으로는 재발되지 않는 구강투여 한약제를 개발한 것이다.

[발명의 구성 및 작용]

본 발명은 결정유황 75-80%, 운모 5-7%, 백반 0.8-1.2%, 가공부자 0.7-0.9%의 중량%로 균일하게 배합하여 여기에 점결제로서 전분 10-13중량%를 약간의 물과 함께 혼합하여 복용하기 좋도록 소정의 크기의 알약으로 정제(錠製)하여서 된 것이다.

본 발명의 부자-유황복합제 1정(錠)당 주요성분 함량은 부자 약 4mg, 운모 약 20mg, 유황 약 400mg, 백반 약 1mg 정도이다.

이들 배합물 상호간은 화학적으로 안정되어 있기 때문에 이들 배합비는 각 성분의 복용량을 기준하여 정한 것이다. 즉 배합된 각각의 성분은 1회복용시의 최소의 기초량이며, 증상에 따른 투여량의 증감에 의하여 투여되는 성분도 증감된다.

본 발명에서 사용되는 유황은 약국방(藥局方)으로 규정된 결정유황(結晶硫黃)을 사용한다. 유황은 인체에 유해한 무결정유황과 무해한 결정유황으로 나누어지는데, 결정유황에도 무결정유황이 미량 함유되는 경우도 있어, 약국방의 결정유황으로 정제하여 사용한다. 결정유황의 정제방법은 결정유황을 120℃의 열로 가열하여 용해시키어 불순물 등을 부유정제하고 용해유황을 냉수에 투입하여 일단 고화(固化)시키어 건조한다. 결정유황은 이산화탄소(CS₂)에 용해되나 무결정유황은 용해되지 않는 성질을 이용하여, 상기 건조된 결정유황을 이산화탄소에 투입하여 용해시킨 다음 용해되지 않는 무결정유황을 여과하여 제거하고 결정유황이 용해된 이산화탄소를 증발 회수하여 남은 순수한 결정유황을 취하여 사용한다.

운모(雲母)는 동의보감(東醫寶鑑)에 기재된 대로 연기 없는 노(爐)에 넣어 붉은 색으로 변하기까지 가열한 다음 식히어 이를 수세하고 건조시키어 미분말로 분쇄한 가루를 사용한다.

규산염인 백반(白礬)은 약국방으로 규정된 정제백반을 사용한다. 즉, 백반을 도기제의 용기에 넣어 4시간정도 가열하면 백반이 용해된 다음 달아지면서 백색으로 되며 이를 꺼내어 냉각한 후 분쇄하여 백색분말로 사용한다. 한방에서는 이를 고반(枯礬)이라 한다.

부자는 가공부자를 사용한다. 부자를 추출가마에 넣고 농도 60%의 에칠알콜용액을 부자가 잠길 정도로 투입하여 뚜껑을 덮고 110-120℃의 온도로 약 40분간 가열처리하여 부자에 함유된 아코니친계의 알카로이드를 추출시키어 무독(無毒)의 가공부자(加工附子)로 하고 이를 건조한 다음 분쇄하여 부자 분말을 사용한다.

부자는 독성이 강하여 과량 복용하면 치명적이다. 부자의 주성분은 alkaloide aconite이며 기타 mesaconite, pyraconitine, hyaconitine, benzaconitine, 기타 여러 성분 등이 알려져 있으며 지금도 계속 새로운 성분을 분석하고 있다. 그런데 본 발명에서는 가공부자를 사용한다. 가공부자는 독성이 없는 무독성이다. 즉 부자의 맹독성인 알카로이드군은 어느것이나 2개의 유기산이 골격인 알카민(alkamine)과 에스텔 상으로 결합되어 있고 특히 초산(酢酸)과 결합된 에스텔 결합은 열이나 알카리에 의하여 모노 에스텔형으로 된다. 이 모노 에스텔형의 알카로이드의 독성은 본래의 알카로이드 독성에 비하여 1/150-1/200정도로 저하되며, 하나의 에스텔 부분이 끊어져 알카민으로 되면 독성은 1/2000정도로 되어 거의 독성이 없는 것으로 오래전에 알려져 있다(J. Cash W.R. Dunstan:Proc.Roy, soc 68 378(1901)).

가공부자의 여러가지 성분증 가열분해 물질인 메사코니틴(Mesaconitine), 특히 피로메사코니틴(Pyromesaconitine)의 독성은 매우 약한 것으로 알려져 있다.(大阪大學 藥學部 教授 羽野壽)

본 발명의 부자는 에칠알코올하에 가열처리하여 독성이 추출되고 독성의 성분이 상기와 같이 변한 가공부자이므로 독성이 매우 약한 거의 무독성의 약재이다.

또한 본 발명의 부자-유황복합제제의 조성물은 개별적으로는 모두 한방약제이다.

그런데 본 발명의 부자-유황 복합제제는 종래의 한방에서 알려진 치료분야와 달리 이들 성분이 체내에서 각각 단독 작용 및 복합적인 작용에 의하여 종래의 약방이 아닌 마약류 중독 및 중독에 따른 금단증상의 치료에 유효한 약리작용을 가진다.

즉 약국방의 유황은 양약에서는 주로 살균제로 사용되며, 한방에서도 버짐 등의 소독제로 사용하고 찬발을 덥게하거나 콩팥과 근골(筋骨)을 보강하기 위하여 복용하기도 한다.(동의보감)

본 발명의 부자-유황복합제제를 복용하였을 때 체내에 유입된 sulfur 성분은 장내에서 sulfide로 변하여 투여량의 약 30%가 흡수된다. 혈액중의 sulfur는 대부분 sulfite, sulfate의 형태로 kidney를 통하여 배설되고 일부는 H₂S-가스로 lung을 통하여 배설된다. 이 과정에서 유황은 혈중 알코올 농도를 저하시키는

것으로 본다. 즉 생체내에서 여러 화합물은 sulfate와 conjugation하여 해독되는 것이다. 이 conjugation에 상용된 sulfate의 소스(source)로써는 sulfur contain amino acids인 methionine과 cysteine이 된다. 유효성분이 알코올 대사에 관여하여 해독하는 사실은 관과할 수 없다. 시험적으로는 유효성분이 알코올 농도를 저하시키는 사실은 알 수 있으나 ADH pathway, MEOS pathway 어느쪽에 더 영향을 미치는지는 연구과제이다.

운모는 무독성 광물질로서 한방에서는 오장육부를 보강하는데 복용한다.

백반은 맛이 떫고 시며, 한방에서는 소염, 축농증, 치아의 건강목적에 복용한다.

본 발명에서 운모와 백반 등은 중독환자의 신체적 무력증에 대한 활성화를 돕는데 유효하다.

부자는 미나리 아재비과에 속한 다년생 초본(草本)의 뿌리로 강력한 알칼로이드 독성으로 인하여 약약으로는 거의 사용되지 않으며, 한방에서는 부자의 미량을 다른 약제(해독제)와 함께 다려서 모든 내과적 병의 치료에 미량으로 복용한다. 한방에서는 약중의 대약으로 꼽히고 있다.

또한 국제 약국방(藥局方)에서는 아코니친의 경구(經口) 상용량은 1회 100 μ g, 극량(極量)으로서는 1회 200 μ g, 1일 500 μ g로 규정하고 있다. 따라서 가공부자 분말의 1일 0.5-1.0g의 사용량은 안전한 복용 용량이라 할 수 있다. 더욱이 본 발명의 부자-유효복합제제는 증상에 따라 투여량이 규정량 보다 다소 많은 경우에도 상기한 바와 같이 부자의 무독으로 생명적 위험은 없다.

가공부자의 각종 성분, 특히 alkaloid aconitine은 대뇌 및 뇌간(腦幹)부의 신경중추에 대하여 진정작용을 하고 말초신경계에도 직접 작용하며 지각신경의 말단을 둔마(鈍麻)시키는 효과를 나타낸다. 이들의 작용은 비(非) 알칼로이드성(性) 성분과 협력작용을 나타내는 점으로 보아, 단일 알칼로이드 작용과 달라서 가공부자에 함유된 비알칼로이드 성분은 아코니친계 알칼로이드의 심기능(心機能)에 대한 독성이 현저하게 저하하여 진통작용을 증대하는 특성이 있다. 이는 중독자의 금단증상의 고통을 진정하여 금단증상을 이기고 마약류의 복용을 단절할 수 있다. 특히 아코니친은 특별한 중독증상이 없으며, 이러한 특징으로 습관성 마약류의 중독치료에 매우 적합하다.

본 발명의 임상실험은 다음과 같다.

1. 몰핀 마약중독 마우스의 금단증상에 대한 실험.

(1) 시험재료 및 시약

본 발명의 부자-유효복합제제를 분말로 하여 0.9%의 생리식염수에 현탁시키어 10g/100ml로 하고 몰핀(Morphine HCl)은 제일제약회사제품, naloxon은 삼진제약회사제품을 각각 조건에 맞추어 생리식염수에 희석하여 사용하였다.

(2) 실험동물

체중 20-25g의 ICR계 웅성마우스 120마리를 준비하여 시판용 마우스 고행사료로 7일간 사육하고 사료와 물은 제한하지 않았다. 동물은 몰핀 20mg/kg(체중) 투여군(제 I 군), 몰핀 40mg/kg(체중) 투여군(제 II 군), 본 발명의 부자-유효복합제제 단독 투여군(제 III 군), 생리식염수 투여군(제 IV 군)으로 나누고 제 I 군은 몰핀 단독투여군(제 I 중독군), 몰핀 20mg/kg와 부자-유효복합제제 200mg/kg(체중)투여군(제 I 치료군)으로 구별하여 각 군에는 20마리씩의 마우스를 배당하였다.

(3) 몰핀중독 유도 및 투약

제 I 군 실험의 제 I 중독군에 대하여는 몰핀 20mg/kg(체중)을 매일 1회 14일간 일정시간 피하주사하였고 제 I 치료군에는 몰핀주사를 7일간 실시한후 본 발명의 부자-유효복합제제를 매일 200mg/kg(체중)을 경구로 투여하였다.

제 II 군의 실험의 제 II 중독군에는 몰핀 40mg/kg(체중)을 8시간마다 6일간(18회) 피하주사하였고 제 II 치료군에서는 매일 마지막 몰핀주사(3회)를 실시하기전에 본 발명의 부자-유효복합제제 200mg/kg(체중)을 경구투여 하였다.

모든 동물은 시험전 체중을 측정하여 실험기간중의 체중변화를 관찰하였다.

(4) 성적 및 고찰

(체중관계)

몰핀 200mg/kg(체중)투여 중독군의 체중은 시험기간중 불과 1.4% 상승하였으며 몰핀과 치료를 함께한 치료군에서는 체중이 1.9% 감소하였다.

몰핀 40mg/kg(체중) 투여 중독군의 체중은 7.5% 감소하였고 치료를 겸한 군에서는 체중이 8.0% 감소하였다. 대조군의 체중은 15.4% 증가하였다.

이로서 몰핀 투여량이 많을수록 체중감소나 증가의 변화가 있으나 본 발명의 부자-유효복합제제의 투여량과 체중변화는 아무런 영향이 없음을 알 수 있었다.

(치료효과)

몰핀(morphine) 20mg/kg(체중)을 투여한 제 I 중독군의 마우스에 마지막 몰핀투여 8시간후 날옥손(naloxone) 4mg/kg(체중)을 복강주사한 후 반경 35cm, 높이 70cm의 원통에 넣어 약간 어두운 곳에 30분간 두고 도약반응과 발현과 본 발명의 약제제의 억제효과를 관찰하였다.

동물의 도약 평균치는 30.2 \pm 1.5.4회 였다.

본 발명의 투여한 군에서는 6.4±4.6회였다.

이는 본 발명의 부자-유황복합제제는 몰핀중독증상을 현저하게 감소하였음을 알 수 있다.

또 몰핀 40mg/kg 중독군에서 도약회수의 평균은 156±60.8회였으며 본 발명의 투여한 치료군에서는 평균 1.7±10.8회로서 몰핀에 대한 중독증상이 현저하게 감소된 사실을 알 수 있다.

본 발명의 단독으로 투여한 투여군과 생리식염수를 투여한 대조군에서는 도약반응 현상이 전혀 일어나지 않았다.(실험자, 경북대 의대 기초연구소 정태호교수 외 4인)

2. 마약중독자에 대한 임상실험

(1) 재료 및 방법

서울대 부속병원 신경정신과에 입원한 마약중독자중 금단증상이 없거나 경환자, 신체질환자, 구도가 심한자, 치료거부자를 제외한 남자 중독자 68명 여자 중독자 10명을 대상으로 하였다.

연령은 23-67세, 평균연령은 39.5±10.03세였다. 이들은 1일 평균 0.2-4.0gm의 헤로인(Heroin) 정맥으로 사용하였고 사용기간은 1년-30년이였다.

이들은 대부분 다른 약, 예컨대 세코날(Seconal), 페노바비탈(Phenobarbital), 코데인(Codein), 피린(Pyine), 바랄긴(Baralgin), 명랑 등을 겸용하고 있었다.

이들이 과거 입원치료받은 회수는 0-20회정도이다.

이들을 그 조건이 균등하도록 3군으로 나누었다.

본 발명 약제제 투여군 35명, Chlorpromazine 투여군 23명, Placebo 투여군 20명으로 투여방법 및 투여량은 표 1과 같다.

(표 1)

| Group | Number of case | Dose | Duration of medication | |
|----------------|----------------|------------------------------|------------------------|------------|
| | | | Mean(day) | Range(day) |
| 본발명 | 35 | 28gm-63gm (40-90T)/day, p.o. | 8.03 | 7-9 |
| Chlorpromazine | 23 | 400-1,500mg/day, p.o. | 8.05 | 7-9 |
| Placebo | 20 | same as Collin | 8.62 | 7-10 |

투약은 상기 3군이 객관적 금단(禁斷)증상이 출현한지 2시간후부터 시작하였고 첫 1-3일간만 40-90정(1정 당 부자 0.7mg)을 사용하였고 금단증상이 없어짐에 따라 그 량을 1/3-1/4으로 줄여 사용하였다. 클로프로마진도 증상의 완화에 따라 그 용량을 줄여 사용하였다.

투약에 따른 각 군의 금단증상의 해소기간과 3군간의 Critical Ratio값은 표 2와 같다. 이에 대한 그라프는 도 1과 같다.

| Symptom | Group | | Chlorpromazine N=23 | | | 본발명 (N=35) | | | |
|--------------------------|--------------|------|---------------------|------|-------------|------------|-------|-------------|----------|
| | Placebo N=20 | | Mean | S.D. | CR to Plac. | Mean | S.D. | CR to Plac. | CR to CZ |
| Sx of secretory system | 3.83 | 2.96 | 2.43 | 1.83 | 2.37 | 1.09 | 1.57 | 3.72 | 6.19 |
| Sx of vasomotor system | 4.17 | 2.71 | 2.00 | 2.33 | 4.88 | -1.17 | -1.59 | 3.53 | 2.08 |
| Visual disturbance | 1.55 | 2.23 | 0.87 | 1.59 | 1.83 | 0.23 | 0.53 | 2.53 | 1.83 |
| Nausea & vomiting | 3.93 | 2.43 | 1.17 | 1.77 | 5.72 | 0.63 | 1.03 | 7.06 | 3.18 |
| Diarrhea | 1.75 | 2.20 | 0.5 | 1.55 | 3.00 | 0.52 | 0.69 | 2.86 | 3.30 |
| Anorexia | 5.40 | 2.73 | 4.30 | 2.7 | 1.43 | 0.69 | 1.47 | 10.47 | 10.81 |
| Abdominal pain | 2.40 | 2.87 | 1.30 | 1.4 | 2.11 | 0.83 | 1.3 | 2.31 | 2.24 |
| Arthralgia, myalgia | 5.00 | 3.16 | 2.61 | 2.48 | 3.14 | 0.94 | 1.73 | 7.00 | 4.61 |
| Sensory disturb. skin | 2.73 | 2.90 | 0.91 | 1.44 | 2.82 | 0.20 | 0.40 | 3.32 | 7.33 |
| Hallucination, illusion | 0.93 | 2.10 | 0.15 | 0.83 | 3.27 | 0.03 | 0.33 | 3.56 | 1.50 |
| Insomnia | 5.43 | 3.32 | 3.00 | 2.47 | 2.1 | 0.64 | 1.17 | 8.03 | 7.55 |
| Anxiety, restlessness | 4.80 | 2.39 | 2.43 | 1.5 | 3.11 | 0.94 | 1.22 | 10.16 | 8.78 |
| Headache, dizziness, etc | 4.87 | 2.95 | 2.87 | 2.51 | 2.81 | 1.09 | 1.18 | 7.03 | 6.36 |
| Psychomotor excitement | 0.40 | 0.92 | 0.30 | 0.84 | 0.13 | 0.03 | 0.17 | 0.49 | 0.84 |
| General weakness | 7.33 | 1.26 | 6.96 | 1.57 | 2.16 | 1.7 | 1.57 | 29.37 | 27.31 |
| Confusion | 2 cases | | 1 case | | | no case | | | |
| Generalized convulsion | 1 case | | 1 case | | | no case | | | |
| Increased appetite | 1 case | | no case | | | 23 cases | | | |

상기 표 2는 투약을 개시한지 12시간 후부터 매 12시간마다 금단증상의 출현을 관찰하고 증상의 출현기간을 평균내고 Critical Ratio로 3군의 차이를 검증한 것이다.

투약 결과의 총체적 결과는 표 3에 표시된 바와 같다.

(표 3)

| Result | 본발명 | Chlorpromazine | Placebo |
|-----------|-------------|----------------|-------------|
| Excellent | 23 (65.71%) | 5 (21.74%) | 2 (10.00%) |
| Fair | 10 (28.57%) | 13 (56.52%) | 4 (20.00%) |
| Poor | 2 (5.72%) | 5 (21.74%) | 14 (70.00%) |
| Total | 35(100.00%) | 23(100.00%) | 20(100.00%) |

상기 표 2에서 시험관찰기간을 8일로 정하여 계산하였기 때문에 8일 이상 지속되는 증상도 있을 것이나 도 1의 그래프에 표시된 바와 같이 본 발명의 투약군에서는 48시간을 넘는 증상은 발견되지 아니하였다. 모든 증상에 있어서, Chlorpromazin 투약군(群)이나 placebo 투약군에서 나타나는 각 증상들이 48시간을 넘지 아니하여 본 발명의 투약군에서는 전혀 나타나지 않았다. 이는 본 발명의 약제제가 다른 종래의 금단치료제에 비하여 효과가 매우 양호함을 의미한다.

표 3에서 우수는 관찰기간중 금단증상이 전혀 없던가, 있어도 경미한 경우를 말하며 양호는 다소의 증상은 어느 정도 있어도 심한 고통없이 경과한 경우를 말하며, 불량은 금단증상이 극심하여 고통스러웠던 경우를 말한다.

우수한 효과가 placebo 투약군에서 10.00%, Chlorpromazin 투약군에서 21.74%임에 비하여 본 발명의 투약군에서는 65.71%나 되고 불량한 효과가 Placebo 투약군에서는 70.00%, Chlorpromazin 투약군에서 21.74%임에 비하여 본 발명의 투약군에서는 5.72%에 불과하였다.

본 발명의 부자-유황복합제제는 마약중독치료에 다른 종래의 약제보다 우수함을 알 수 있다.

금단치료중의 환자들의 체중변화에 대한 관찰의 결과는 표 4와 같다.

(표 4)

| Group | Cases | Mean body weight change | S. D. | P | Case of increased body wt. |
|----------------|-------|-------------------------|-------|-----|----------------------------|
| 본발명 | 35 | -2.08 | ±3.22 | — | 8 |
| Chlorpromazine | 23 | -5.07 | ±2.83 | .01 | 6 |
| Placebo | 20 | -3.30 | ±2.14 | .01 | 0 |

치료기간중 대부분의 환자들은 체중감소가 있으나 본 발명의 투약군에서는 체중이 증가한 사람이 8명이나 되었다.

본 발명의 의학적인 보다 구체적인 연구는 앞으로 더 계속해야 할 것이나 현재로서는 부자에 의한 중독성 없는 진정작용에 의한 마약류 중독자의 치료에 유효한 효과에 대하여는 사실적으로 입증되었다. (실험자:서울의대 신경정신과학교실 김광일교수 외 8명)

3. 집토끼에 대한 주정(酒精)실험

(1) 실험재료 및 방법

실험동물은 체중 2kg 내외의 성숙한 집토끼를 암수 구별 없이 사용하였으며, 주정(酒精)을 단독 투여한 비교군(比較群)과 본 발명을 투여한 실험군으로 나누었다. 본 발명의 부자-유황복합제제 5정을 증류수 15cc에 용해하여 catheter를 통하여 주정 투여전 20분에 경구 투여하였다. 이때 사용한 본 발명의 1정당 성분량은 부자 4mg, 유황 400mg, 운모 20mg, 백반 약간량이다.

주정은 drunken behavior를 유발할 수 있도록 고농도인 50용량% 에타놀을 50.0ml/kg(체중)을 5분간에 걸쳐 서서히 정맥 주사하였다.

주정 투여후 10분과 30분에 걸쳐 각각 심장천자(心臟穿刺)를 하고 응혈제로는 EDTA를 사용하였다. 혈중 주정은 Levine Bodansky method를 사용하여 측정하였다.

(2) 실험성적

주정과 본 발명의 투여시의 혈중 주정 농도의 변화는 다음 표 5과 같다.

(표 5)

| 측정시간 (주정투여後) | 집토끼 | 주 정 단 독 (Mean±S. E. mg/mlc) | 집토끼 | 주 정+복 합 제 (Mean±S. E. mg/ml) | P |
|-----------------|-----|--------------------------------|-----|---------------------------------|-------|
| 10 分 | 10 | 2.07±0.01 | 10 | 1.40±0.05 | P<.05 |
| 30 分 | 10 | 1.41±0.02 | 10 | 1.00±0.02 | P<.05 |

상기 표 5에서 주정 투여전 본 발명을 투여한 실험군에서 현저히 낮은 혈중 주정 농도를 보였다. 특히 30분에서 보다 10분에서 그 차이가 크다.

(3) 고찰

알코올 대사는 주로 간에서 이루어진다. 신장, 근육 등 간 이외에서도 약 20%정도 대사되고 있다.

Alcohol 대사의 첫 단계는 산화로써 acetaldehyde로 변하는 것이다. 이 반응에는 효소인 alcohol dehydrogenase(ADH)과 catalase microsomal ethanol oxidizin system(MEOS) 등이 관여하고 있다.

그런데 본 발명의 투여가 혈중 주정농도를 저하시키는 것은 사실인데, 이것이 ADH, 또는 MEOS pathway중 어느쪽에 큰 영향을 미쳤는지는 실험을 더 계속하여 규명할 일이나 Aconite 보다는 Sulfur의 대사가 잘 알려져 있다. 또한 본 발명의 성분에는 Aconite와 Sulfur 외에도 Mica, Alumen 등의 성분이 함유되어 있어 약리 작용에 많은 변화를 줄것으로 추정된다.

본 발명의 실험 결과 1차적으로는 알코올의 대사를 촉진하고 2차적으로는 중추신경계의 정은(靜隱)작용으로 알코올 중독자의 치료에 유효한 것으로 보여진다(실험자:경북대학 의대 신경정신과 교실 홍재봉 외 3인)

[효과]

본 발명은 독성이 아주 약한 가공부자의 미량과 결정유황, 가열운모, 백반 등의 복합제제로 조성되었기 때문에, 복합제제의 유효성분에 의하여 각종 마약류, 알코올 등의 중독환자들의 금단증상에 대한 중추신경의 진정 작용에 의하여 고통을 완화하면서 종래의 다른 중독치료제 보다도 단기간내에 금단증상을 치료할 수 있고 또한 본 발명의 복용은 2차적인 중독현상이 없으므로 치료후의 재발의 우려가 적으며, 종래 Chlorpromazine의 중독치료제와 달리 치료중 신체적 부작용이 거의 발견되지 않아 각종 중독치료에 유효한 효과가 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

약국방으로 지정된 결정유황 75-80%, 운모 5-7%, 백반 0.8-1.2%, 무독성 가공부자 0.7-0.9%의 중량%로 균일하게 배합하여 정결제로 전분 10-13중량%를 적량의 물과 함께 혼합하여 1정당 부자 성분이 약 4mg정도 함유되는 크기의 알약으로 정제(錠製)하여서 된 것을 특징으로 한 부자-유황복합제제.

도면

도면1



