



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0130403
(43) 공개일자 2013년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/167 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0054199

(22) 출원일자 2012년05월22일

심사청구일자 2012년05월22일

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산 남구 무거2동 산29

(72) 발명자

권용순

서울특별시 노원구 중계동 롯데우성아파트 101동 707호

(74) 대리인

특허법인태백

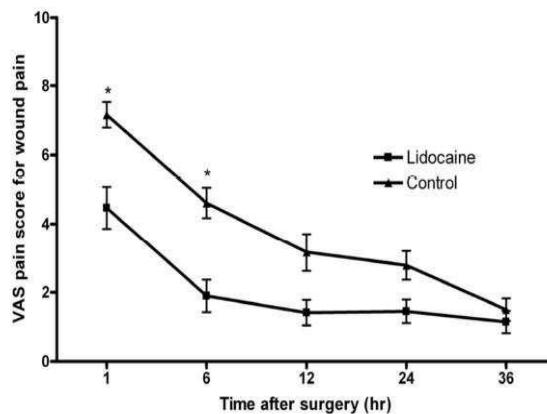
전체 청구항 수 : 총 4 항

(54) 발명의 명칭 복강경하 자궁적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물

(57) 요약

본 발명은 리도카인(lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물에 관한 것으로, 본 발명에 따른 경피 투여 조성물을 복강경하 자궁 적출술 후 투관침 제거부위에 도포하는 간편한 방법을 통해 복강경하 자궁절제술을 받은 환자의 통증을 효과적으로 감소시킬 수 있다.

대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

리도카인(lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 경피 투여 조성물은 중합체 매트릭스, 크림, 젤, 유화액 또는 연고로 제형화된 것인 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 경피 투여 조성물은 복강경하 자궁 적출술 후 외과적으로 폐쇄된 상처의 외면상에 1일 1 내지 3회 도포되는 것인 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

테트라카인, 부피바카인, 프틸로카인, 메피바카인, 프로카인, 클로로프로카인, 로피바카인, 디부카인, 에티도카인 및 벤조카인으로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나 이상의 화합물을 추가로 포함하는 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 리도카인(lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 20,000,000명 이상의 환자가 매년 수술 절차를 밟는다. 수술 후 통증(절개 후 통증) 또는 수술 또는 외상 손상 후에 일어나는 통증은 심각하고 종종 난치성의 의료 문제이다.

[0003] 통증은 통상적으로 수술 부위 부근에 국한된다. 수술 후 통증은 2가지의 임상적으로 중요한 양상, 즉 휴식기 통증, 또는 환자가 움직이지 않을 때 발생하는 통증 및 움직임 때 (기침/재채기, 침대에서 일어날 때, 물리치료 등) 악화되는 기계적 통증을 가질 수 있다. 대수술에 대한 수술 후 통증 관리의 주요 문제는, 통상적으로 사용되는 약물이 회복을 지연시키고, 입원을 장기화하고, 특정한 취약한 환자 그룹을 심각한 합병증의 위험에 빠지게 하는 많은 두드러진 부작용을 갖는다는 것이다.

[0004] 통증 및 불편함의 관리에 있어서, 국소 마취제가 널리 사용된다. 국소 마취제는 나트륨 채널을 주로 이용하는 신경과 그 이외의 흥분막을 따라 발생하는 흥분과 전도를 가역적으로 차단한다. 임상적으로, 이러한 작용은 신체 특정 부위의 통각을 차단한다. 일반적으로 국소 마취제는 약염기이다. 국소 마취제에는 3개의 주요 부류가 있으며, 에스테르 유도체(예: 코케인, 프로케인 등), 아마이드 유도체(예: 리도카인, 부피바케인 등), 및 기타(예: 디클로닌(dyclonine), 프라목신(pramoxine) 등)가 그것이다.

[0005] 국소 마취제중에서, 리도카인, 2-(디메틸아미노)-N-(2,6-디메틸페닐)-아세트아미드는 정맥주사용액으로서 심실성 빈맥증(심장의 부정맥)의 치료로 특히 유명하다(한 예로서 미국특허 3,968,205 참조). 리도카인은 또한 국소적인 적용 또는 에어로졸(예: 비충혈을 감소시키기 위한 비용 에어로졸(nasal aerosol))로 국소적인 혈액의 흐

를 줄이기 위한 혈관수축제로서 널리 사용된다(미국특허 5,534,242 참조). 또한, 리도카인은 포진후 신경통(PHN), 대상포진에 의한 신경 손상 통증(대상포진과 포진후 신경통), 및 유사한 신경병증을 감소시키는 치료효과로 유명하다. 예를 들어, 미국특허 RE37,727에는 패치와 드레싱을 이용하여 리도카인을 피부 표면으로부터 피부로 송달시킴으로써 리도카인을 진피 내로 투여하는 것을 이용하는 방법이 개시되어 있다.

[0006] 자궁적출술(Hysterectomy)에는 배를 열고 수술하는 복식(Abdominal Hysterectomy)과 질쪽으로 수술하는 질식(Vaginal Hysterectomy) 두 가지가 있으며, 최근에는 내시경하 질식 수술(LAVH: Laparoscopic Assisted Vaginal Hysterectomy)이 주로 이용되고 있다. 내시경하 수술인 복강경하 자궁 적출술은 개복할 필요 없이 배에 작은 구멍을 뚫고 복강경을 이용해서 복강내에서 수술을 시행한 후 질을 통해서 자궁을 적출하는 방법으로, 복식 자궁절제술에 비하여 정밀한 수술이 가능하고 흉터가 적게 남고, 수술 후 통증이 적으며, 수술 중 출혈량을 줄이게 되어 수술 후 빠른 회복을 도모할 수 있다는 장점이 있다.

[0007] 그러나, 복강 내 이산화탄소의 주입 및 복벽으로 투관침 삽입 등의 원인에 의해 복강경 수술 후에도 심한 통증을 호소하는 환자들이 증가하고 있는 실정이다. 따라서 복강경하 자궁 적출술을 시행 받은 환자의 통증을 효과적으로 감소시킬 수 있는 방법의 개발이 시급하다. 이에 본 발명의 발명자들은 리도카인을 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화 용도에 사용하고자 하였고, 임상 시험을 통해 리도카인이 복강경하 자궁 적출술을 받은 환자의 수술후 통증을 완화시키는 효과가 우수함을 확인한 후 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 따라서 본 발명은 리도카인의 신규 용도로, 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화 용도를 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 과제의 해결을 위하여, 본 발명은 리도카인(lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0010] 본 발명에 따른 경피 투여 조성물을 복강경하 자궁 적출술 후 투관침 제거부위에 도포하는 간편한 방법을 통해 복강경하 자궁절제술을 받은 환자의 통증을 효과적으로 감소시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 리도카인 적용군 및 대조군을 대상으로 수술 후 1시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간마다 통증 점수(Visual analogue scale; VAS)를 측정한 실험 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 발명은 리도카인(lidocaine)을 유효성분으로 포함하는 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물을 제공한다.

[0013] 상기 리도카인은 복강경하 자궁 적출술을 받은 환자의 수술후 통증을 완화시키는 효과가 우수하여, 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용도로 유용하게 사용될 수 있다.

[0014] 따라서 본 발명은 유효성분으로 포함하는 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화용 경피 투여 조성물, 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료제의 제조를 위한 리도카인의 용도, 그리고 치료상 유효량의 리도카인을 대량체에 투여하는 단계를 포함하는 복강경하 자궁 적출술 후 통증 치료 또는 완화방법을 제공한다.

[0015] 본 발명의 한 구체예에서, 상기 경피 투여 조성물은 경피 투여 조성물 100중량부에 대하여 리도카인을 0.01 내지 90 중량부, 0.1 내지 90 중량부, 1 내지 90 중량부, 또는 10 내지 90 중량부로 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니고, 환자의 상태 및 질환의 종류 및 진행 정도에 따라 달라질 수 있다.

[0016] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 경피 투여 조성물은 담체, 부형제, 붕해제, 감미제, 피복제, 팽창제, 윤활제, 활택제, 향미제, 향산화제, 완충액, 정균제, 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제로 이루어진 군에서

선택되는 하나 이상의 보조제를 추가로 포함할 수 있다.

- [0017] 구체적으로 담체, 부형제 및 희석제는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 사용할 수 있으며, 경구투여를 위한 고형제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제에는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스 또는 락토오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다. 경구를 위한 액상제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 있으며 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조제, 좌제 등이 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로콜, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로세라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0018] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 경피 투여 조성물은 국소적인 피부 적용을 위해 제형화 될 수 있으며, 보다 구체적으로 중합체 매트릭스, 크림, 젤, 유화액 또는 연고로 제형화될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0019] 본 발명의 일실시예에서, 상기 경피 투여 조성물은 리도카인 외에 상이한 약동학과 약력학을 갖는 다른 약학적인 유효성분을 추가적으로 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, 테트라카인, 부피바카인, 프틸로카인, 메피바카인, 프로카인, 클로로프로카인, 로피바카인, 디부카인, 에티도카인 및 벤조카인으로 이루어진 그룹에서 선택된 어느 하나 이상의 물질을 추가로 포함할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 경피 투여 조성물은 복강경하 자궁 적출술 후 외과적으로 폐쇄된 상처의 외면상에 1일 1 내지 3회 도포되는 방법을 통해 적용될 수 있다.
- [0021] 본 발명에 사용된 "외과적으로 폐쇄된 상처"란 용어는 피부의 마주보는 가장자리-상처 포함-가 장치 또는 물질에 의해 함께 연결되도록 폐쇄시킨 임의의 상처를 의미한다. 외과적으로 폐쇄된 상처는 비 제한적으로 봉합사(흡수성 또는 비 흡수성, 합성 또는 천연), 스테이플 및 생물학적 야교에 의해 폐쇄시킨 상처를 포함한다. 보다 구체적으로, 복강경하 자궁 적출술시 생성된 투관침 제거부위가 이에 해당할 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본 발명의 일실시예에서, 상기 경피 투여 조성물은 외과적으로 폐쇄된 상처의 표면에 인접하여 적용되는 패취에 함유될 수 있다. 바람직하게는, 상기 패취 성분은 피부의 점탄성 성질을 닮아, 움직이는 동안 피부에 합치되어 과도한 전단과 탈층을 방지한다.
- [0023] 본 발명에 사용된 "패취"는 적어도 국소적인 피부 적용을 위해 제형화된 경피 투여 조성물과 덮개 층을 포함하며, 따라서 상기 패취를 외과적으로 폐쇄된 상처 위에 놓아 패취/약물 제형을 상기 상처의 표면에 인접하게 배치시킬 수 있다. 바람직하게는 상기 패취는 각질층, 상부 표피를 통해 진피 내로의 약물 전달을 최대화하고 순환기 내로의 흡수를 최소화하며, 지체 시간을 감소시키고, 균일한 흡수를 증진시키며 역학적인 마찰 이탈을 감소시키도록 고안된다.
- [0024] 상기 경피 투여 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질환의 종류 및 정도, 약물 형태, 투여경로 및 기간에 따라 달라질 수 있으며 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 일실시예에 따르면 이에 제한되는 것은 아니지만 1일 투여량이 0.01 내지 1,000 mg/kg, 구체적으로는 0.1 내지 1,000 mg/kg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 100 mg/kg 일 수 있다. 본 발명의 일실시예에서, 상기 경피 투여 조성물은 외과적으로 폐쇄된 상처의 외면상에 1일 1 내지 3회, 바람직하게는 2회 도포될 수 있으며, 상기 패취 형태로 사용되는 경우 패취는 8 내지 16시간마다 교체될 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0025] 본 발명에 있어서, 상기 '대상체'는 인간을 포함하는 포유동물일 수 있으나, 이들 예에 한정되는 것은 아니다.
- [0026] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업

계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0027] <실시예 1> 리도카인 패취 제제의 통증 조절 효과 검토

[0028] 1. 실험 방법

[0029] 관동대학교 제일병원 산부인과에 내원한 복강경하 자궁 적출술을 시행 받은 환자 40명을 대상으로, 리도카인 패취 제제의 통증 조절 효과를 전향적, 이중 맹검법, 무작위 대조군 시험으로 분석하였다. 수술의 적응증은 자궁 근종, 자궁 선근증, 자궁 내막증, 자궁 내막 증식증, 비정상 자궁 출혈 등을 포함하였다.

[0030] 20명의 실험군 및 20명의 대조군 간에 나이, 몸무게, 질병, 수술 유형, 수술 시간, 보행 정도 및 평균 병원 체류 기간 등의 인자는 크게 차이가 없었으며, 이를 표 1에 나타내었다.

[0031] [표 1]

	Lidocaine (N = 20)	Control (N = 20)	P value
Mean Age (years)	43.64 ± 7.94	41.55 ± 6.52	0.37
Weight (Kg)	59.51 ± 8.88	55.16 ± 5.50	0.07
Type of surgery			
LAVH	N = 10	N = 10	
Uterine Myoma	7	6	0.64
CIS of uterine cervix	3	4	
LM	N = 10	N = 10	
Mean Operation Time (min)	86.25 ± 30.38	88.75 ± 26.60	0.78
Mean Anesthesia Time (min)	139.50 ± 89.07	154.00 ± 123.63	0.67
Mean Length of Stay (days)	2.70 ± 0.80	3.35 ± 1.39	0.07

[0032] LAVH, laparoscopic assisted vaginal hysterectomy

[0033] CIS, Carcinoma in situ

[0034] LM, laparoscopic myomectomy

[0035] 환자의 투관침 제거 부위 마다 리도카인 패취 1장(700mg lidocaine, 10X14cm)을 4등분(1/4 X 700=175mg, 5X7cm)하여 붙이고, 각 패취는 모두 12시간마다 새 것으로 교체하였다. 따라서 투관침 부위 개수가 4개인 경우, lidocaine의 1일 총 투약량은, (175mg X 4)X2 = 1400mg/24시간, 투관침 부위 개수가 3개인 경우, 1일 총 투약량은, (175mg X 3)X2 = 1050mg/24시간 으로 하였다. 시험군은 리도카인 패취위에 거즈(10X10cm Medix)를 덮어 패취가 보이지 않게 하고, 대조군 역시 수술 상처 부위에 같은 거즈를 덮어주어 그 외적 차이가 두 그룹 사이에 다르지 않도록 하였다.

[0036] 사용된 패취의 정보는 아래와 같다.

[0037] 1) 주성분의 일반명: lidocaine

[0038] 2) 상품명: 리도타п(Lidogesic®, icure, Inc., Korea) 전문의약품, 분류 번호: 264

[0039] 3) 원료 약물 및 분량: 5% lidocaine(USP) base 700mg/patch

[0040] 4) 제형: 한 면은 백색 내지 밝은 황색의 약한 특이취가 있는 중합점착층이 플라스틱필름으로 덮여 있고, 한 면은 부직포로 되어 있는 카타플라스마(cataplasma)

[0042] 보충적인 진통제로 fentanyl 50 µg, Tarasyn(ketorolac tromethamine, 1ampule: 30mg) 등을 의사의 재량에 따라 intravenous로 투여하였다. 이에 대해 환자 통증이 감소되지 않으면, Demerol(pethidine, 1ampule: 50mg) 25mg 을 intramuscular로 투약하였다.

[0043] 이후 수술 후 1시간, 6시간, 12시간, 24시간, 36시간마다 통증 점수 (Visual analogue scale; VAS)를 설문조사 형식으로 기록하였다. No pain부터 very severe pain까지 100mm 선 위에 환자가 표시하였다.

[0044] 또한 다른 통증 점수로 verbal rating pain scales (VRS)를 이용하였다.

[0045] (통증이 기침할 때 없으면 0, 심호흡할 때 없고 기침할 때 있으면 1, 정상 호흡 때 없으나 심호흡 때 통증은 2, 정상 호흡 시 통증은 3, 정상 호흡 때 심한 통증은 4)

[0046] 그 외, 어깨 통증 유무, 상복부 통증 유무, 오심 유무, 구토 유무, 상처 부위 통증 유무, 투관침 부위 중 가장 통증이 심한 부위, 수술 부위 가려움증 등의 정도를 분석하였다.

[0047] 2. 실험 결과

[0048] 결과를 도 1에 나타내었다.

[0049] 도 1을 참조하면, 리도카인이 적용된 실험군은 대조군에 비해 수술 후 1 및 6 시간 후 매우 낮은 VAS 점수를 보였다(각각 P=0.005 및 <0.0005).

[0050] 보다 구체적으로, 휴식 시 수술후 통증에 대한 수술 후 1시간의 VAS 점수는 리도카인이 적용된 실험군에서 대조군보다 낮게 나타났다(P=0.045). 보행이나 이동 시의 수술후 통증에 대한 VAS 점수는 대조군과 큰 차이가 없는 것으로 나타났다. 수술후 통증에 대한 VRS 점수(총 5단계)는 리도카인이 적용된 실험군에서 수술 후 6시간, 12 시간 후 대조군보다 낮게 나타났다(각각 P=0.015 및 0.035). 평균 통증 점수는 시간의 경과에 따라 점차 감소하였다.

[0051] 어깨 통증 유무, 상복부 통증 유무, 상처 부위 통증 유무, 투관침 부위 중 통증 유무 등은 실험군 및 대조군 모두에서 유사하게 나타났다.

[0052] 또한 보충적으로 투여된 진통제 또한 실험군 및 대조군 모두에서 유사한 양으로 나타났으며, 보다 구체적으로 표 2를 참조하면, Ketorolac의 투여량은 실험군 및 대조군 각각에서 7.5 mg [range 0-60 mg] 및 20 mg [range 0-60 mg]으로 나타났으며(P=0.117), dermarol의 투여량 또한 실험군 및 대조군 각각에서 0 mg [range 0-25 mg] 및 0 mg [range 0-50 mg]로 유사하게 나타났다 (P=0.077).

[0053] [표 2]

	Lidocaine (N = 20)	Control (N = 20)	P value
Ketorolac (mg)	7.5 (0-60)	20 (0-60)	0.117
Demerol (mg)	0 (0-25)	0 (0-50)	0.077

[0054]

[0055] 또한 수술 후 오심 유무, 구토 유무 등 또한 수술 후 1, 6, 12, 24 및 36시간 후, 두 실험군 모두에서 유사하게 나타났으며, 리도카인 패취로 인한 어떤 상처, 접촉성 피부염, 전신 부작용이 보고된 바 없는 것으로 나타났다.

[0056] 따라서 상기 실험을 통해, 복강경하 자궁 적출술을 시행 받은 환자에게 리도카인 패취 제제의 경피 적용을 통해 수술 후 1 내지 6시간에 해당하는 수술 후 초기 통증을 효과적으로 저감시킬 수 있음을 확인할 수 있었다.

[0057] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할

것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1

